

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора Лариной Ирины Михайловны 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 и 3.1.21. – Педиатрия

Актуальность темы исследования. В представленной Балботкиной Е.В. диссертационной работе приведены результаты изучения автором роли глюкагоноподобного пептида-1 в регуляции выделения воды и ионов натрия. Глюкагоноподобный пептид-1 является инкретином, и относится к биологически активным веществам, способным стимулировать секрецию инсулина поджелудочной железой в ответ на поступление пищи и/или воды в желудочно-кишечный тракт человека в зависимости от уровня глюкозы в крови. Долгие годы основной клинический интерес в отношении глюкагоноподобного пептида-1 диктовался его ролью в регуляции углеводного обмена, что давало возможность его использования в терапии сахарного диабета 2 типа и ожирения. Кроме того, к глюкагоноподобному пептиду-1 росло внимание кардиологов и неврологов ввиду его способности ограничивать зону поражения тканей после инфаркта и инсульта. В последние 15 лет также появились исследования о возможной роли глюкагоноподобного пептида-1 в регуляции потребления воды и солей у животных и человека. В нескольких работах выявлена возможность использования синтетических миметиков этого пептида для модуляции диуреза и натрийуреза у лабораторных животных и обследованных людей.

Несмотря на значительное число исследований, посвященных глюкагоноподобному пептиду-1, открытыми оставались вопросы о стимуле секреции пептида в организме человека и животных и механизмах его участия в поддержании водно-солевого баланса. Учитывая вклад глюкагоноподобного пептида-1 в регуляцию углеводного обмена и его влияние на водно-солевой гомеостаз, немаловажным представляется вопрос о взаимосвязи этих процессов. Исследование глюкагоноподобного пептида-1 в связи с упомянутыми научными проблемами способно обогатить фундаментальные знания о системе регуляции функции почек, поддержании водно-солевого гомеостаза и взаимосвязи разных систем регуляции в организме.

Следует отметить, что диссертационная работа Балботкиной Е.В. включает не только экспериментальный анализ влияния глюкагоноподобного пептида-1 на осморегулирующую функцию почек, но и клиническую оценку процессов секреции пептида, его влияния на функции почек у человека в зависимости от состояния водно-солевого баланса организма. Кроме того, секреция глюкагоноподобного пептида-1 энтероэндокринными клетками тонкого кишечника делает актуальным вопрос о его функции при патологии отделов желудочно-кишечного тракта, в которых располагаются данные клетки. В связи с этим автор работы провела оценку секреции глюкагоноподобного пептида-1 и состояния осморегулирующей функции почек у детей при целиакии и хроническом гастродуодените. Указанные заболевания могут иметь потенциальное влияние на секрецию инкретина. Учитывая все вышеописанное, целесообразность решавшихся в работе Балботкиной Е.В. задач и их актуальность не вызывает сомнений.

Цели и задачи исследования, положения, вынесенные на защиту. Целью работы являлось изучение механизмов участия глюкагоноподобного пептида-1 в регуляции водно-солевого обмена, особенностей секреции глюкагоноподобного пептида-1 и его влияния на функции почек в экспериментах на лабораторных животных и при некоторых формах патологии желудочно-кишечного тракта у детей в клинике. Для достижения этой цели были сформулированы задачи, позволившие в экспериментах на животных и при обследовании групп пациентов выполнить диссертационное исследование.

Структура диссертации. Работа построена по традиционному для кандидатских диссертаций плану и состоит из Списка сокращений, Введения, Обзора литературы, Характеристики материалов и методов исследования, Результаты исследования, Обсуждения результатов, Выводов, Практических рекомендаций и Списка литературы. Работа изложена на 146 страницах и включает 29 рисунков и 29 таблиц. Список цитируемой литературы включает 325 источников.

Обзор литературы покрывает широкий временной диапазон работ и подтверждает отличное знакомство автора с состоянием исследований в нашей стране и в мире по теме работы. Обзор содержит описание истории исследуемого вопроса, роли глюкагоноподобного пептида-1 в регуляторных процессах в организме животных и человека и особенностях его секреции при некоторых заболеваниях, а также освещает степень разработанности темы в отечественной литературе и за рубежом.

Раздел «**Материалы и методы исследования**» демонстрирует владение

диссертантом техникой экспериментальных методов, использованных в работе. В этой главе содержатся сведения об объектах исследования, а также использованных физиологических методах, в том числе методах функциональных нагрузочных проб, модифицированных с участием автора под конкретные задачи исследования.

