



## ОТЗЫВ

### официального оппонента

д.б.н. Александра Викторовича Старуценко на диссертацию  
Голосовой Дарьи Викторовны «ИССЛЕДОВАНИЕ УЧАСТИЯ ПОДТИПОВ РЕЦЕПТОРОВ  
ВАЗОПРЕССИНА В ИОНОРЕГУЛИРУЮЩЕЙ ФУНКЦИИ ПОЧЕК КРЫС»,  
представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук  
по специальности 03.03.01 – физиология.

#### *Актуальность темы*

Диссертация Голосовой Дарьи Викторовны посвящена важной физиологической проблеме обеспечения водно-солевого гомеостаза гормоном нейрогипофиза вазопрессином. Выяснение функциональных характеристик и механизмов регуляции вазопрессином водно-солевого гомеостаза в почке имеет несомненную актуальность и значимость. Эффекты вазопрессина опосредованы через активацию специализированных V-рецепторов. Ранее было выявлено, что при введении больших доз вазопрессина усиливается выведение ионов натрия с мочой. Этот эффект может быть опосредован влиянием на различные подтипы V-рецепторов. Таким образом, систематизированное исследование роли различных V-рецепторов в обеспечении солевого гомеостаза - приоритетное направление современной физиологии.

Данная работа посвящена актуальной проблеме, связанной с изменением транспорта ионов в почке при действии вазопрессина. В результате получен ответ, каким образом вазопрессин влияет на экскрецию ионов натрия почкой, а также изменяет выведение ионов калия, магния, кальция с мочой на фоне различного уровня эндогенного гормона. В работе проведена разработка методов оценки эффектов вазопрессина и вазотоцина на экскрецию катионов и воды почкой, что позволило охарактеризовать физиологический эффект нейрогормонов. Автору удалось получить результаты, убедительно показывающие роль стимуляции исследуемых подтипов рецепторов вазопрессина в экскреции электролитов, что обеспечивает в итоге осмотический гомеостаз в норме и при патологии. Учитывая большой интерес к проблемам регуляции реабсорбции электролитов в почке и лечению заболеваний, связанных с нарушением электролитного состава крови, тема работы актуальна и представляет несомненный интерес для

клинической физиологии. Особенно следует выделить разработку нового метода оценки салуретических средств с использованием клиренсового метода, который учитывает общее содержание ионов во всей внеклеточной жидкости. Д. В. Голосова в своей работе полностью раскрывает проблему, связанную с изменением экскреции катионов и воды почкой при стимуляции различных подтипов V-рецепторов.

### ***Научная новизна***

Впервые установлен высокий диуретический и натрийуретический эффект стимуляции V<sub>1a</sub>-рецепторов при инъекции селективного агониста, сопоставимый с действием фуросемида, одного из самых сильных диуретиков.

Впервые охарактеризована роль стимуляции V<sub>1a</sub>- и V<sub>2</sub>-рецепторов в изменении выведения катионов натрия почкой в условиях повышенной осмоляльности сыворотки крови, вызванной гипернатриемией. В работе показано, что инъекция антагониста V<sub>1a</sub>-рецепторов препятствует экскреции ионов натрия с мочой на фоне нагрузки гипертоническим раствором NaCl, а введение антагониста V<sub>2</sub>-рецепторов приводит к усиленной экскреции ионов магния и натрия. Таким образом, стимуляция V<sub>1a</sub>-рецепторов и V<sub>2</sub>-рецепторов приводит к разнонаправленному транспорту ионов Na в канальцах почек.

Предложен новый вариант расчета клиренса ионов, что позволяет оценить физиологический эффект агонистов V-рецепторов, гормонов и салуретических средств, с учетом содержания каждого из них во внеклеточной жидкости.

### ***Теоретическое и практическое значение***

Впервые показана специфика функциональных эффектов стимуляции различных подтипов V-рецепторов в почке *in vivo*. Применение V<sub>1a</sub>-агониста приводит к усиленной экскреции ионов натрия с мочой, использование V<sub>1b</sub>-антагониста снижает экскрецию ионов калия при увеличенном калийурезе, а антагонист V<sub>2</sub>-рецепторов усиливает экскрецию ионов натрия и магния на фоне повышенного уровня эндогенного вазопрессина.

В клинической практике необходим подход для лечения отеков, дисбаланса отдельных ионов в крови. Полученные данные могут быть использованы для создания препаратов, селективно активирующих разные подтипы V-рецепторов и избирательно влияющих на транспорт отдельных ионов и воды в почке. Эти препараты могут быть показаны для терапии пациентов с электролитными расстройствами, при нарушении баланса натрия, калия, магния.

Новый клиренсовый метод расчета, который впервые представлен в данной работе, отличается от стандартного при изучении экскреции катионов и характеризует селективные изменения ионного баланса при действии салуретических веществ на почку, а также возможные побочные эффекты 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.

### ***Содержание диссертации***

Диссертация изложена на 134 страницах и состоит из введения, обзора литературы, характеристики материала и методов исследования, 4 глав результатов исследования, обсуждения результатов, выводов, списка литературы, включающего 27 отечественных и 270 иностранных источников. Диссертация иллюстрирована 29 таблицами и 33 рисунками.

