



МИНИСТЕРСТВО ОБОРОНЫ  
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ  
(МИНОБОРОНЫ РОССИИ)

ВОЕННО-МЕДИЦИНСКАЯ  
АКАДЕМИЯ

г. Санкт-Петербург,  
ул. Академика Лебедева, 6, 194044

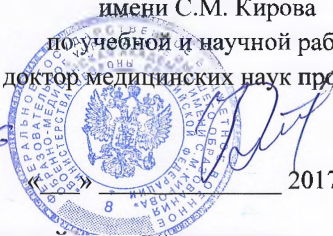
«07» декабря 2017 г. № 4/10/1206  
На № \_\_\_\_\_

УТВЕРЖДАЮ

Заместитель начальника  
Военно-медицинской академии  
имени С.М. Кирова

по учебной и научной работе  
доктор медицинских наук профессор

Б.Н. Котив



2017 г.

### ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

о научно-практической значимости диссертации Голосовой Дарьи Викторовны «Исследование участия подтипов рецепторов вазопрессина в ионорегулирующей функции почек крыс», представленной к защите на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 03.03.01 – «Физиология»

#### **Актуальность темы выполненной работы и её связь с соответствующими отраслями науки и практической деятельности**

Исследование селективной стимуляции различных подтипов рецепторов вазопрессина ( $V_{1a}$ ,  $V_{1b}$ ,  $V_2$ ) играет важную роль в понимании природы регуляции функции почек и водно-солевого обмена. Каждый подтип V-рецепторов опосредует специфические функции вазопрессина. Разработаны селективные агонисты и антагонисты рецепторов вазопрессина, которые успешно используются в клинике. Селективный  $V_{1b}$ -антагонист, неливаптан, оказывал положительный эффект при лечении больных с психическими нарушениями.  $V_{1a}$ -агонисты нашли применение в клинике для лечения различных форм шоковых состояний, в том числе в терапии синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания, болезни Рейно и дисменорее. Агонист  $V_2$ -рецепторов, десмопрессин, используется в терапии несахарного диабета и ночного энуреза у детей. Введение вазопрессина в дозах, превышающих антидиуретические, приводит к усиленной экскреции ионов натрия, при этом данное действие гормона резко снижается при инъекции антагониста  $V_{1a}$ -рецепторов. Используемый для терапии ночного энуреза препарат, десмопрессин, селективный агонист  $V_2$ -рецепторов, усиливает выведение ионов калия.

В экспериментах на почечных канальцах *in vitro* было показано, что вазопрессин увеличивает транспорт ионов натрия, эффект, который должен приво-

доть к уменьшению экскреции натрия с мочой *in vivo*. Однако, как показали эксперименты на животных и человеке, инфузия вазопрессина приводит к усилению экскреции натрия. Поскольку вазопрессин увеличивает артериальное давление за счет  $V_{1a}$ -опосредованного сосудосуживающего эффекта, усиление экскреции натрия в нормальных условиях будет влиять на объем внутрисосудистой жидкости.

Исследование эффекта селективной стимуляции различных подтипов V-рецепторов при использовании техники микроперфузии канальцев, а также при применении микропункционных методов, не дает ответа на вопрос о роли V-рецепторов в поддержании ионного гомеостаза, поскольку эффект стимуляции рецепторов может быть неодинаковым в клетках разных популяций нефронов. Представляется необходимым исследовать роль различных подтипов V-рецепторов в регуляции экскреции ионов почкой в экспериментах *in vivo*. Для исследования этой проблемы представляет интерес оценить изменения водно-солевого гомеостаза не только при действии аргинин-вазопрессина, а также его аналогов, и исследовать характер возможных сдвигов ионного баланса при селективной стимуляции разных подтипов V-рецепторов. Решению этой задачи посвящена настоящая работа.

Тема данной диссертационной работы, является неотъемлемой частью многолетних исследований, проводимых в Институте эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН.

### **Научная новизна исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Впервые установлен высокий диуретический и натрийуретический эффект стимуляции  $V_{1a}$ -рецепторов при инъекции селективного агониста. Величина натрийуретического эффекта сопоставима с действием фуросемида, одного из самых сильных диуретиков. Результаты данной работы показали различия в эффекте данных салуретических препаратов на показатели сыворотки крови. Продемонстрировано преимущество использования нонапептида по сравнению с фуросемидом, поскольку в этих условиях удаляется избыток ионов натрия и сохраняется осмоляльность крови в пределах нормы.

Впервые охарактеризована роль селективной стимуляции  $V_{1a}$ - и  $V_{2}$ -рецепторов в экскреции ионов натрия почкой при гиперосмии. Антагонист  $V_{1a}$ -рецепторов усиливает реабсорбцию ионов натрия, а антагонист  $V_{2}$ -рецепторов уменьшает реабсорбцию ионов натрия, что приводит к повышению осмотического концентрирования мочи на фоне высокого уровня эндогенного вазопрессина. Усиленная реабсорбция осмотически свободной воды происходит за счет

увеличенного притока жидкости к дистальным частям канальцев и создания высокого осмотического градиента в мозговом веществе почки. Сочетание уменьшения реабсорбции ионов натрия при стимуляции  $V_{1a}$ -рецепторов и усиления реабсорбции осмотически свободной воды вследствие активации  $V_{2}$ -рецепторов ускоряет удаление избытка солей натрия, калия, магния, кальция, что способствует восстановлению водно-электролитного баланса.