Раздел **Результаты** включает последовательное изложение данных о стимулах секреции глюкагоноподобного пептида-1, механизмах его влияния на функцию почек и роли рецептора глюкагоноподобного пептида-1 в регуляции водно-солевого баланса. Обсуждаются экспериментальные свидетельства функционального значения увеличения концентрации глюкагоноподобного пептида-1 в сыворотке крови для поддержания водно-солевого гомеостаза. В последующих частях данного раздела представлена клиническая часть диссертационного исследования. В них идет речь о секреции глюкагоноподобного пептида-1 и функции почек у здоровых детей и взрослых, а также у пациентов с патологией желудочно-кишечного тракта. В заключительной части раздела представлены результаты изучения влияния эксенатида (агониста рецепторов глюкагоноподобного пептида-1) на функцию почек и гликемию у пациентов с сахарным диабетом 2 типа.

Результаты отражают как объем проделанной работы, так и **новизну полученных данных**. В работе Балботкиной Е.В. впервые показано, что стимулом секреции глюкагоноподобного пептида-1 служит растяжение желудка, а также установлена последовательность реакций, лежащих в основе эффекта пептида в почке. Показано, что глюкагоноподобный пептид-1 взаимодействует с рецепторами клеток проксимального канальца, их активация уменьшает проксимальную реабсорбцию жидкости в тем самым увеличивает поступление канальцевой жидкости в дистальный сегмент нефрона и собирательные трубки. Последующее влияние других гормонов, в том числе аргинин-вазопрессина, на дистальные отделы нефрона позволяет предотвратить и/или быстро нормализовать сдвиги водно-солевого гомеостаза. В диссертационном исследовании автором впервые показано функциональное значение глюкагоноподобного пептида-1 в водно-солевом гомеостазе для ускорения восстановления физико-химических параметров жидкостей внутренней среды после введения в организм избытка солей или воды. В работе Балботкиной Е.В. представлены новые сведения об участии глюкагоноподобного пептида-1 в осморегуляции и стабилизации водно-солевого обмена у детей. Показано, что это находит проявление в снижении выведения воды почками в условиях функциональной пробы с водной нагрузкой при целиакии и хроническом гастродуодените, а также в отсутствии

стимулированной секреции глюкагоноподобного пептида-1 при гастродуодените. Впервые установлена взаимосвязь гипогликемического и натрийуретического эффектов глюкагоноподобного пептида-1 и равная по величине его секреция при поступлении в желудок воды или раствора глюкозы.

В разделе **Обсуждение результатов** автор анализирует полученные данные, и разбирает варианты их интерпретации. В данном разделе раскрывается функциональное значение глюкагоноподобного пептида-1 для регуляции функции почек и адаптации организма к факторам, меняющим состояние водно-солевого гомеостаза организма (потребление пищи и жидкости). Обосновывается последовательность процессов, лежащих в основе комплексного механизма регуляции водно-солевого баланса.

Показано влияние торможения деградации ГПП-1 в сыворотке крови на функцию почек. Так, глюкагоноподобный пептид-1 и препараты, продлевающие его циркуляцию в кровотоке, способны влиять на углеводный обмен и на функции почек, что имеет важное фундаментальное значение для понимания механизма поддержания гомеостаза. Анализ полученных данных позволяет автору прийти к выводу, что выявленное нарушение осморегулирующей функции почек у детей с целиакией не обусловлено изменением продукции ГПП-1, так как ни базальная, ни стимулированная водной нагрузкой секреция пептида не отличались от таковой в группе здоровых детей. Причиной нарушенной водовыделительной функции может быть замедление всасывания воды в желудочно-кишечном тракте, изменение как продукции ряда эндокринных факторов, регулирующих осмоляльность крови, так и реакции почек на них. При хроническом гастродуодените снижение эффективности осморегуляции имеет другой генез. У этой клинической группы секреция ГПП-1 в ответ на питье воды уменьшена вследствие поражения слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки. Таким образом, автор показала, что в норме у детей питье воды стимулирует секрецию ГПП-1, который участвует в осморегуляции и более быстрой стабилизации водно-солевого обмена. Но при ряде форм патологии (целиакия, гастродуоденит), связанных с локусом секреции ГПП-1 в желудочно-кишечном тракте, скорость выведения избытка воды почками после функциональной нагрузочной пробы снижается, но механизм этого явления совершенно различный, что необходимо учитывать педиатрам.

На основе полученных данных автор высказал предположение о необходимости диспансерного наблюдения взрослых пациентов, у которых ранее была выявлена патология желудочно-кишечного тракта, в связи с возможностью развития у них

нарушений регуляции углеводного обмена (сахарный диабет). Автор предполагает, что глюкагоноподобный пептид-1, его миметики, ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (вилдаглиптин и др.) и различные их комбинации могут быть использованы в терапии сочетанных нарушений углеводного и водно-солевого обмена. Автором работы обращается внимание на необходимость отслеживания в клинической практике возможного влияния указанных препаратов не только на углеводный обмен, но и на функции почек.

Выводы научно обоснованы, соответствуют поставленным в работе задачам, а также содержанию диссертационного исследования; они четко отражают полученные результаты. Автореферат полностью отображает содержание диссертации.

