

ОТЗЫВ

**официального оппонента доктора медицинских наук,
профессора Эрмана Михаила Владимировича
на диссертацию Балботкиной Евгении Владимировны
на тему «Исследование роли глюкагоноподобного пептида-1 в регуляции выделения
воды и ионов натрия у детей», представленную в диссертационный совет 24.1.137.01
на базе ФГБУН Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН
на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям:
1.5.5. Физиология человека и животных, 3.1.21. Педиатрия**

Актуальность

Работа Балботкиной Е.В. посвящена исследованию роли глюкагоноподобного пептида-1 в регуляции выделения воды и ионов натрия. Глюкагоноподобный пептид-1 является представителем группы биологически активных веществ, инкретинов, к которой он отнесен за способность стимулировать глюкозозависимую секрецию инсулина поджелудочной железой при поступлении пищи и/или воды в желудочно-кишечный тракт человека. Основные исследования функций глюкагоноподобного пептида-1 были посвящены изучению его роли в регуляции углеводного обмена. Глюкагоноподобный пептид-1, его синтетические миметики, а также вещества, продлевающие время его циркуляции в системном кровотоке в последние десятилетия стали широко применяться в терапии сахарного диабета 2 типа и ожирения. Кроме того, рассматривалась его клиническая роль в ограничении нежелательных последствий после перенесенных инсультов и инфарктов.

С конца первого десятилетия XXI века стали появляться единичные работы о возможном влиянии глюкагоноподобного пептида-1 на потребление воды и солей у лабораторных животных, здоровых людей, а также у пациентов с ожирением. В ряде было показано, что миметики глюкагоноподобного пептида-1 влияют на величину натрийуреза и диуреза, а также на выведение воды почками при гипергидратации как в эксперименте у крыс, так и у обследованных людей. Однако, несмотря на возрастающий интерес к этой теме, не были изучены факторы, отвечающие за стимуляцию секреции глюкагоноподобного пептида-1, и не выявлены механизмы его участия в регуляции водно-солевого гомеостаза. Ранее в исследованиях не рассматривалась возможность взаимосвязи между влиянием глюкагоноподобного пептида-1 на углеводный обмен и водно-солевой баланс, не анализировалась его секреция при патологии у детей, когда вовлечен локус секреции этого инкретина. Не вызывает сомнения, что изучение секреции и эффекта

глюкагоноподобного пептида-1 при таком подходе позволит определить его место в системе регуляции функции почек, а также интегрировать новые научные данные в фундаментальные представления о системе регуляции водно-солевого гомеостаза и ее взаимосвязи с регуляцией метаболизма в организме, в частности углеводного обмена. Работа Балботкиной Е.В. содержит в себе как экспериментальный анализ влияния глюкагоноподобного пептида-1 на состояние осмо- и ионорегулирующей функций почек, так и клиническую оценку секреции пептида и его влияния на функции почек у человека в зависимости от водно-солевого баланса организма. Известно, что глюкагоноподобный пептид-1 секретируется специализированными клетками тонкого кишечника, что делает актуальным вопрос о его функции в условиях патологии отделов желудочно-кишечного тракта, которые прямо или косвенно связаны с секрецией этого регуляторного пептида. Исходя из этого факта, является актуальной проведенная автором оценка секреции глюкагоноподобного пептида-1 и состояния осморегулирующей функции почек у детей при целиакии и хроническом гастродуодените, заболеваниях желудочно-кишечного тракта, имеющих потенциальное влияние на секрецию инкретина.

Все вышеизложенное подтверждает актуальность избранной Е.В. Балботкиной темы и оправдывает цель диссертации – изучить механизмы участия глюкагоноподобного пептида-1 в регуляции водно-солевого обмена и его влияния на функции почек в эксперименте на лабораторных животных и при ряде заболеваний желудочно-кишечного тракта у детей в клинике.

Цели и задачи исследования

В работе поставлена цель – исследовать особенности секреции и механизмы участия глюкагоноподобного пептида-1 в регуляции водно-солевого обмена и влиянии его на функции почек как в эксперименте (лабораторные животные), так и в клинике (дети с патологией желудочно-кишечного тракта). Шесть основных задач вытекают из цели, связаны единой логикой и последовательно разрешаются в процессе исследования. Изучение рецензируемого диссертационного исследования показывает, что автор полностью выполнил указанную цель и справился с поставленными задачами.