Автором предложен новый вариант расчета клиренса катионов, который позволяет оценить физиологический эффект различных салуретических средств с учетом общего содержания каждого изучаемого иона во внеклеточной жидкости.

Основные положения диссертации нашли отражение в 18 научных трудах, в том числе в 5 статьях, опубликованных в журналах, рекомендованных ВАК РФ. Три из опубликованных статей Д.В. Голосовой входят в базу цитирования Web of Science, что говорит о высоком уровне подготовки результатов, которые прошли профессиональную проверку на этапе рецензирования.

### **Значимость для науки и практической деятельности полученных соискателем результатов**

Полученные данные могут быть использованы для синтеза препаратов, селективно активирующих разные подтипы  $V$ -рецепторов и избирательно влияющих на транспорт отдельных ионов и воды в почке. Эти препараты могут найти применение в терапии пациентов с электролитными расстройствами при нарушении баланса натрия, калия, магния, кальция. Стоит отметить, что в клинической практике часто возникает необходимость в лечении отеков, дисбаланса отдельных ионов в крови и, соответственно, имеется потребность в препаратах выбора. Разработанный новый клиренсовый подход оценки салуретических средств может быть использован в клинике. Он отличается от стандартного и характеризует возможные побочные эффекты диуретиков из-за неравномерной потери отдельных ионов. Полученные данные могут быть использованы в лекциях и на семинарах в курсах физиологии, фармакологии и фармакотерапии для студентов высших учебных заведений.

### **Структура и содержание работы**

Диссертация Д.В. Голосовой построена по традиционному плану и содержит введение, обзор литературы, материалы и методы, результаты, обсуждение, заключение, выводы и список использованной литературы. Работа изложена на 134 страницах, включает 29 таблиц и 33 рисунка. Во введении автор четко и аргументированно сформулировала основные цели и задачи работы.

Обзор литературы читается легко, с интересом и включает широкий круг вопросов, связанных с исследованием. «Результаты» изложены четко и хорошо иллюстрированы. В диссертации в главе «Обсуждение», в которой автор суммирует полученные результаты и дает им объяснение, сравнивает с имеющимися данными литературы. В разделе «Заключение» подчеркивается приоритетность полученных данных. Основные выводы и заключения диссертации хорошо аргументированы и обоснованы.

Методическая часть работы, её солидность, адекватность использованных методов поставленным в диссертации задачам не вызывает сомнения. Диссертация выполнена на значительном материале. В работе использованы адекватные методы исследования. Для статистической оценки полученного материала использованы современные статистические приемы.

Список литературы содержит 27 отечественных и 270 иностранных источников.

#### **Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы**

Результаты работы имеют фундаментальное значение для физиологии почки и водно-солевого обмена. Полученные данные можно рекомендовать для включения в курсы лекций для студентов биологических и медицинских факультетов.

#### **Замечания к работе**

1. Для канальцев почечного нефрона установлены функции: реабсорбция и секреция. В изложении материалов автор нередко заменял секрецию на экскрецию, что на наш взгляд не принципиально, но для диссертационной работы нежелательно.

2. В разделе «Положения, выносимые на защиту» пункт 6 целесообразно изложить в разделе «Материалы и методы исследования».

3. В разделе «Выводы» 8-й вывод желательно изложить в разделе «Теоретическая и практическая значимость работы».

Данные замечания не имеют принципиального значения и не снижают значимости проведённого автором исследования.

#### **Заключение**

Диссертация Голосовой Дарьи Викторовны, на тему «Исследование участия подтипов рецепторов вазопрессина в ионорегулирующей функции почек крыс», представленная к защите на соискание учёной степени кандидата меди-

цинских наук по специальности 03.03.01 – «Физиология», является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований показаны условия при которых стимуляция  $V_{1a}$ -рецепторов приводит к усиленной экскреции ионов натрия, а  $V_2$ -рецепторов – к усиленной реабсорбции ионов натрия и магния. Также в работе показана роль  $V_{1b}$ -рецепторов в регуляции экскреции ионов калия почкой. Инъекция антагониста  $V_{1b}$ -рецепторов приводит к снижению экскреции ионов калия с мочой.

По своей актуальности, научной новизне, объёму выполненных исследований и практической значимости полученных результатов представленная работа соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения учёных степеней», утверждённого Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 года № 842, предъявляемым к диссертациям на соискание учёной степени кандидата наук, а её автор достоин присуждения степени кандидата медицинских наук по специальности 03.03.01 – «Физиология».

Отзыв обсуждён и одобрен на заседании кафедры клинической биохимии и лабораторной диагностики Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова, протокол заседания №36 от 14 ноября 2017 года.

Заведующий кафедрой клинической биохимии  
и лабораторной диагностики  
доктор медицинских наук, член-корреспондент РАН  
А.М. Иванов

Профессор кафедры клинической биохимии  
и лабораторной диагностики  
доктор медицинских наук, доцент  
Р.А. Грашин

Подписи Иванова А.М., Грашина Р.А. заверяю:  
Начальник отдела кадров ФГБВОУ ВО  
«Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ  
Д.Е. Гусев

