

ОТЗЫВ

официального оппонента
д.б.н. Гришина Сергея Николаевича
на диссертацию Труш Веры Владимировны
по теме: «Закономерности влияния глюкокортикоидов на функциональное состояние нервно-мышечного аппарата крыс и пути компенсации их повреждающих эффектов», представленную к защите на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности 1.5.5 – физиология человека и животных.

Актуальность темы.

Известно, что избыток глюкокортикоидов разнопланово влияет на структуру и функцию скелетных мышц, в частности, может вызывать атрофию мышечных волокон [Schakman et al., 2013]. При этом глюкокортикоиды остаются наиболее часто назначаемыми фармакологическими средствами, применяемыми для подавления воспалительной реакции и избыточной иммунологической активности при ряде заболеваний, для предотвращения их прогрессирования и развития осложнений. Диссертация В.В. Труш, посвященная исследованию действия глюкокортикоидов на функциональное состояние периферического звена нервно-мышечного аппарата и обоснованию способов компенсации возникающих патологий двигательной системы, направлена на решение этой проблемы.

Катаболический эффект глюкокортикоидов на мышечную ткань проявляется развитием слабости и снижением мышечной массы [Siamak & Victoria, 2010]. Более высокие дозы глюкокортикоидов способствуют более раннему развитию этих симптомов. Существуют рекомендации по специальным физическим упражнениям для нивелирования потери мышечной массы. Режим приема глюкокортикоидов может по-разному

влиять на развитие указанных осложнений. Также предполагается существование некоторых мышечных протекторов, способных помочь справиться с упомянутой ситуацией. Предпосылкой диссертации В.В. Труш является предположение относительно вероятной эффективности особых режимов приёма подходящих глюкокортикоидов, а также ряда средств, оказывающих позитивные эффекты на нервно-мышечный аппарат и потенциально способных повлиять на некоторые патогенетические звенья стероидной миопатии, в компенсацию функциональных нарушений в скелетной мышце при длительном введении. В связи со всем этим, обсуждаемая работа представляется очень актуальной.

Новизна исследования и полученных результатов.

В диссертации В.В. Труш соматометрическими методами, а также использованием миографии, стимуляционной электромиографии, эргографии и миотермии при моделировании экспериментальных воздействий доказана эффективность разработанных рекомендаций для снижения риска стероидной миопатии.

Впервые обнаружены разнонаправленные эрготропные эффекты однократного введения гидрокортизона и дексаметазона. Оказалось, что долговременные эффекты гидрокортизона и дексаметазона на периферическое звено нервно-мышечного аппарата, несмотря на схожесть, проявляющуюся в ослаблении эргометрических параметров мышцы, также характеризуются существенным отличием: дексаметазон обуславливал снижение работоспособности и повышение утомляемости мышцы, в то время как гидрокортизон, напротив, приводил к потенциации способности мышцы удерживать силу сокращения. Также установлен фазный характер изменений в нервно-мышечном аппарате при долговременном введении глюкокортикоидов.

Впервые изучена эффективность селективного β_2 -адреноагониста формотерола, антиоксидантов, альфакальцидола, аргинина и умеренной

физической нагрузки, применяемых по отдельности и в комплексе, в препятствовании повреждающих эффектов дексаметазона при развитии гиперкортицизма.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации.

Диссертантом изучены и проанализированы опубликованные результаты и теоретические положения других авторов по теме исследования. Для подтверждения теоретических выводов автором использован набор адекватных методов научных исследований.

Обоснованность результатов, полученных диссертантом, основывается на согласованности поставленной цели работы, определяемых ею задач, полученных материалов и сделанных выводов.

Личный вклад В.В. Труш несомненен. Она самостоятельно осуществила лабораторные исследования, свела и проанализировала полученные результаты и написала диссертацию.

Достоверность результатов и выводов.

Высокая степень достоверности результатов исследования определяется достаточным объемом материала, применением адекватных методов, апробированных мировым физиологическим сообществом.

Теоретическая и практическая значимость.

Диссертантом расследованы особенности функциональных изменений в быстрой скелетной мышце теплокровных при одно- и многократном введениях глюкокортикоидов, находящихся в особом фокусе внимания, а именно: гидрокортизона и дексаметазона. Именно при дексаметазоновой терапии одним из частых побочных эффектов является стероидная миопатия [Ватутин и др., 2020]. В.В. Труш тонко исследовала данное явление,

происходящее в противовес наблюдаемому при использовании гидрокортизона, и выявила комплекс обстоятельств, сопутствующих этому.

На каждой стадии рассматриваемой работы автором делаются выкладки для практической компенсации стероидной миопатии. Особенно это ценно по итогам исследований эффективности аргинина, таурина и α -липоевой кислоты в компенсации дексаметазон-индуцированных расстройств скелетной мышцы. В конечном итоге, по выявленным рекомендациям подана заявка на Патент на изобретение «Способ коррекции стероидной миопатии в модельных экспериментах на животных».

