

БАЛБОТКИНА
Евгения Владимировна

**ИССЛЕДОВАНИЕ РОЛИ ГЛЮКАГОНОПОДОБНОГО ПЕПТИДА-1
В РЕГУЛЯЦИИ ВЫДЕЛЕНИЯ ВОДЫ И ИОНОВ НАТРИЯ У ДЕТЕЙ**

1.5.5. Физиология человека и животных

3.1.21. Педиатрия

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург
2024

Работа выполнена на кафедре факультетской педиатрии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации и в лаборатории физиологии почки и водно-солевого обмена федерального государственного бюджетного учреждения науки «Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова» Российской академии наук.

Научные руководители:

Наточин Юрий Викторович – доктор биологических наук, профессор, академик РАН, главный научный сотрудник ИЭФБ РАН

Кузнецова Алла Александровна – доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры факультетской педиатрии ФГБОУ ВО СПбГПМУ МЗ РФ

Официальные оппоненты:

Ирина Михайловна Ларина – доктор медицинских наук, профессор, заведующая лабораторией протеомики ФГБУН ГНЦ РФ – ИМБП РАН

Эрман Михаил Владимирович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой педиатрии Медицинского института, ФГБОУ ВО СПбГУ

Ведущее учреждение: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится « _____ » _____ 2024 года в _____ часов на заседании диссертационного совета 24.1.137.01 при ФГБУН Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН (199034, Санкт-Петербург, наб. Макарова, д. 6, тел. (812)328-07-01, электронная почта pavlov.institute@infran.ru, сайт <http://infran.ru>).

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБУН Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН (Санкт-Петербург, наб. Макарова, д. 6) и на сайте Института <http://infran.ru>.

Автореферат разослан « _____ » _____ 2024 года

Ученый секретарь

диссертационного совета,
доктор биологических наук

Дик Ольга Евгеньевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы

Инкретины, и в их числе глюкагоноподобный пептид-1 (ГПП-1) – это биологически активные вещества, которые секретируются специализированными клетками желудочно-кишечного тракта в кровь в ответ на поступление пищи и участвуют в глюкозозависимой секреции инсулина поджелудочной железой (Baggio et al., 2007). Активное изучение инкретинов началось в конце XX века с открытия ингибирующего желудочного полипептида (Brown et al., 1970) и возникновения предположения о возможности применения инкретинов в терапии сахарного диабета 2 типа (СД2) (Schmidt et al., 1985). ГПП-1 секретируется L-клетками дистальных отделов тонкой кишки в кровь после приема пищи и клетками центральной нервной системы (Orskov et al., 1989; Drucker, 1998). Установлено, что ГПП-1 стимулирует пролиферацию клеток поджелудочной железы, подавляет секрецию кислоты в желудке и эвакуацию желудочного содержимого (Phillips et al., 2011). ГПП-1 участвует в регуляции контроля аппетита, потребления пищи и воды (Gutzwiller et al., 2006). Разработана терапия СД2 и ожирения, основанная на использовании инкретинов, в частности препаратов синтетических миметиков ГПП-1 и соединений, влияющих на длительность циркуляции ГПП-1 в крови (Schlatter et al., 2007; Marre et al., 2011). Роль данных пептидов в организме существенно шире, чем участие в регуляции углеводного обмена. Известно, что ГПП-1 обладает нейропротективными (Isacson et al., 2011; Salcedo et al., 2012) и кардиопротективными (Read et al., 2011; Moberly et al., 2012; Robinson et al., 2013) свойствами. Обсуждалась возможная роль ГПП-1 в регуляции потребления воды и солей у крыс (Tang-Christensen et al., 1996), здоровых людей (Gutzwiller et al., 2006) и пациентов с ожирением (Tanaka et al., 2011). Показано, что ГПП-1 и его миметики, такие как эксенатид, влияют на величину диуреза и натрийуреза у крыс (Кутина и др., 2011; Crajoinas et al., 2011). Эксенатид стимулирует экскрецию натрия почкой и повышает клиренс осмотически свободной воды при гипергидратации у крыс (Марина и др., 2011) и человека (Шахматова и др., 2012). В связи с этим актуальной проблемой физиологии и патофизиологии является изучение факторов секреции инкретинов, в частности ГПП-1, исследование механизмов его интеграции в различные регуляторные процессы в норме и при патологии и возможность использования инкретиномиметиков в терапии нарушений как углеводного, так и водно-солевого обмена, а также их сочетаний.

Степень разработанности темы

Факторы, стимулирующие секрецию ГПП-1, и механизм участия ГПП-1 в регуляции водно-солевого гомеостаза не выявлены. Не установлено, существует ли взаимосвязь между влиянием ГПП-1 на уровень гликемии и на водно-солевой баланс. Отсутствуют данные об

особенностях секреции ГПП-1 и его влиянии на состояние осмо- и ионорегулирующей функции почек у человека в зависимости от водно-солевого баланса организма, в том числе у детей при целиакии и хроническом гастродуодените – заболеваниях желудочно-кишечного тракта, имеющих потенциальное влияние на секрецию инкретина. Настоящая работа призвана выявить физиологические условия, при которых реализуется действие ГПП-1 в регуляции водно-солевого баланса, что имеет как фундаментальное, так и клиническое значение.

Цель исследования

Изучить механизмы участия ГПП-1 в регуляции водно-солевого обмена, особенности секреции ГПП-1 и его влияния на функции почек в экспериментах на лабораторных животных и при некоторых формах патологии желудочно-кишечного тракта у детей в клинике.

Задачи работы

1. Определить роль ГПП-1 в механизме регуляции водно-солевого гомеостаза и восстановлении параметров жидкостей внутренней среды.
2. Сопоставить эффект ГПП-1 и его синтетического миметика (эксенатид) у крыс.
3. Определить факторы, стимулирующие секрецию ГПП-1.
4. Изучить сочетанное влияние эксенатида на уровень гликемии и натрийурез у пациентов с СД2.
5. Исследовать секрецию ГПП-1 и состояние осмо- и ионорегулирующей функции почек у здоровых детей и здоровых взрослых при различных условиях водного баланса.
6. Исследовать секрецию ГПП-1 и состояние осмо- и ионорегулирующей функции почек у детей при целиакии и хроническом гастродуодените при различных условиях водного баланса.

Научная новизна работы

Впервые показано, что стимулом секреции ГПП-1 служит растяжение желудка. В экспериментах на крысах установлена последовательность реакций, лежащих в основе эффекта данного инкретина в почке. ГПП-1 взаимодействует с ГПП-1-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.

Впервые показано функциональное значение ГПП-1 в водно-солевом гомеостазе – блокада вилдаглиптином ферментативного разрушения ГПП-1 сохраняет его в крови, что ускоряет восстановление физико-химических параметров жидкостей внутренней среды после

введения в организм избытка солей или воды.

Впервые показано, что ГПП-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 ГПП-1.

Впервые показано, что секреция ГПП-1 в кровь возрастает в равной степени при поступлении в желудок воды или раствора глюкозы, установлена взаимосвязь гипогликемического и натрийуретического эффектов ГПП-1.

Теоретическая и практическая значимость работы

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 ГПП-1. Охарактеризованы особенности секреции ГПП-1 и осморегулирующей функции почек у детей с целиакией и хроническим гастродуоденитом. Полученные результаты дополняют фундаментальные представления о механизмах поддержания водно-солевого гомеостаза и имеют значение для понимания патогенеза симптомов нарушения водно-солевого обмена при заболеваниях желудочно-кишечного тракта у детей.

Внедрение в практику результатов исследования

Основные положения диссертации включены в лекционный курс и практические занятия для студентов и клинических ординаторов кафедры факультетской педиатрии ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России.

Основные положения, выносимые на защиту

1. ГПП-1 является звеном каскадного механизма регуляции водно-солевого гомеостаза. Стимулируя рецепторы клеток проксимального канальца нефрона, ГПП-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 ГПП-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 ГПП-1 служит растяжение желудка.