Во введении отображена актуальность работы, цель, задачи и научная новизна исследования, теоретическое и практическое значение полученных результатов, основные положения, выносимые на защиту. Методы описаны ясно, с указанием всех необходимых деталей. Также хочется отметить правильно подобранные контроли ко всем экспериментальным группам.

Обзор литературы, который изложен ясно и лаконично, отображает основные аспекты исследования эффектов нонапептидных гормонов - аргинин-вазопрессина, аргинин-вазотоцина и окситоцина. Раздел «Результаты исследования» содержит большой объем экспериментальных данных, которые четко изложены в четырех подглавах и отображают основные аспекты диссертационного исследования. Таблицы и рисунки делают доступным для визуального восприятия большой объем трудоемкого экспериментального материала. В обсуждении автор анализирует полученные результаты и сопоставляет их с современными данными литературы. Выводы полностью соответствуют поставленным задачам.

### ***Степень обоснованности научных положений и достоверность полученных данных***

Полученные данные достоверны, статистическая обработка результатов и анализ данных проведены корректно. Работа прошла апробацию на представительных международных съездах - Всемирном конгрессе по нейрогипофизарным гормонам (Квинстаун, Новая Зеландия), международном съезде стран СНГ (Дагомыс, Россия), совместном конгрессе Физиологического общества Великобритании и Американского физиологического общества (Дублин, Ирландия), на ежегодной международной

конференции Экспериментальная биология (Чикаго, США), на международном съезде Физиологического общества им. И. П. Павлова (Воронеж, Россия). Основные материалы диссертации изложены в 19 печатных работах. Автором опубликовано 5 статей в журналах, рекомендованных ВАК РФ, 3 из которых входят в базу научного цитирования Web of Science, что свидетельствует о высокой профессиональной экспертизе.

### ***Критические замечания и вопросы к дискуссии***

При ознакомлении с диссертацией принципиальных замечаний к тексту не имеется. Возникли некоторые вопросы, которые хотелось бы обсудить.

- Широко известно, что аргинин-вазопрессин усиливает реабсорбцию ионов Na. В данной работе впервые показан его выраженный натрийуретический эффект. Противоречат ли результаты работы данным литературы?
- При оценке эффекта V<sub>1b</sub>-антагониста на экскрецию ионов калия было показано, что его инъекция на фоне введения калийуретического пептида и усиленного калийуреза приводит к снижению экскреции калия почкой. Возник вопрос, возможно ли проведение экспериментов на крысах на фоне нагрузки KCl? При усилении калийуреза, вызванного введением нагрузки KCl, на мой взгляд, также можно оценить эффект V<sub>1b</sub>-антагониста. Почему в данной работе не использовали агонист V<sub>1b</sub>-рецепторов у крыс на стандартном водном режиме?
- Диссертант продемонстрировал, что при определенных условиях происходит изменение экскреции ионов магния. С чем связано предположение, что экскреция ионов магния изменяется в ответ на стимуляцию V-рецепторов?
- Современные исследования продемонстрировали положительные эффекты селективного антагониста V<sub>2</sub>-рецепторов толваптана при гипонатриемии. Более того, данный препарат получил разрешение в некоторых странах для лечения поликистозной болезни почек. Рассматривали ли возможность изучения действия данного препарата в Ваших экспериментальных условиях? Прокомментируйте также, насколько данные по эффекту толваптана согласуются с полученными результатами.
- Как показано на рисунке 8 диссертации, максимальная экскреция ионов натрия происходит при использовании дозы 0.5 нмоль на 100 г. массы тела. Чем можно объяснить такую дозозависимость? Как описано в тексте, ранние исследования этой же группы показали, что инъекция АВП в дозе 0.05 нмоль на 100 г массы тела приводит к увеличению реабсорбции осмотически свободной воды и является оптимальной для изучения антидиуретического действия (Гао, Наточин, 2004). Так

как дозы использованных агонистов рецепторов вазопрессина критичны для данного исследования, хотелось бы, чтобы диссертант прокомментировал используемые в последующих экспериментах концентрации препаратов.

Поставленные вопросы носят дискуссионный характер и не снижают высокой оценки выполненной диссертантом исследовательской работы. В целом, при чтении работы, не возникает сомнений, что представленные результаты оригинальны, а выводы обоснованы и полностью отвечают на поставленные задачи.

### Заключение

Таким образом, диссертация Дарьи Викторовны Голосовой «Исследование участия подтипов рецепторов вазопрессина в нонрегулирующей функции почек крыс» по актуальности, поставленным целям и задачам, научной новизне, практическому и теоретическому значениям является законченной научно-квалификационной работой и полностью отвечает требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор, Дарья Викторовна Голосова, достоин присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 03.03.01 – физиология.

Официальный оппонент

профессор, доктор биологических наук, заведующий лабораторией кафедры физиологии Медицинского колледжа Висконсина, Милуоки, США



Старущенко Александр Викторович

December 4<sup>th</sup>, 2017

Почтовый адрес

д. 8701, ул. Вотертаун Планк, 53226, г. Милоуки, США

Телефон: +1-414-955-8475

Факс: +1-414-955-6546

email: staruschenko@mcw.edu

Final Opinion  
Noted - signed 4<sup>th</sup> of December, 2017  
Commission Expires 5/3/19