Теоретическая и практическая значимость данной работы несомненна. Исследование позволило выявить новый каскадный механизм регуляции функции почек и водно-солевого гомеостаза, важную роль в котором играет глюкагоноподобный пептид-1. Охарактеризованы особенности его секреции и участия в осморегулирующей функции почек при целиакии и хроническом гастродуодените, что вносит вклад в понимание патогенеза нарушений водно-солевого обмена при заболеваниях желудочно-кишечного тракта у детей. Диссертационная работа обосновывает необходимость диспансерного наблюдения взрослых пациентов, имевших в детском возрасте патологию желудочно-кишечного тракта, в связи с вероятностью развития у них в последующем нарушений углеводного обмена, в частности сахарного диабета. В терапевтической практике следует учитывать способность глюкагоноподобного пептида-1, инкретиномиметиков, ингибиторов дипептидилпептидазы-4, а также комбинации данных препаратов, влиять не только на углеводный обмен, но и на функции почек. В перспективе они могут быть использованы в новых схемах терапии сочетанных нарушений углеводного и водно-солевого обмена.

Апробация и достоверность полученных результатов. Материалы диссертации опубликованы в 6 статьях в рецензируемых журналах, в том числе включенных в международные базы данных (WoS - 1, Scopus - 4). Материалы диссертационной работы неоднократно докладывались на крупных международных и отечественных конгрессах и конференциях и отражены в 12 тезисах. Достоверность полученных результатов и обоснованность выводов обеспечивалась использованием общепринятых методов диагностики, применением комплексного клинко-экспериментального подхода, согласованием полученных результатов с литературными данными и не вызывает сомнений.

Личный вклад автора. Материалы, вошедшие в данную работу, обсуждались и публиковались автором совместно с научным руководителем. Автор 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.

Вопросы и замечания.

По диссертационной работе возникло несколько вопросов и замечаний. В раздел «Материалы и методы исследования», к сожалению, не включена таблица, отражающая объем проведенных исследований с разбиением объектов исследования (напр., экспериментальных животных) по группам – сериям эксперимента. Впоследствии, при описании условий выполнения экспериментов по сериям, такая информация дается. Но было бы целесообразно привести и обобщающую таблицу в начале данного раздела.

Большой интерес вызывает доказательная база участия ГПП-1 в осморегуляции, и взаимосвязи этого механизма с нормализацией уровня гликемии. В данной серии экспериментов были проведены функциональные пробы с нагрузкой объемом - гипоосмотическим, изоосмотическим, а также гиперосмотическая нагрузка, но не объемного характера. Каков, по мнению автора, механизм нормализации осмоляльности крови с участием ГПП-1, в серии с гиперосмотической функциональной пробой? Хотелось бы также обсудить с автором вопрос о характере патологии сердечно-сосудистой системы, которая, в комбинации с заболеваниями ЖКТ должна насторожить клинициста относительно опасности гиперволемии.

Необходимо отметить, что Практические рекомендации сформулированы излишне скромно, в то время как практическая значимость полученных результатов, отмечаемая по тексту изложения, в том числе в разделе «Обсуждение результатов» - обосновывает более широкое высказывание в адрес клиницистов.

Замечания технического характера по тексту и оформлению работы касаются нескольких выявленных опечаток. Так на стр. 14, в 3ем абзаце неверный падеж слова «активность», на стр. 56 – вместо ДПП-1 очевидно следует читать ДПП-4. Кроме того, своеобразно оформлен список литературы.

Однако следует отметить, что высказанные замечания не имеют принципиального характера и ни в коей мере не умаляют научную ценность работы и качество полученных результатов, а также их практическую значимость.

Заключение. Диссертация Балботкиной Евгении Владимировны на тему «Исследование роли глотагоноподобного пептида-1 в регуляции выделения воды и

ионов натрия у детей» является законченной самостоятельной научно-квалификационной работой, содержащей решение научной задачи, имеющей значение для физиологии человека и животных и педиатрии.

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

Официальный оппонент

Доктор медицинских наук, профессор,
заведующая лабораторией Протеомики
Федерального государственного бюджетного учреждения науки
Государственный научный центр Российской Федерации –
Институт медико-биологических проблем Российской академии наук,


Ларина Ирина Михайловна

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
Государственный научный центр Российской Федерации –
Институт медико-биологических проблем Российской академии наук.

Адрес: 123007, г. Москва, Хорошевское шоссе, д. 76а.

Телефон: +7 (499) 195-2363, +7 (499) 195-6528


E-mail: irina.larina@gmail.com

Сайт: <http://www.imbp.ru>

Подпись д.м.н., профессора И.М. Лариной заверяю:

Заместитель Директора ФГБУН – ГНЦ РФ Института медико-биологических проблем
РАН по научной работе, доктор медицинских наук, профессор, чл.-корр. РАН




Буравкова Людмила Борисовна

08.05.2024