

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.

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, анамnestический 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 нефона. 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.