4. При потреблении воды прирост секреции ГПП-1 такой же, как и при потреблении глюкозы. Регуляция гликемии и ионорегуляция связаны участием ГПП-1.
5. ГПП-1 участвует в осморегуляции и обеспечении водно-солевого гомеостаза у здоровых детей и взрослых.
6. При ряде форм патологии желудочно-кишечного тракта (целиакия, хронический гастродуоденит) нарушена секреция ГПП-1 и зависящая от него осморегулирующая функция почек.

Личный вклад автора в проведенное исследование

Автором самостоятельно проведен анализ отечественных и зарубежных источников литературы по изучаемой проблеме, дано обоснование цели и составлена программа исследования. Все данные, приведенные в диссертационной работе, получены лично автором или при его непосредственном участии. Автором проведена статистическая обработка полученных данных, осуществлен их анализ и обобщение, проведена подготовка публикаций по материалам работы. Автором написаны все главы, сформулированы основные положения и выводы диссертационного исследования.

Обоснование достоверности и апробация полученных данных

Достоверность полученных результатов работы обусловлена использованием современных методов исследования, репрезентативностью и достаточным объемом выборок.

Результаты работы представлены и обсуждены на всероссийских и международных съездах, совещаниях, конференциях и конгрессах по физиологии и клинической медицине в виде устных и стендовых докладов.

Диссертационная работа прошла экспертизу и получила грантовую поддержку в рамках следующих проектов:

1. Грант РФФИ №14-15-00730 «Исследование механизма участия глюкагоноподобного пептида-1 в селективной регуляции баланса воды и ионов» (рук. Наточин Ю. В.).
2. Грант РФФИ №17-04-01216 «Влияние инкретина на ионорегулирующую функцию почек» (рук. Кутина А.В.).
3. Грант РФФИ №18-315-00291 «Сравнительное исследование участия оксинтомодулина и глюкагоноподобного пептида-1 в модуляции экскреции натрия и воды почками» (рук. Балботкина Е. В.).
4. Грант РФФИ №18-15-00358 «Молекулярные и системные механизмы интегрированного ответа почки в водно-солевом гомеостазе» (рук. Наточин Ю. В.).

Публикации

По материалам диссертационного исследования опубликовано 18 научных работ, в том числе 6 в изданиях из Перечня ВАК при Минобрнауки РФ, из них 4 – статьи, включенные в международные базы данных (WoS - 1, Scopus - 4).

Соответствие паспорту научной специальности

Научные положения диссертации и результаты исследования соответствуют паспорту научной специальности: 1.5.5 – Физиология человека и животных, пункты 1, 2, 3 и 10; 3.1.21 – Педиатрия, пункты 1, 2 и 3.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 146 страницах машинописного текста, состоит из списка сокращений, введения, обзора литературы, характеристики материалов и методов исследования, результатов исследования, обсуждения результатов, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 23 отечественных и 302 иностранных источника. Диссертация иллюстрирована 29 таблицами и 29 рисунками.

МЕТОДОЛОГИЯ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для решения поставленных задач проведено комплексное клинико-экспериментальное исследование. Экспериментальная часть работы выполнена на самках крыс Вистар в возрасте 3 – 5 месяцев, весом 203 [189; 220] г. Пробы мочи собирали у ненаркотизированных крыс при произвольных мочеиспусканиях в течение 4 ч. Кровь забирали у наркотизированных животных из сосудов шеи или хвоста. Эксперименты проводили при стандартном водно-солевом режиме, на фоне пероральной водной нагрузки (20 и 50 мл/кг); при пероральном и внутрибрюшинном введении изотонического (0.9% NaCl 50 мл/кг) и гипертонического (2.5% NaCl 18 мл/кг) растворов NaCl; гипертонического раствора Trizma.HCl (6.7% Trizma.HCl 18 мл/кг) и 50% раствора глюкозы (3 мл/кг); при увеличении объема желудка с помощью баллона (20 мл/кг на 10 секунд); на фоне введения раствора LiCl перорально (16.8 мг на 100 г воды, свободный доступ к поилкам) и внутримышечно (6.67 мг/мл, 0.75 мл/кг). Протоколы исследования одобрены этическим комитетом ИЭФБ РАН.

Клиническая часть работы включала анкетирование, анамнестический, функциональный и лабораторный методы. Обследовано 56 детей в возрасте 10-18 лет: 16 пациентов с целиакией, 19 пациентов с хроническим гастродуоденитом и 21 здоровый ребенок (контрольная группа) (протокол исследования № 3/6 от 05 марта 2014 года одобрен этическим комитетом ФГБОУ ВО СПбГПМУ МЗ РФ); и 56 взрослых: 15 здоровых добровольцев 24-36 лет и 41 пациент с СД2 34-

82 лет. Пациенты с СД2 обследованы с использованием разрешенного для клинического применения препарата эксенатида для выявления связи между гипогликемическим и натрийуретическим эффектами ГПП-1. Функция почек исследована на фоне пробы с водной нагрузкой: у детей и здоровых взрослых – 10 мл/кг, у пациентов с СД2 – 7 мл/кг. Данная функциональная проба использовалась в модификации, апробированной ранее в Лаборатории физиологии почки и водно-солевого обмена ИЭФБ РАН, и учитывала особенности детского возраста и клиническое состояние пациентов. Утром натощак обследуемые собирали ночную пробу мочи (исходный период), сдавали венозную кровь, получали водную нагрузку и в течение 1 ч или 2 ч (для пациентов с СД2) собирали вторую пробу мочи. Пациенты с СД2 во 2-ой день получали инъекцию эксенатида 5 мкг, на 3-ий день – эксенатид и водную нагрузку (протокол исследования № 152 от 27 января 2014 года одобрен этическим комитетом ФГБУЗ СПбКБ РАН). До водной нагрузки и через 5 мин после нее у детей и здоровых взрослых забирали капиллярную кровь для определения концентрации ГПП-1 и через 15 мин у здоровых взрослых – для определения осмоляльности и концентрации ионов. У здоровых взрослых натощак и через 5 мин после теста на толерантность к глюкозе измеряли концентрацию ГПП-1 и оценивали динамику гликемии (0, 5, 60 и 120 мин).

В работе использованы препараты: эксенатид (Ely Lilly, США), экзендин-(9-39) (Bachem, Швейцария), золетил (Virbac, Франция), LiCl (НеваРеактив, Россия), ГПП-1 (Bachem, Швейцария), вилдаглиптин (Matrix Scientific, Колумбия), глюкоза (Алмаксфарм, Россия), NaCl (ЛенРеактив, Россия), Trizma.HCl (Sigma, США).

Осмоляльность проб мочи и сыворотки крови измеряли на микроосмометре 3300. Концентрацию Na^+ и K^+ в пробах мочи определяли на пламенном фотометре Sherwood-420; Na^+ , K^+ и Cl^- в сыворотке крови и Cl^- в пробах мочи – на ионоселективном блоке автоматического биохимического анализатора Erba XL-200; Li^+ в пробах мочи и сыворотки крови – на атомно-абсорбционном спектрофотометре Shimadzu AA-6200. Концентрацию креатинина в сыворотке крови и моче и общего белка в сыворотке крови – на автоматическом биохимическом анализаторе Erba XL-200. Концентрацию глюкозы в капиллярной крови определяли с использованием тест-полосок на глюкометре Accu-Chek Go; общего ГПП-1 в плазме крови – с помощью наборов для иммуноферментного анализа GLP-1 Total ELISA. На основании полученных данных рассчитывали показатели, характеризующие функцию почек: для лабораторных животных данные нормированы на 100 г массы тела (м. т.), для обследуемых пациентов – на 1.73 м^2 площади поверхности тела.