Положения, вынесенные на защиту

На защиту автором были вынесены 6 следующих положений:

1. Глюкагоноподобный пептид-1 является звеном каскадного механизма регуляции водно-солевого гомеостаза. Стимулируя рецепторы клеток проксимального канальца нефрона, глюкагоноподобный пептид-1 приводит к уменьшению изоосмотической

реабсорбции жидкости, увеличению ее притока в дистальные отделы нефрона и к ускорению нормализации водно-солевого обмена.

2. Продление периода полужизни глюкагоноподобного пептида-1, циркулирующего в крови, путем блокады активности фермента дипептидилпептидазы-4 ускоряет восстановление физико-химических параметров жидкостей внутренней среды при осморегуляции. Данный эффект сопоставим с действием эксенатида.

3. Стимулом секреции глюкагоноподобного пептида-1 служит растяжение желудка.

4. При потреблении воды прирост секреции глюкагоноподобного пептида-1 такой же, как и при потреблении глюкозы. Регуляция гликемии и ионорегуляция связаны участием глюкагоноподобного пептида-1.

5. Глюкагоноподобный пептид-1 участвует в осморегуляции и обеспечении водно-солевого гомеостаза у здоровых детей и взрослых.

6. У детей при ряде форм патологии желудочно-кишечного тракта (целиакия, хронический гастродуоденит) нарушена секреция глюкагоноподобного пептида-1 и зависящая от него осморегулирующая функция почек.

Научная новизна

Балботкина Е.В. впервые показала, что растяжение желудка стимулирует секрецию глюкагоноподобного пептида-1. Эксперименты на крысах позволили автору установить последовательность реакций, лежащих в основе эффекта данного инкретина в почке. Глюкагоноподобный пептид-1 взаимодействует с собственными рецепторами в клетках проксимального канальца, уменьшает проксимальную реабсорбцию жидкости в нем, что увеличивает поступление канальцевой жидкости в дистальный сегмент нефрона. Диурез и осмоляльность мочи в этих условиях зависят от уровня секреции аргинин-вазопрессина нейрогипофизом.

Можно констатировать, что в работе автором впервые продемонстрировано функциональное значение глюкагоноподобного пептида-1 в водно-солевом гомеостазе – блокада вилдаглиптином ферментативного разрушения глюкагоноподобного пептида-1 сохраняет его в крови, что ускоряет восстановление физико-химических параметров жидкостей внутренней среды после введения в организм избытка солей или воды.

В работе представлены новые сведения о том, что глюкагоноподобный пептид-1 участвует в осморегуляции и стабилизации водно-солевого обмена у детей. При целиакии и хроническом гастродуодените снижено выведение воды почками в условиях функциональной пробы с водной нагрузкой. При хроническом гастродуодените, сопровождающемся повреждением слизистой оболочки желудка, введение воды не

стимулирует секрецию глюкагоноподобного пептида-1.

Получены новые данные о том, что секреция глюкагоноподобного пептида-1 в кровь возрастает в равной степени при поступлении в желудок воды или раствора глюкозы, установлена взаимосвязь гипогликемического и натрийуретического эффектов глюкагоноподобного пептида-1.

Теоретическая и практическая значимость работы

Проведенное исследование имеет высокую теоретическую и практическую значимость, которая определяется современным состоянием изучения проблемы участия глюкагоноподобного пептида-1 в регуляции водно-солевого баланса, в том числе при патологии желудочно-кишечного тракта у детей. Результаты диссертационной работы позволили выявить новый механизм в регуляции водно-солевого гомеостаза – каскадный механизм регуляции функции почек, ключевое значение в котором имеет гормон желудочно-кишечного тракта глюкагоноподобный пептид-1. Охарактеризованы особенности секреции глюкагоноподобного пептида-1 и осморегулирующей функции почек у детей с целиакией и хроническим гастродуоденитом. Полученные результаты имеют значение для понимания патогенеза симптомов нарушения водно-солевого обмена при заболеваниях желудочно-кишечного тракта у детей.

Результаты исследования указывают на практическую необходимость диспансерного наблюдения взрослых пациентов, имевших в детском возрасте патологию желудочно-кишечного тракта, поскольку у них в последующем могут развиваться нарушения углеводного обмена, в частности сахарный диабет. В терапевтической практике следует учитывать способность глюкагоноподобного пептида-1 и препаратов, продляющих его циркуляцию в крови, влиять как на углеводный обмен, так и на функции почек. Инкретиномиметики, ингибиторы дипептидилпептидазы-4, а также комбинации препаратов в перспективе могут быть рассмотрены как факторы терапии сочетанных нарушений углеводного и водно-солевого обмена.