Все перечисленное имеет существенную как теоретическую, так и практическую ценность, и обеспечивает основание для новых исследований в данной области.

Структура и объем работы.

Диссертация В.В. Труш изложена на 494 страницах текста и представляет собой рукопись, построенную и оформленную по классической схеме. Она начинается «Введением», включает разделы: «Обзор литературных данных», «Материалы и методы исследования», «Результаты исследования и их обсуждение», «Заключение», «Выводы», «Практические рекомендации», «Список сокращений и условных обозначений» и «Список литературы».

Главы диссертационной работы логично построены, отличаются последовательностью и лаконичностью изложения. Восприятие работы облегчается представленными 136 рисунками и 129 таблицами. Список используемой литературы содержит 981 источник.

Оценка содержания диссертационной работы.

Название диссертации отражает ее содержание. Автореферат отражает основное содержание диссертации.

Во «Введении» традиционно излагаются общие вопросы: актуальность научной проблемы, цель и задачи исследования, научная новизна, научно-практическая значимость работы; приводятся данные по осуществленным апробациям, а также структуре и объему диссертации.

Глава «Обзор литературных данных» включает обширный и всесторонний анализ компилятивной информации по изучаемой проблеме. Она начинается с литературного обзора, посвященного глюкокортикоидам: физиологическим эффектам глюкокортикоидов в животном организме, молекулярным механизмам действия глюкокортикоидов и системным эффектам глюкокортикоидов. Продолжается глава обзором литературных данных по негативным эффектам терапевтических доз глюкокортикоидов в животном организме, патогенезу стероидной миопатии, экспериментальным подходам к компенсации повреждающих эффектов глюкокортикоидов на нервно-мышечный аппарат и обоснованию выбора средств для возможной компенсации стероидной миопатии.

В главе «Материалы и методы исследования» полно и емко описаны все примененные методы.

В «Результатах исследования и их обсуждении» содержатся основные разделы, обусловленные указанными методиками. Все данные приведены корректно, статистически достоверно. «Обсуждение результатов» проведено с надлежащей полнотой и использованием современных источников.

В качестве замечаний отмечу следующее:

Вы пишете, что экспериментальным животным вводили глюкокортикоиды классически – внутривенно. При этом известно, что чем ближе располагается ткань к месту введения гормонов, тем интенсивнее на эту ткань воздействие по сравнению с отстоящими [Валиуллин, 1985]. Не предполагает ли это, что на расположенных ближе к месту введения, например, мышцах бедра показанные Вами эффекты глюкокортикоидов ещё

более выраженнее? Или они, наоборот, уже теряют чувствительность к данным агентам?

2. На странице 91 текста Вашей диссертации обосновывается выбор исследуемой мышцы как обладающей в основном «быстрыми» волокнами. Что касается «медленных», то осторожно указано, что они характеризуются более низкой чувствительностью к катаболическому действию глюкокортикоидов. Указанный в далее идущих ссылках O. Schakman в своих работах более категоричен, практически устраняя «медленные» мышц из числа участников стероидной миопатии. Согласны ли Вы с ним? И если да, то находятся ли подтверждения этому в локомоции модельных животных?

3. Наличествуют незначительные опечатки в тексте диссертации.

Приведенные вопросы и замечания носят рекомендательный характер, и никак не снижают высокую значимость обсуждаемой диссертации.

Заключение

Таким образом, диссертация Труш Веры Владимировны на тему: «Закономерности влияния глюкокортикоидов на функциональное состояние нервно-мышечного аппарата крыс и пути компенсации их повреждающих эффектов» представляет собой законченное исследование, основанное на привлечении достаточного фактического материала, собранного с высокой долей личного участия.

Считаю, что диссертационная работа полностью соответствует требованиям пунктов 9, 10, 11, 13, 14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней» (постановление правительства РФ от 24.09.2013 г. №842, с изменениями, внесенными постановлениями правительства РФ от 21.04.2016 г. №335, 01.10.2018 г. №1168, от 20.03.2021 г. №426), а ее автор, Труш Вера Владимировна, заслуживает присуждения искомой ученой степени доктора

биологических наук по специальности 1.5.5 – физиология человека и животных.

Официальный оппонент,
профессор кафедры медицинской и
биологической физики с информатикой и
медицинской аппаратурой Федерального
государственного бюджетного образовательного
учреждения высшего образования
«Казанский государственный
медицинский университет», д.б.н.

 Гришин Сергей Николаевич

16.10.2023 г.



Подпись д.б.н., профессора
Гришина С.Н. заверяю.
Учёный секретарь Учёного Совета ФГБОУ
ВО Казанский ГМУ Минздрава России,
д.м.н. И.Г. Мустафин
« 16 » 10 2023 г.