Статистическую обработку данных осуществляли с использованием программ Microsoft Excel 2003 и STATISTICA 6.0. Количественные признаки с нормальным распределением представлены как $M \pm m$, количественные признаки с ненормальным распределением – как Me

[Q1; Q3]. Различия считали значимыми при вероятности ошибки менее 5% ($p < 0.05$).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

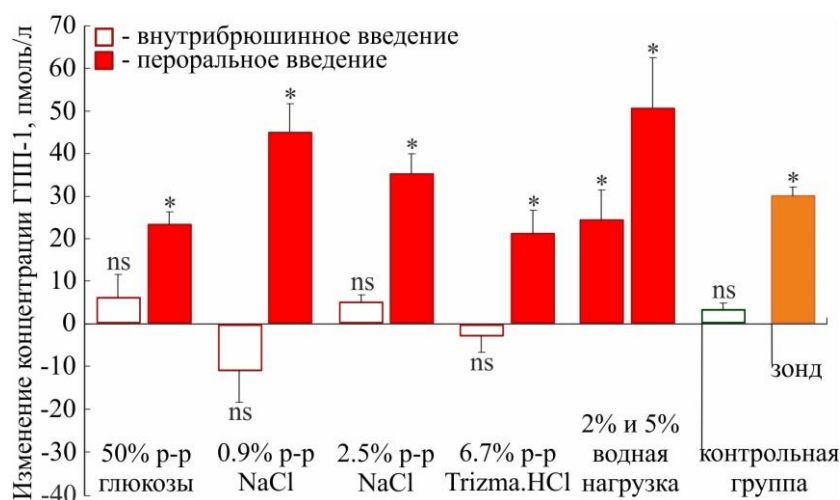
Стимул секреции ГПП-1

Стимулом секреции ГПП-1 при функциональной пробе с водной нагрузкой могло быть как снижение осмоляльности сыворотки крови и вовлечение различных групп осморецепторов, так и сигналы, поступающие от стенок кишечника при всасывании воды или обусловленные растяжением стенок желудка. Изучены особенности изменения осмоляльности, концентрации ионов и ГПП-1 в крови, а также сопутствующие этому изменения функции почек после нагрузочных проб. Установлено, что увеличение концентрации ГПП-1 в плазме крови у здоровых взрослых обследуемых после пероральной водной нагрузки и избытка глюкозы опережало изменение параметров сыворотки крови, что исключало их как первичный стимул секреции пептида (Таблица 1).

Таблица 1 – Показатели сыворотки и плазмы крови здоровых взрослых после 1% водной нагрузки и теста на толерантность к глюкозе

Показатель	5 мин	15 мин	60 мин	120 мин
Водная нагрузка (n = 15)				
Δ осмоляльности сыворотки крови, мОсмоль/кг H ₂ O	0 [-8; 1] ^{ns}	-5 [-11; -1]*	—	—
Δ концентрации ГПП-1, пмоль/л	2.6 [1.5; 5.8]*	—	—	—
Тест на толерантность к глюкозе (n = 9)				
Δ гликемии, ммоль/л	0.4 [0.2; 0.5] ^{ns}	—	1.5 [1.0; 2.3]*	1.3 [0.5; 2.0]*
Δ концентрации ГПП-1, пмоль/л	8.0 [0.8; 12.8]*	—	—	—
Примечание – Сравнение с исходным периодом (0 мин): * – $p < 0.05$, ^{ns} – $p > 0.05$.				

Для выявления стимула секреции ГПП-1 сопоставлены данные, полученные в экспериментах с пероральным и внутрибрюшинным введением жидкости у крыс. Установлено, что рост концентрации ГПП-1 наблюдался только при пероральном, но не при внутрибрюшинном введении используемых растворов (вода, 50% раствор глюкозы, 0.9% и 2.5% растворы NaCl, 6.7% раствор Trizma.HCl) (Рисунок 1).

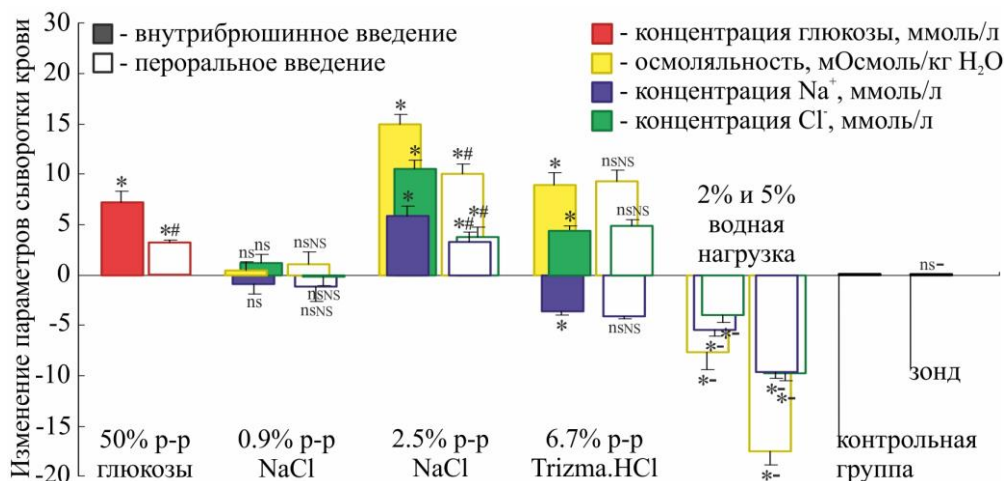


Примечание – Сравнение с исходным периодом (0 мин): * – $p < 0.05$, ^{ns} – $p > 0.05$.

Рисунок 1 – Изменение концентрации ГПП-1 в плазме крови у крыс ($n = 120$) после перорального и внутрибрюшинного введения растворов и растяжения стенок желудка зондом.

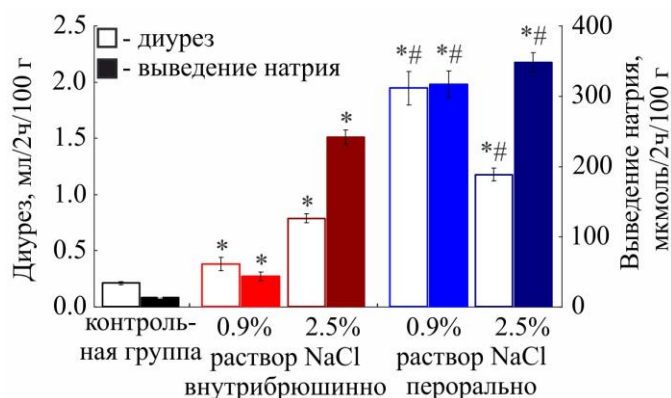
Секреция ГПП-1, вызванная энтеральным поступлением растворов, происходила на фоне меньшего либо равного изменения параметров сыворотки крови (Рисунок 2), чем при внутрибрюшинном введении, и сопровождалась более выраженным ответом почки (Рисунок 3).

Растяжение желудка при раздувании резинового зонда не сопровождалось изменением состава сыворотки крови (Рисунок 2), но вызывало сопоставимый с пероральным введением нагрузочных проб рост концентрации ГПП-1 в плазме крови (Рисунок 1).



Примечание – Сравнение с контрольной группой: * – $p < 0.05$, ^{ns} – $p > 0.05$; сравнение между группами с пероральным и внутрибрюшинным введением растворов: # – $p < 0.05$, ^{ns} – $p > 0.05$, - нет сравнения.

Рисунок 2 – Изменение параметров сыворотки крови у крыс ($n = 120$) после перорального и внутрибрюшинного введения растворов и растяжения стенок желудка зондом.



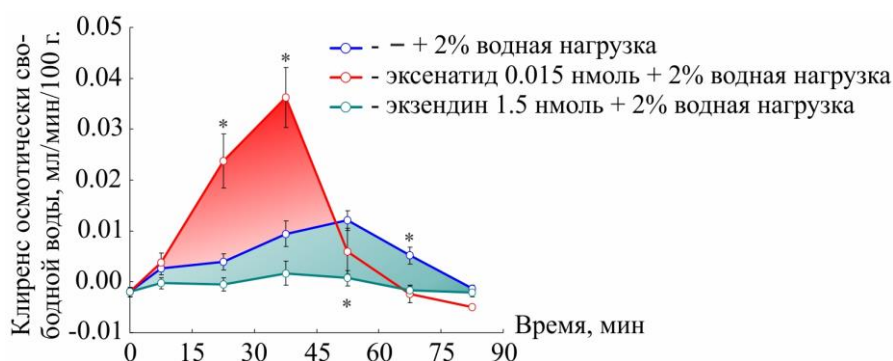
Примечание – Сравнение с контрольной группой: * – $p < 0.05$, ns – $p > 0.05$; сравнение между группами с пероральным и внутривенным введением раствора NaCl: # – $p < 0.05$, ns – $p > 0.05$.