Методы исследования, апробация и достоверность полученных результатов

Достоверность полученных результатов и обоснованность выводов обеспечивалась использованием современных методов, таких как иммуноферментный и биохимический анализ, осмометрия, пламенная фотометрия и спектрофотометрия, анкетирование, анамнестический метод, метод функциональных нагрузочных проб, а также применением комплексного клиничко-экспериментального подхода. Также достоверность результатов обеспечивалась использованием аттестованных средств измерения, удовлетворительной

оценкой погрешности измерений, согласованием полученных результатов с литературными данными, а также согласованием данных, полученных различными методами исследования. Обработка полученных данных проводилась с использованием тщательно подобранных прикладных программ статистической обработки, повышающих точность и снижающих субъективность полученных результатов.

Структура диссертации

Диссертация имеет традиционную структуру и состоит из списка сокращений, введения, обзора литературы (Глава 1), характеристики материалов и методов исследования (Глава 2), результатов исследования (Глава 3), обсуждения результатов (Глава 4), выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Работа хорошо иллюстрирована, что упрощает понимание изложенного материала.

Глава 1 «Обзор литературы» указывает на детальное знание автором не только истории исследуемого вопроса, роли глюкагоноподобного пептида-1 в регуляторных процессах в организме животных и человека и особенностей его секреции при некоторых заболеваниях, но и освещает степень разработанности темы в отечественной и зарубежной литературе. Изученные литературные источники свидетельствуют о достаточной информационной проработке исследования; позволили автору выявить проблемную ситуацию и всесторонне ее рассмотреть. Обзор с интересом читается.

Глава 2 «Материалы и методы исследования» написана достаточно подробно для воспроизведения экспериментальных методик. В главе описывается, на каком материале проводилось исследование и какие физиологические методы применялись, в том числе методы, модифицированные с участием автора.

Глава 3 «Результаты исследования» включает 7 разделов.

Первые три раздела отвечают на вопросы о стимуле секреции глюкагоноподобного пептида-1, механизме его действия в почке и роли рецептора глюкагоноподобного пептида-1 в регуляции водно-солевого баланса. Приведенные в этом разделе данные демонстрируют, что растяжение желудка, возникающее при потреблении воды и пищи, служит стимулом для секреции глюкагоноподобного пептида-1. Распространяясь с током крови, глюкагоноподобный пептид-1 достигает почек и взаимодействует с рецептором в клетках проксимального канальца. Это приводит к уменьшению реабсорбции жидкости в проксимальном сегменте нефрона, вызывая, таким образом, возрастание притока жидкости в дистальный сегмент нефрона и собирательные трубки. Этот механизм позволяет быстрее нормализовать сдвиги в водно-солевом балансе организма.

В четвертом разделе приведены убедительные доказательства функционального

значения увеличения концентрации глюкагоноподобного пептида-1 в крови для поддержания водно-солевого гомеостаза, полученные в эксперименте. Последующие разделы, относящиеся к клинической части диссертационного исследования, анализировались с особым интересом. В них автор описывает секрецию глюкагоноподобного пептида-1 и функции почек у здоровых взрослых и детей и у пациентов с патологией желудочно-кишечного тракта после пробы с водной нагрузкой. Показано, что водная нагрузка у здоровых детей и взрослых стимулирует секрецию глюкагоноподобного пептида-1, который участвует в осморегуляции и стабилизации водно-солевого обмена. Показано, что у здоровых взрослых людей прирост секреции пептида после водной нагрузки сопоставим с таковой после нагрузки глюкозой. В случае патологии желудочно-кишечного тракта, как при целиакии, так и при хроническом гастродуодените снижается скорость выведения избытка воды почками после функциональной пробы с водной нагрузкой. При этом, в случае пациентов с гастродуоденитом, снижение выведения воды почками сопряжено с отсутствием увеличения концентрации глюкагоноподобного пептида-1 в крови в ответ на водную нагрузку. В заключительном разделе третьей главы описано влияние агониста рецепторов глюкагоноподобного пептида-1, эксенатида, на гликемию и функцию почек у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и установлено, что регуляция гликемии и экскреции натрия почкой связаны участием глюкагоноподобного пептида-1.

