

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

по диссертации Балботкиной Евгении Владимировны «Исследование роли глюкагоноподобного пептида-1 в регуляции выделения воды и ионов натрия у детей» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 1.5.5. – физиология человека и животных и 3.1.21. – педиатрия

Для рассмотрения диссертационной работы Балботкиной Е.В. была создана комиссия из членов Диссертационного совета 24.1.137.01 в составе д.б.н. Кравцовой В.В., д.б.н. Александровой Н.П., д.б.н. Дик О.Е.

Комиссия ознакомилась с диссертацией, авторефератом и представленными документами. Диссертация Е.В.Балботкиной была выполнена на кафедре факультетской педиатрии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Научные руководители – Наточин Юрий Викторович, доктор биологических наук, профессор, академик РАН, главный научный сотрудник лаборатории физиологии почки и водно-солевого обмена ИЭФБ РАН; Кузнецова Алла Александровна, доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры факультетской педиатрии ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России.

Диссертация была апробирована 9 ноября 2022 года на совместном заседании кафедры факультетской педиатрии ФГБОУ ВО СПбГПМУ Министерства здравоохранения Российской Федерации и лаборатории физиологии почки и водно-солевого обмена ИЭФБ РАН (протокол №6) и была рекомендована к защите на Диссертационном совете по защите докторских и кандидатских диссертаций по специальности 1.5.5. – физиология человека и животных. наук и 3.1.21. – педиатрия.

Диссертация Е.В. Балботкиной является законченным научным исследованием, которое посвящено актуальной теме – исследованию роли глюкагоноподобного пептида-1 в регуляции выделения воды и ионов натрия в экспериментах на животных и при обследовании у здоровых детей и детей с патологией желудочно-кишечного тракта (гастродуоденит и целиакия).

Использование автором современных методов исследования, таких как иммуноферментный и биохимический анализ, осмометрия, пламенная фотометрия и спектрофотометрия, анкетирование, анамнестический метод, метод функциональных нагрузочных проб, а также большой объем полученных данных (в различных условиях водно-солевого баланса проанализированы функции почек и физико-химические параметры сыворотки крови 600 животных (крыс) и 112 обследованных (56 взрослых и 56

детей)), позволило получить достоверные и значимые результаты. В ходе физиологического клинико-экспериментального исследования получены доказательства участия глюкагоноподобного пептида-1 в регуляции водно-солевого баланса организма крыс и человека. Впервые показано, что стимулом секреции ГПП-1 служит растяжение желудка. В экспериментах на крысах установлена последовательность реакций, лежащих в основе эффекта инкретина в почке. ГПП-1 взаимодействует с ГПП-1-рецепторами в клетках проксимального канальца, уменьшает проксимальную реабсорбцию жидкости, 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 инкретин 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.

Достоверность и обоснованность полученных результатов, сформулированных выводов и положений, выносимых на защиту, не вызывает сомнений. Теоретическая значимость работы связана с тем, что она позволила выявить новый механизм регуляции водно-солевого гомеостаза – каскадный механизм регуляции функции почек, ключевое значение в котором имеет гормон желудочно-кишечного тракта ГПП-1. С практической точки зрения данная работа расширяет представление об особенностях 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. Данные исследования 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 глюкагоноподобного пептида-1 и препаратов, продлевающих его циркуляцию в кровотоке, влиять не только на углеводный обмен, но и на функции почек. Инкретиномиметики, ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (вилдаглиптин и др.) и препараты глюкагоноподобного пептида-1 в различных комбинациях могут быть использованы в терапии сочетанных нарушений углеводного и водно-солевого обмена.

Все результаты, представленные на защиту, получены лично автором или при его непосредственном участии. Полученные в работе данные соответствуют цели и задачам исследования. Выводы соответствуют поставленным задачам. В результате анализа содержания диссертации и автореферата члены комиссии пришли к выводу, что представленная работа соответствует специальностям 1.5.5. – физиология человека и животных и 3.1.21. – педиатрия.

Основные результаты опубликованы в 6 статьях в рецензируемых журналах из перечня ВАК и 12 тезисах докладов. Автореферат отражает содержание работы и может быть опубликован. В результате ознакомления с диссертацией и авторефератом члены комиссии пришли к заключению о том, что текст диссертации, размещенный на сайте ФГБУН Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, и бумажный вариант диссертации, представленный в диссертационный совет, идентичны, а диссертационная работа соответствует профилю Диссертационного совета 24.1.137.01.

В качестве официальных оппонентов предлагаются:

Ларина Ирина Михайловна – доктор медицинских наук, профессор, член диссертационного совета 24.1.023.01 по специальности 1.5.5. – физиология человека и животных, заведующая лабораторией протеомики, Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Государственный научный центр Российской Федерации – Институт медико-биологических проблем Российской академии наук, 123007, Москва, Хорошевское шоссе, д. 76а.

Эрман Михаил Владимирович – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры педиатрии Медицинского института, заведующий кафедрой педиатрии Медицинского института, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет», 199034, Санкт-Петербург, 21-я линия, д.8а.

Предварительное согласие оппонентов получено.

Предлагается направить работу Балботкиной Е.В. «Исследование роли глюкагоноподобного пептида-1 в регуляции выделения воды и ионов натрия у детей» на отзыв **ведущего учреждения** в Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный

медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра нормальной физиологии, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8.

Предлагается список специалистов, которым необходимо направить автореферат в дополнение к основному списку рассылки:

| | | |
|---|--|--|
| 1 | Керим Мутиг, профессор кафедры фармакологии Института фармации им. А.П. Нелюбина, доктор медицинских наук, приват-доцент (Priv. Doz. Dr. med.) | Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации, 119571, Москва, проспект Вернадского, дом 96, корпус 1 |
| 2 | Есаян Ашот Мовсесович, заведующий кафедрой нефрологии и диализа ФПО, доктор медицинских наук, профессор | Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 197101, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого 17/1 (корп. 54), 2 этаж |
| 3 | Брин Вадим Борисович, заведующий кафедрой нормальной физиологии, доктор медицинских наук, профессор | Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Северо-Осетинская государственная медицинская академия" Министерства здравоохранения Российской Федерации, 362019, Республика Северная Осетия-Алания, Владикавказ, ул.Пушкинская, 40 |
| 4 | Кривой Игорь Ильич, профессор кафедры общей физиологии, доктор биологических наук, старший научный сотрудник | Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет», 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7-9 |
| 5 | Романюк Федор Петрович, заведующий кафедрой педиатрии и неонатологии, доктор медицинских наук, профессор | Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, 195067, Санкт-Петербург, Пискаревский пр., 47, п.19, 3 этаж |
| 6 | Туркунова Мария Евгеньевна, ассистент кафедры эндокринологии им. акад. В.Г. Баранова, кандидат медицинских наук | Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, 195067, Санкт-Петербург, Пискаревский пр. 47, 10 павильон, 2 этаж. |

Члены диссертационной комиссии:

Кравцова В.В.

Александрова Н.П.

Дик О.Е.