Рисунок 3 – Диурез и выведение ионов натрия у крыс ($n = 50$) после введения 0.9% и 2.5% растворов NaCl перорально и внутривенно.

Таким образом, первичным стимулом для секреции ГПП-1 служит растяжение стенок желудка. Повышение уровня ГПП-1 в крови сопровождается более эффективным ответом почки на сдвиги водно-солевого баланса, вызванные пероральным поступлением воды или ионов в организм, а реакция почек зависит от характера всасываемых в кишечнике веществ.

ГПП-1 и регуляция функции проксимального отдела нефрона

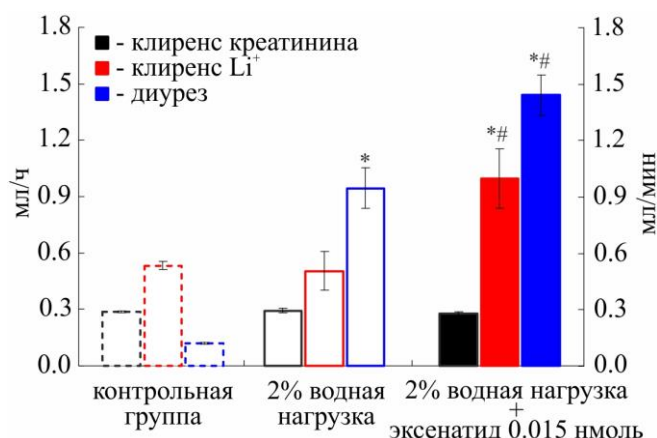
Определение стимула для секреции ГПП-1 не дает полного представления о его месте в системе регуляции водно-солевого баланса. Увеличение клиренса осмотически свободной воды при участии эксенатида (агонист рецепторов ГПП-1) и полная блокада выведения избытка воды при действии экзендина (антагонист рецепторов ГПП-1) свидетельствовали о роли активации рецептора ГПП-1 в осморегулирующей функции почек (Рисунок 4).



Примечание – Сравнение с группой, получившей только 2% водную нагрузку: * – $p < 0.05$.

Рисунок 4 – Динамика клиренса осмотически свободной воды у крыс ($n = 20$) после инъекции эксенатида (0.015 нмоль) и экзендина (1.5 нмоль) на фоне 2% пероральной водной нагрузки.

Учитывая данные о расположении рецептора ГПП-1, предполагалось, что эффект ГПП-1 локализован в проксимальном канальце. Эта гипотеза подтверждена в эксперименте с измерением клиренса лития. Ионы лития реабсорбируются в проксимальном канальце нефрона в равном отношении с жидкостью. Показано, что увеличение диуреза и клиренса лития при действии эксенатида на фоне водной нагрузки происходит при неизменном клиренсе креатинина, что говорит о снижении проксимальной реабсорбции жидкости, которая затем поступает в дистальные отделы нефрона (Рисунок 5).



Примечание – Сравнение с контрольной группой: * – $p < 0.05$, ^{ns} – $p > 0.05$; сравнение с группой с введением 2% водной нагрузки: # – $p < 0.05$, ^{NS} – $p > 0.05$.

Рисунок 5 – Диурез, клиренс Li^+ и креатинина после введения эксенатида (0.015 нмоль) на фоне 2% водной нагрузки у крыс ($n = 30$) с достигнутой стабильной концентрацией Li^+ в сыворотке крови.

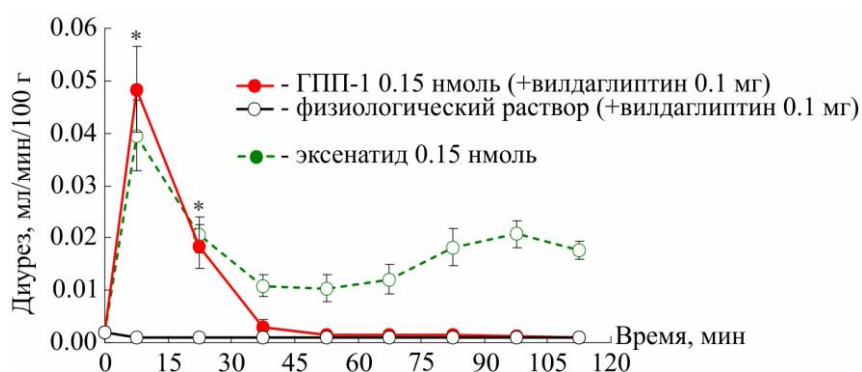
Ранее считалось, что реабсорбция в проксимальном отделе нефрона является облигатной, то есть нерегулируемой. Однако, согласно нашим данным, полученным в экспериментах с ГПП-1, проксимальная реабсорбция жидкости оказалась регулируемой. С учетом изложенных выше фактов можно представить последовательность происходящих событий следующим образом. Растяжение желудка приводит к секреции ГПП-1, одновременно с этим начинается всасывание воды и растворенных веществ в желудочно-кишечном тракте, что приводит к сдвигу показателей водно-солевого баланса организма. ГПП-1 стимулирует рецепторы в мембранах клеток проксимального канальца нефрона, что снижает проксимальную реабсорбцию натрия. Это приводит к тому, что больший объем не всосавшейся изоосмотической канальцевой жидкости поступает в дистальные сегменты нефрона, где локализуется действие многих гормонов. Объем и осмоляльность мочи в этих условиях обусловлены, в основном, влиянием аргинин-вазопрессина. Эти процессы опосредованно изменяют деятельность почек в условиях необходимости ускорить или замедлить выведение

воды или солей и имеют большее значение для адаптации к разным условиям водно-солевого режима.

Влияние замедления деградации ГПП-1 в крови на осморегулирующую функцию почек

В стандартных условиях водно-солевого баланса и при использовании нагрузочных проб ГПП-1 не влиял на функцию почек вследствие быстрого разрушения ферментом ДПП-4.

Для демонстрации влияния системы инкретина на водно-солевой гомеостаз использован эксенатид, который дольше циркулирует в крови, а также защита ГПП-1 от деградации вилдаглиптином, ингибитором ДПП-4. Увеличение времени циркуляции ГПП-1 позволило оценить его эффект на функцию проксимального канальца в стандартных условиях водно-солевого баланса. Действие ГПП-1 на пике сопоставимо по величине с максимумом для эксенатида, однако уступает по продолжительности влияния, в результате чего эффект эксенатида на ионорегулирующую функцию почек превосходит действие ГПП-1 (Рисунок 6).



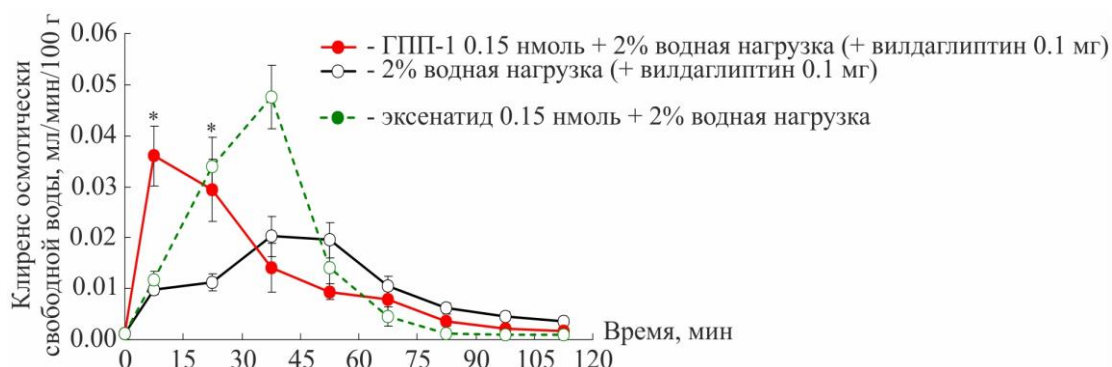
Примечание – Сравнение с группой без введения ГПП-1: * – $p < 0.05$.