В главе «Обсуждение» на высоком уровне, подробно и полно раскрываются физиологические основы представленных результатов, приводятся подкрепления с привлечением собственных данных и данных из источников мировой литературы. Данный раздел суммирует полученные результаты. Выводы и практические рекомендации работы обоснованы и отражают основные полученные результаты.

Автореферат диссертации оформлен в соответствии с требованиями ВАК, отражает содержание работы в полном объеме. Содержание автореферата и научных публикаций соответствует основным положениям диссертации.

Личный вклад автора

Материалы, вошедшие в данную работу, выполнены автором, который внес значительный вклад в разработку концепции научного исследования, в получение и анализ результатов. Экспериментальные данные при работе с лабораторными животными и обследуемыми пациентами получены автором лично. Диссертационная работа прошла экспертизу и получила грантовую поддержку в рамках 2 Грантов РНФ и 2 Грантов РФФИ.

Стиль и оформление, публикации по теме диссертации

Рукопись занимает 146 страниц машинописного текста, включая список литературы (325 источников: 23 отечественных и 302 – иностранных). Работа содержит 29 таблиц и 29 рисунков. Диссертация и автореферат написаны в хорошем научном стиле, число опечаток и стилистических погрешностей минимально. Оформление соответствует требованиям ВАК. По теме диссертации опубликовано 6 статей в рецензируемых журналах, материалы диссертационной работы неоднократно докладывались на крупных международных и отечественных конгрессах и конференциях и отражены в 16 тезисах докладов.

Вопросы и замечания

Замечаний по тексту и оформлению работы нет.

При рецензировании работы возник ряд вопросов для дискуссии:

1. В Вашей работе указано, что в исследовании приняли участие 15 практически здоровых взрослых и 41 взрослый пациент с сахарным диабетом 2 типа. Могли бы Вы пояснить необходимость включения именно этих групп обследуемых для решения задач диссертации?

2. В практических рекомендациях у вас в пункте 1 сказано, что у детей предпочтительно пероральное поступление жидкости по сравнению с парентеральным путем. Могли бы Вы пояснить, о каких именно жидкостях идет речь, насколько важен состав указанных жидкостей в зависимости от способа поступления, и как именно этот пункт рекомендаций связан с системой секреции глюкагоноподобного пептида-1? Какие последствия возможны у пациентов детского возраста в случае несоблюдения данной рекомендации при длительном парентеральном поступлении растворов?

3. В Выводах вашей работы говорится о том, что глюкагоноподобный пептид-1 участвует в регуляции не только гликемии, но и выведения воды и натрия почкой. Из клинической практики известно, что ожирение у подростков часто сопровождается артериальной гипертензией. Как вы думаете, каким образом глюкагоноподобный пептид-1 участвует в возникновении данной формы патологии?

Следует отметить, что поставленные вопросы имеют дискуссионный характер и ни в коей мере не умаляют научную ценность работы и качество полученных результатов.

Заключение

Диссертация Балботкиной Евгении Владимировны на тему «Исследование роли глюкагоноподобного пептида-1 в регуляции выделения воды и ионов натрия у детей» является законченной самостоятельной научно-квалификационной работой, содержащей решение научной задачи – изучение механизмов участия глюкагоноподобного пептида-1 в

регуляции водно-солевого обмена, особенностей секреции глюкагоноподобного пептид-1 и его влияния на функции почек в экспериментах на лабораторных животных и при некоторых формах патологии желудочно-кишечного тракта у детей в клинике, – имеющей значение для физиологии человека и животных и педиатрии.

По своей актуальности, новизне, практической и теоретической значимости, методическому уровню и объему выполненных исследований, работа полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 №842 (в действующей редакции), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор, Балботкина Евгения Владимировна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 1.5.5. Физиология человека и животных, 3.1.21. Педиатрия.

Официальный оппонент

Заведующий кафедрой педиатрии Медицинского института Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет»,

доктор медицинских наук, профессор

Эрман Михаил Владимирович

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет», Медицинский институт.

Адрес: 199034, Санкт-Петербург, 21-я линия, д. 8а.

Тел.: +7(921)975-00-98

E-mail: erman1946@yandex.ru

Сайт: <https://med.spbu.ru>

ПОДПИСЬ РУКИ
УДОСТОВЕРЯЮ

НАЧАЛЬНИК УПРАВЛЕНИЯ КАДРОВ
С. В. МОРОЗОВА

Эрман Михаил Владимирович