Рисунок 6 – Динамика диуреза после внутримышечной инъекции ГПП-1 в дозе 0.15 нмоль у крыс в стандартных условиях водно-солевого баланса ($n = 30$).

Наиболее наглядно эффект изменения проксимальной реабсорбции при действии ГПП-1 и эксенатида проявляется в условиях выраженного сдвига параметров жидкостей внутренней среды при использовании в эксперименте функциональных нагрузочных проб. При сопоставлении эффектов эксенатида и экзогенного ГПП-1, защищенного вилдаглиптином, установлено, что влияние ГПП-1 хоть и уступало эксенатиду по величине и продолжительности действия, но также проявлялось в росте клиренса осмотически свободной воды (Рисунок 7).

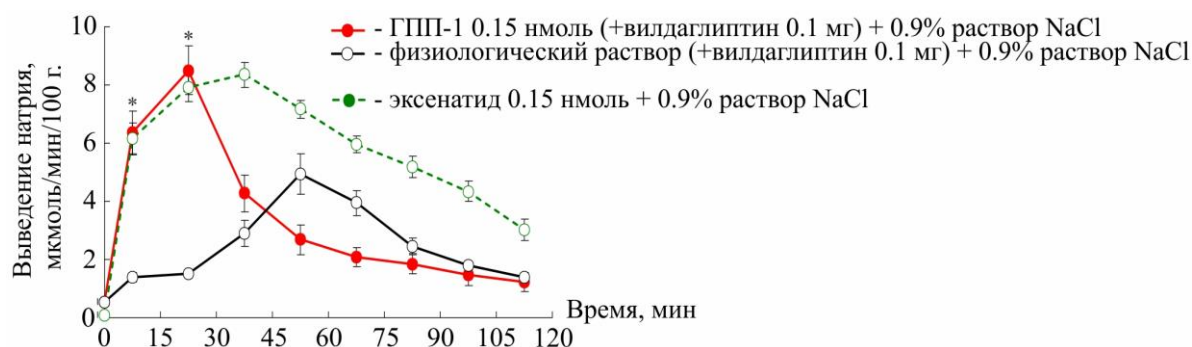
Влияние ГПП-1 на выведение избытка натрия в виде 0.9% раствора NaCl сопоставимо по величине с максимумом действия эксенатида. Инъецированный ГПП-1, защищенный вилдаглиптином, ускорял выведение натрия из организма, однако продолжительность его действия уступала влиянию эксенатида, в результате чего суммарный эффект эксенатида на

ионорегулирующую функцию почек превосходил эффект ГПП-1 (Рисунок 8).



Примечание – Сравнение с группой без введения ГПП-1: * – $p < 0.05$.

Рисунок 7 – Динамика клиренса осмотически свободной воды после внутримышечной инъекции ГПП-1 в дозе 0.15 нмоль на фоне 2% пероральной водной нагрузки у крыс ($n = 30$).



Примечание – Сравнение с группой без введения ГПП-1: * – $p < 0.05$.

Рисунок 8 – Динамика выведения натрия после внутримышечной инъекции ГПП-1 в дозе 0.15 нмоль на фоне перорального введения 0.9% раствора NaCl у крыс ($n = 30$).

Таким образом, ГПП-1 оказывает влияние на ионо- и осморегулирующую функции почек, что имеет ключевое значение для понимания механизма поддержания гомеостаза. Вилдаглиптин, ГПП-1 и его миметики в различных комбинациях могут использоваться в терапии сочетанных нарушений углеводного и водно-солевого обмена.

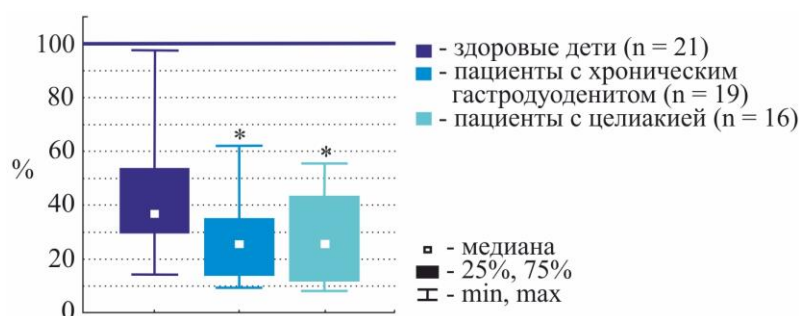
Роль инкретина в регуляции водно-солевого обмена у детей

Поскольку ГПП-1 поступает в кровь из L-клеток подвздошной кишки в ответ на прием пищи, исследована его секреция и функция почек у детей при патологии отдела желудочно-кишечного тракта, где происходит секреция пептида – при целиакии и хроническом гастродуодените. В исходном периоде параметры ионо- и осморегулирующей системы у обследованных детей не отличаются от показателей у их здоровых сверстников (Таблица 2).

Таблица 2 – Показатели функции почек у детей в исходном периоде

Параметр	Здоровые дети	Хронический гастродуоденит	Целиакия
n	21	19	16
V, мл/ч	24 [14; 33]	20 [17; 29] ^{ns}	20 [15; 31] ^{ns}
C _{H2O} , мл/ч	-39 [-66; -22]	-27 [-43; -20] ^{ns}	-27 [-40; -21] ^{ns}
C _{Osm} , мл/ч	66 [41; 87]	52 [45; 65] ^{ns}	53 [41; 60] ^{ns}
C _{H2O} ^{Na} , мл/ч	6 [1; 13]	7 [2; 11] ^{ns}	10 [-1; 13] ^{ns}
C _{Cr} , мл/мин	116 [106; 130]	103 [93; 128] ^{ns}	92 [85; 99]*
U _{Osm} V, мОсмоль/ч	20 [12; 26]	16 [13; 19] ^{ns}	16 [12; 18] ^{ns}
U _{Na} V, ммоль/ч	2.3 [0.7; 3.8]	2.3 [1.5; 2.8] ^{ns}	2.1 [1.0; 2.7] ^{ns}
U _K V, ммоль/ч	1.6 [1.0; 2.2]	1.1 [0.8; 1.6] ^{ns}	1.0 [0.9; 1.4] ^{ns}
Примечание – Сравнение с группой здоровых детей: * – $p < 0.05$, ^{ns} – $p > 0.05$.			

При оценке эффективности системы поддержания водно-солевого гомеостаза в условиях использования пробы с водной нагрузкой показано, что у детей с целиакией и хроническим гастродуоденитом выведение избытка воды меньше, чем у здоровых детей (Рисунок 9).



Примечание – Сравнение с группой здоровых детей: * – $p < 0.05$, ^{ns} – $p > 0.05$.

Рисунок 9 – Доля воды, выделенной почкой, у детей с целиакией и хроническим гастродуоденитом после водной нагрузки.

Эти изменения не связаны с изменением скорости клубочковой фильтрации, а определяются изменением функции канальцев и проявляются снижением клиренса осмотически свободной воды, свободной от натрия воды и осмотически активных веществ при целиакии и снижением клиренса осмотически активных веществ и свободной от натрия воды при хроническом гастродуодените (Таблица 3).

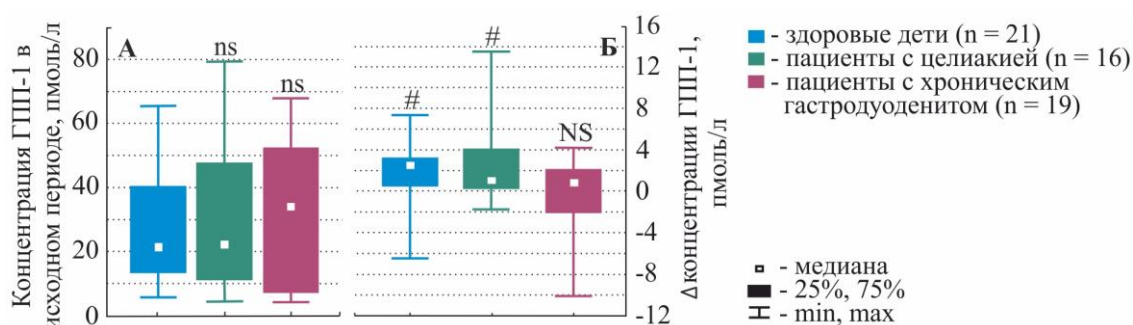
Таким образом, при целиакии и хроническом гастродуодените наблюдается нарушение работы почек по выведению воды.

Таблица 3 – Показатели функции почек у детей после 1% водной нагрузки

Параметр	Здоровые дети	Хронический гастродуоденит	Целиакия
n	21	19	16
V, мл/ч	180 [130; 281]	91 [68; 159]*	52 [47; 137]*
C _{H2O} , мл/ч	89 [19; 122]	22 [-17; 85] ^{ns}	-9 [-29; 29]*
C _{Osm} , мл/ч	119 [94; 142]	93 [77; 109]*	74 [56; 119]*
C _{H2O} ^{Na} , мл/ч	161 [91; 238]	66 [52; 133]*	43 [29; 87]*
C _{Cr} , мл/мин	113 [100; 149]	118 [114; 147] ^{ns}	120 [109; 136] ^{ns}
U _{Osm} V, мОсмоль/ч	35 [28; 42]	28 [23; 33]*	22 [17; 36]*
U _{Na} V, ммоль/ч	4.3 [2.1; 5.6]	3.7 [2.3; 4.9] ^{ns}	2.2 [1.3; 4.0] ^{ns}
U _K V, ммоль/ч	4.3 [3.0; 5.6]	2.5 [1.8; 3.1]*	2.2 [1.3; 3.5]*

Примечание – Сравнение с группой здоровых детей: * – $p < 0.05$, ^{ns} – $p > 0.05$.

Причиной выявленных функциональных нарушений в работе почек у обследованных детей могло быть изменение секреции ГПП-1 в ответ на водную нагрузку. Установлено, что исходная концентрация ГПП-1 в крови у детей с патологией желудочно-кишечного тракта соответствовала уровню здоровых детей (Рисунок 10А).



Примечание – А: сравнение с группой здоровых детей: * – $p < 0.05$, ^{ns} – $p > 0.05$; Б: сравнение с исходным уровнем (0 мин): # – $p < 0.05$, ^{NS} – $p > 0.05$.

Рисунок 10 – Концентрация ГПП-1 в плазме крови в исходном периоде (А) и Δ концентрации ГПП-1 после 1% водной нагрузки (Б) у детей.

Проба с водной нагрузкой стимулировала рост концентрации ГПП-1 в плазме крови по сравнению с исходным уровнем у здоровых детей и при целиакии, у пациентов с хроническим гастродуоденитом концентрация ГПП-1 не менялась (Рисунок 10Б).

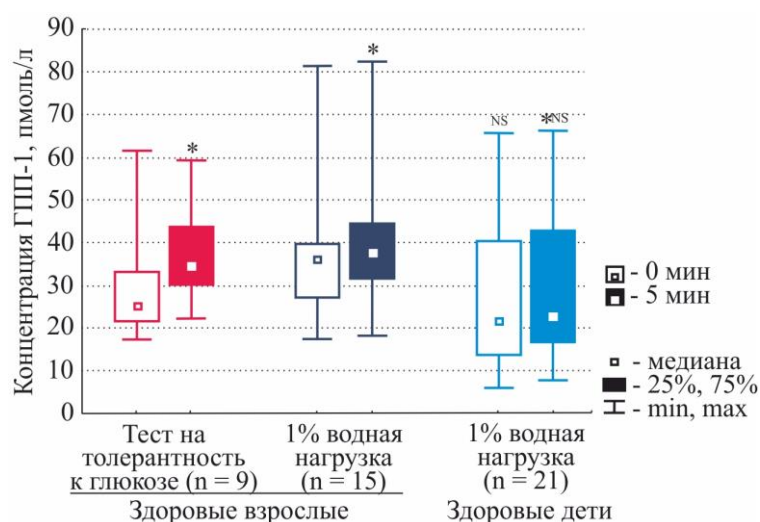
Таким образом, у детей питье воды стимулирует секрецию ГПП-1, который участвует в осморегуляции и ускоряет стабилизацию водно-солевого обмена. При ряде форм патологии (целиакия, хронический гастродуоденит), связанных с локусом секреции ГПП-1, снижается скорость выведения избытка воды почками после функциональной нагрузочной пробы. Выявленное нарушение осморегулирующей функции почек у пациентов с целиакией не вызвано изменением продукции ГПП-1: исходная и стимулированная нагрузкой секреция

пептида не отличалась от уровня у здоровых детей. Причиной нарушенной водовыделительной функции может быть замедление всасывания воды в желудочно-кишечном тракте, изменение продукции других эндокринных факторов, регулирующих осмоляльность крови, или реакция почек на них. При хроническом гастродуодените секреция ГПП-1 в ответ на питье воды нарушена вследствие поражения слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки, что отражается на эффективности осморегуляции у этих пациентов.

Участие ГПП-1 в осморегуляции, взаимосвязь влияния ГПП-1 на ионорегуляцию с гипогликемической функцией

Сопоставление реакции почек на водную нагрузку у здоровых детей и взрослых, оценка секреции ГПП-1 в ответ на поступление избытка воды и глюкозы, а также исследование гипогликемического и натрийуретического действия миметика ГПП-1, эксенатида, позволило определить роль ГПП-1 в механизме поддержания осмотического гомеостаза и ее взаимосвязь с регуляцией углеводного обмена.

Установлено, что у здоровых взрослых нагрузка глюкозой и потребление воды вызывают равный прирост концентрации ГПП-1 в плазме крови (Рисунок 11).



Примечание – Сравнение с исходным периодом (0 мин): * – $p < 0.05$, ^{ns} – $p > 0.05$; сравнение с группой здоровых взрослых в исходном периоде и после водной нагрузки (5 мин): # – $p < 0.05$, ^{ns} – $p > 0.05$.

Рисунок 11 – Концентрация ГПП-1 в плазме крови после нагрузок у здоровых взрослых и детей.

У здоровых детей уровень ГПП-1 и состояние функции почек в исходном периоде, и их изменение после водной нагрузки сходны с показателями взрослых обследуемых (Рисунок 11, Таблица 4). В исходном периоде при отсутствии поступления жидкости в организм вазопрессин секретируется гипофизом в кровь, что уменьшает диурез. Об этом феномене свидетельствует отрицательное значение клиренса осмотически свободной воды у обеих групп (Таблица 4).

После водной нагрузки происходит значительный рост диуреза за счет увеличения клиренса осмотически свободной и свободной от натрия воды на фоне стабильной скорости клубочковой фильтрации как у взрослых обследованных, так и у здоровых детей (Таблица 4).

Таблица 4 – Показатели функции почек у взрослых обследуемых и здоровых детей

Параметр	Исходный период		1% водная нагрузка	
	Дети	Взрослые	Дети	Взрослые
n	21	15	21	15
V, мл/ч	24 [14; 33]	33 [28; 46] ^{NS}	180 [130; 281]*	312 [226; 377]* ^{NS}
C _{Osm} , мл/ч	66 [41; 87]	78 [67; 93] ^{NS}	119 [94; 142]*	136 [105; 155]* ^{NS}
C _{H₂O} , мл/ч	-39 [-66; -22]	-39 [-51; -30] ^{NS}	89 [19; 122]*	179 [83; 242]* ^{NS}
C _{H₂O} ^{Na} , мл/ч	6 [1; 13]	13 [0; 22] ^{NS}	161 [91; 238]*	247 [184; 338]* ^{NS}
C _{Cr} , мл/мин	116 [106; 130]	120 [107; 137] ^{NS}	113 [100; 149] ^{ns}	112 [104; 126] ^{nsNS}
U _{Osm} V, мОсмоль/ч	20 [12; 26]	23 [20; 28] ^{NS}	35 [28; 42]*	41 [31; 46]* ^{NS}
U _{Na} V, ммоль/ч	2.3 [0.7; 3.8]	2.9 [2.1; 4.8] ^{NS}	4.3 [2.1; 5.6]*	4.9 [4.0; 7.8]* ^{NS}
U _K V, ммоль/ч	1.6 [1.0; 2.2]	2.2 [1.7; 3.1] ^{NS}	4.3 [3.0; 5.6]*	4.6 [3.3; 6.1]* ^{NS}
Примечание – Сравнение с исходным периодом в каждой группе: * – $p < 0.05$, ^{ns} – $p > 0.05$; сравнение с показателями группы здоровых детей в исходном периоде и после водной нагрузки: # – $p < 0.05$, ^{NS} – $p > 0.05$.				

Сопоставление гипогликемического и натрийуретического действия миметика ГПП-1, эксенатида у пациентов с СД2 показало, что снижение уровня гликемии зависело от ее исходного уровня и было тем больше, чем выше были начальные значения концентрации глюкозы в сыворотке крови ($r = 0.82$, $p < 0.05$). При этом система инкретинов реагировала на гипергликемию таким образом, что чем больше снижалась концентрация глюкозы в крови, тем меньше был натрийурез (Рисунок 12).

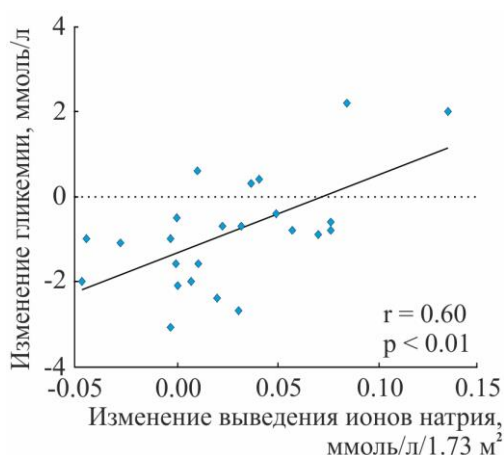


Рисунок 12 – Зависимость изменения выведения ионов натрия от изменения гликемии на фоне применения препарата эксенатида у пациентов с СД2 (n = 24).

Таким образом, рост концентрации ГПП-1, сопровождающий изменения функции почек

на фоне избытка воды, свидетельствует об участии инкретина в осморегуляции у здоровых детей и здоровых взрослых. Установлено сходство уровня секреции ГПП-1 при потреблении воды и глюкозы. Полученные данные свидетельствуют о наличии зависимости эффективности системы инкретинов в изменении гликемии и реакции почек по выделению ионов натрия от исходных значений этих параметров у пациента. Установлено, что регуляция гликемии и ионорегуляция связаны участием ГПП-1.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты проведенного исследования позволили разработать схему последовательности звеньев безусловного рефлекса в системе водно-солевого гомеостаза у человека. Установлено, что у обследованных взрослых секреция ГПП-1 в ответ на водную нагрузку не отличалась от реакции на поступление глюкозы *per os*. Потребление воды и пищи вызывает растяжение желудка, что служит стимулом для секреции ГПП-1 (в эксперименте у крыс растяжение желудка резиновым зондом увеличивало секрецию ГПП-1). Этот инкретин с током крови достигает почек, что приводит к уменьшению реабсорбции жидкости в проксимальном сегменте нефрона (установлено увеличение литиевого клиренса), вызывая возрастание притока жидкости в дистальный сегмент нефрона и собирательные трубки. В зависимости от химического состава веществ, поступавших в желудок и всосавшихся в тонкой кишке, меняется осмоляльность крови, что влияет на секрецию вазопрессина. В итоге изменяется осмотическая проницаемость канальцев для воды и объем реабсорбируемой жидкости, дополнительно поступившей под влиянием ГПП-1 в дистальную часть канальцев почек. В норме ГПП-1 в крови быстро инактивируется ферментом ДПП-4. Его блокада уменьшает скорость инактивации ГПП-1 и тем самым усиливает эффект инкретина на скорость выведения избытка жидкости почками, повышая эффективность осморегулирующего рефлекса. Обследование нескольких групп детей в педиатрической клинике показало, что при заболеваниях желудочно-кишечного тракта, затрагивающих место секреции инкретина (хронический гастродуоденит), отсутствует прирост концентрации ГПП-1 в крови и снижается скорость выведения водной нагрузки. У детей с целиакией выявлено снижение скорости выведения воды почками после функциональной пробы с водной нагрузкой. Полученные данные указывают на необходимость диспансерного наблюдения взрослых пациентов, у которых в детском возрасте была выявлена патология желудочно-кишечного тракта в связи с возможностью развития у них в последующем нарушений регуляции углеводного обмена (сахарный диабет). В клинике следует учитывать способность ГПП-1 и препаратов, продлевающих его циркуляцию в кровотоке, влиять не только на углеводный обмен, но и на функции почек. Инкретиномиметики, ингибиторы ДПП-4 (вилдаглиптин и др.) и препараты

ГПП-1 в различных комбинациях могут быть использованы в терапии сочетанных нарушений углеводного и водно-солевого обмена.

ВЫВОДЫ

1. Впервые показано, что у здоровых взрослых людей водная нагрузка вызывает увеличение концентрации ГПП-1 в плазме крови. Прирост секреции ГПП-1 после водной нагрузки сопоставим с таковой после нагрузки глюкозой.
2. Функциональное значение увеличения концентрации ГПП-1 в сыворотке крови для поддержания водно-солевого гомеостаза нашло подтверждение в экспериментах с введением эксенатида, миметика инкретина, или вилдаглиптина, блокирующего ферментативное разрушение ГПП-1, что ускоряло восстановление физико-химических параметров жидкостей внутренней среды при осморегуляции у крыс.
3. В экспериментах на крысах установлен механизм участия ГПП-1 в регуляции выделения воды и солей натрия почкой при сдвигах водно-солевого баланса. Механическое растяжение желудка служит стимулом для секреции в кровь ГПП-1, который стимулирует рецепторы мембран клеток проксимального сегмента нефрона. Это приводит к уменьшению реабсорбции жидкости в указанном сегменте нефрона, усиливает ее приток в дистальный отдел и собирательную трубку, где локализовано действие вазопрессина и натрийуретических гормонов. Объем и осмоляльность мочи в этих условиях зависят от реализации осморегулирующего рефлекса.
4. Обследование пациентов с СД2 при введении им эксенатида показало, что регуляция гликемии и экскреции натрия почкой связаны участием ГПП-1.
5. У здоровых детей водная нагрузка стимулирует секрецию ГПП-1, который участвует в осморегуляции и стабилизации водно-солевого обмена.
6. При целиакии у детей снижена скорость выведения избытка воды почками в условиях функциональной пробы с водной нагрузкой. Водная нагрузка стимулирует секрецию ГПП-1 при целиакии.
7. При хроническом гастродуодените у детей функциональная проба с водной нагрузкой не приводит к увеличению концентрации ГПП-1 в плазме крови и скорости выведения избытка воды почками.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Полученные результаты о роли секреции ГПП-1 в регуляции водно-солевого обмена у детей свидетельствуют о физиологическом значении предпочтительного перорального поступления жидкости по сравнению с парентеральным в соответствии с чувством жажды.

2. Полученные данные о снижении реакции почек на водную нагрузку (снижение экскреции осмотически свободной воды) у пациентов с формой патологии, сопровождающейся изменением секреции ГПП-1 (хронический гастродуоденит), необходимо учитывать во избежание гиперволеми, особенно при сочетанных заболеваниях сердечно-сосудистой системы.
3. Учитывая увеличение заболеваемости сахарным диабетом 2 типа в XXI веке, целесообразно при диспансерном обследовании населения обратить особое внимание на наличие патологии желудочно-кишечного тракта, возникшей в детском возрасте и связанной с локусом секреции ГПП-1 (гастродуоденит) для прогноза, профилактики и выявления нарушений углеводного обмена в последующие годы, у взрослых.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Марина А.С., Кутина А.В., Шахматова Е.И., **Балботкина Е.В.**, Наточин Ю.В. Стимуляция секреции глюкагоноподобного пептида-1 водной нагрузкой у человека. **Доклады академии наук.** – 2014. – Т. 459, № 1. – С. 121-124. Переводная версия: Marina A.S., Kutina A.V., Shakhmatova E.I., **Balbotkina E.V.**, Natochin Y.V. Stimulation of glucagon-like peptide-1 secretion by water loading in human. **Doklady Biological Sciences.** – 2014. – Vol. 459, N 1. – P. 323-325. (Scopus, RSCI)
2. **Балботкина Е.В.**, Марина А.С., Кузнецова А.А., Кутина А.В., Шахматова Е.И., Наточин Ю.В. Глюкагоноподобный пептид 1 и осморегулирующая функция почек у детей при целиакии и гастродуодените. **Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского.** – 2015. – Т. 49, № 6. – С. 13-18. (Scopus, RSCI)
3. **Балботкина Е.В.**, Баллюзек М.Ф., Воловникова В.А., Наточин Ю.В., Шахматова Е.И. Ионорегулирующая и водовыделительная функции почек при сахарном диабете 2 типа. **Сахарный диабет.** – 2016. – Т. 19, № 1. – С. 64-71. (WoS, Scopus, RSCI)
4. Наточин Ю.В., Марина А.С., Кутина А.В., **Балботкина Е.В.**, Каравашкина Т.А. Механизм участия глюкагоноподобного пептида-1 в осмотическом гомеостазе. **Доклады академии наук.** – 2016. – Т. 469, № 3. – С. 371-374. Переводная версия: Natochin Y.V., Marina A.S., Kutina A.V., **Balbotkina E.V.**, Karavashkina T.A. The mechanism of glucagon-like peptide-1 participation in the osmotic homeostasis. **Doklady Biological Sciences.** – 2016. – Vol. 469, N 1. – P. 156-158. (Scopus, RSCI)
5. **Балботкина Е.В.**, Спириденко Е.А., Каравашкина Т.А., Кутина А.В. Влияние ингибитора дипептидилпептидазы-4 на выведение ионов натрия и воды почками у крыс при изменениях водно-солевого баланса. **Патологическая физиология и экспериментальная терапия.** – 2019. – Т. 63, № 3. – С. 73-80. (RSCI)

6. Балботкина Е.В., Каравашкина Т.А., Ковалева Т.В., Кутина А.В. Влияние глюкагоноподобных пептидов и оксинтомодулина на экскрецию ионов натрия почками у крыс. **Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова.** – 2020. – Т. 106, № 8. – С. 1041-1054. (RSCI)
7. Балботкина Е.В., Марина А.С., Кузнецова А.А. Функциональное состояние почек и секреция инкретина у детей при целиакии. Материалы конференции педиатров-нефрологов и урологов, Санкт-Петербург, 5 февраля 2016 г. Педиатр. – 2016. – Т. 7, № 2. – С. 186-187.
8. Балботкина Е.В., Марина А.С., Ревнова М.О., Волкова Н.Л. Исследование адекватности гидроосмотической реакции почек при патологии кишечника у детей. Научные труды IV Съезда физиологов СНГ, Сочи-Дагомыс, 8-12 октября 2014 года. Под ред. А.И. Григорьева, Ю.В. Наточина, Р.И. Сепиашвили. – М.: Медицина-Здоровье, 2014. – С. 129-130.
9. Балботкина Е.В. Влияние вилдаглиптина и эксенатида на выведение воды и ионов почкой крыс в условиях натриевой нагрузки. Фундаментальная наука и клиническая медицина – Человек и его здоровье: Тезисы XVIII Международной медико-биологической конференции молодых исследователей, посвященной двадцатилетию медицинского факультета СПбГУ. – СПб.: Изд-во СПбГУ, 2015. – С. 58-59.
10. Балботкина Е.В., Марина А.С., Кузнецова А.А. Исследование секреции глюкагоноподобного пептида 1 и осморегулирующей функции почек у детей при целиакии. Современные проблемы физиологии высшей нервной деятельности, сенсорных и висцеральных систем: Всероссийская конференция с международным участием, посвященная 90-летию со дня основания Института физиологии им. И.П. Павлова РАН, Санкт-Петербург–Колтуши, 8-10 декабря 2015 г. Материалы конференции. – СПб.: Ин-т физиологии им. И.П. Павлова РАН, 2015. – С. 18-19.
11. Балботкина Е.В. Роль глюкагоноподобного пептида-1 в выведении воды и ионов натрия почкой. Биология и фундаментальная медицина в Санкт-Петербурге. Материалы совещания Объединенного научного совета СПбНЦ РАН, Санкт-Петербург, 14-15 апреля 2016. – СПб.: СПбНЦ РАН, изд-во Арт-Экспресс, 2016. – С. 40-43.
12. Балботкина Е.В. Онтогенетический и клинический методы в изучении роли инкретина в осморегуляции. Сборник материалов XV Всероссийского совещания с международным участием и VIII Школы по эволюционной физиологии, посвященных памяти академика Л.А. Орбели и 60-летию ИЭФБ РАН, Санкт-Петербург, 17-22 октября 2016 г. – СПб.: ВВМ, 2016. – С. 18-19.
13. Балботкина Е.В. Выведение воды и ионов почкой у пациентов с сахарным диабетом 2 типа под влиянием эксенатида. Фундаментальная наука и клиническая медицина – Человек и его здоровье: Тезисы XX Международной медико-биологической конференции молодых

- исследователей, Санкт-Петербург, 22 апреля 2017 года. – СПб.: Изд-во СПбГУ, 2017. – С. 67-68.
14. Балботкина Е.В. Секреция глюкагоноподобного пептида-1 и его влияние на выведение воды и ионов натрия почкой у детей. Материалы XXIII съезда Физиологического общества имени И.П. Павлова. – Воронеж: Издательство «Истоки», 2017. – С. 517-519.
 15. Балботкина Е.В. Новый эффект противодиабетического препарата Вилдаглиптина – выведение почками избытка натрия из организма. Материалы II конгресса с международным участием «Здоровые дети – будущее страны», Санкт-Петербург, 24-25 мая 2018. Детская медицина Северо-Запада, 2018. – Т. 7, № 1. – С. 34.
 16. Балботкина Е.В. Влияние глиптинов на выведение ионов натрия почкой в условиях избыточного поступления NaCl. Материалы Всероссийской молодежной конференции с международным участием «Современные аспекты интегративной физиологии», Санкт-Петербург, 9-11 октября 2018 г. – СПб.: Изд-во ВВМ, 2018. – С. 17-18.
 17. Балботкина Е.В. Влияние глюкагоноподобного пептида-1 и оксинтомодулина на выведение воды и ионов натрия почкой при их избыточном поступлении. Актуальные проблемы биомедицины – 2019: Материалы XXV Всероссийской конференции молодых ученых с международным участием, Санкт-Петербург, 28-29 марта 2019 г. Отв. ред. Т.Д. Власов. – СПб.: РИЦ ПСПбГМУ, 2019. – С. 28-29.
 18. Балботкина Е.В. Влияние кишечных регуляторных пептидов на осморегулирующую функцию почек. Актуальные проблемы биомедицины – 2021: Материалы XXVII Всероссийской конференции молодых ученых с международным участием, Санкт-Петербург, 25-26 марта 2021 г. Отв. ред. Т.Д. Власов. – СПб.: РИЦ ПСПбГМУ, 2021. – С. 145-146.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

- C_{Cr} – клиренс креатинина
- C_{H_2O} – клиренс осмотически свободной воды
- $C_{H_2O}^{Na}$ – клиренс свободной от натрия воды
- C_{Osm} – клиренс осмотически активных веществ
- EF_{H_2O} , % – экскретируемая фракция воды
- U_KV – выведение ионов калия
- $U_{Na}V$ – выведение ионов натрия
- U_{Osm} – осмоляльность мочи
- $U_{Osm}V$ – выведение осмотически активных веществ
- V – диурез
- ГПП-1 – глюкагоноподобный пептид-1
- СД2 – сахарный диабет 2 типа