

## Отзыв официального оппонента

Доктора биологических наук, доцента Лопатиной Екатерины Валентиновны на диссертационную работу Веры Владимировны Труш «Закономерности влияния глюкокортикоидов на функциональное состояние нервно-мышечного аппарата крыс и пути компенсации их повреждающих эффектов», представленную на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности 1.5.5 Физиология человека и животных

### Актуальность темы исследования

Миопатия, вызванная кортикостероидами, является наиболее распространенным эндокринным заболеванием мышц. Избыток либо эндогенных кортикостероидов (синдром Кушинга), либо эктопической продукции адренокортикотропного гормона (АКТГ), либо экзогенных кортикостероидов (связанных со стероидной терапией) может привести к мышечной слабости и атрофии. Впервые описание феномена стероидной миопатии, как часть совокупности симптомов, наблюдаемых при болезни Кушинга, было опубликовано в 1932 году Харви Кушингом. Частота возникновения ассоциированной миопатии у пациентов с синдромом Кушинга составляет примерно 50-80%. У женщин кортикостероидная миопатия встречается почти в два раза чаще. Применение преднизолона в дозах 30 мг / сут или более коррелирует с повышенным риском развития миопатии, хотя частота слабости, вызванной кортикостероидами, не обязательно опосредована продолжительностью лечения или дозировкой. Фторированные стероиды, в частности, дексаметазон и триамцинолон, с большей вероятностью вызывают миопатию, чем другие стероиды (Carlayne E. Jackson, 2003). Лечение нервно-мышечных симптомов, связанных с использованием в терапии экзогенных стероидов, включает прекращение



приема или уменьшение дозы препаратов, переход на прием нефторированных соединений, физическую нагрузку, изменение режима питания и прием белковых добавок. Выздоровление при синдроме Кушинга после удаления опухоли, выделяющей глюкокортикоиды, обычно наступает в течение 1-4 месяцев. Необходимо отметить, что умеренные проявления стероидной миопатии выражены одинаково как у пациентов, получающих глюкокортикоиды системно, так и при использовании ингаляционных стероидов.

Использование глюкокортикоидов в терапии тяжелых форм SARS COVID-19 и постковидных состояний, спровоцировало рост заболеваемости среди пациентов более молодой возрастной группы. Глобальная пандемия коронавирусной болезни 2019 года (COVID-19) выявила удивительное количество внелегочных проявлений инфекции тяжелого острого респираторного синдрома, вызванной коронавирусом 2 (SARS-CoV-2). Миалгия является частым клиническим признаком COVID-19. Появляются новые сообщения о множестве нервно-мышечных и ревматологических осложнений, связанных с инфекцией COVID-19 и течением заболевания, включая миозит, невропатию, артропатию и аномалии мягких тканей (PMID: 33001783, PMID: 33136488), а также осложнения, связанные с курсом лечения / госпитализации (<https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00256-021-03734-7>).

В связи с вышеизложенным, поиск возможности активации механизмов компенсации повреждающих нервно-мышечный аппарат эффектов глюкокортикоидов – несомненно, актуальная задача для физиологии человека и животных на современном этапе развития науки.

### **Научная новизна и практическая значимость**

Новизна и практическая значимость работы Труш В.В. не вызывают сомнений. Проведение диссертационного исследования позволило выявить



закономерности влияния глюкокортикоидов на функциональное состояние периферического звена нервно-мышечного аппарата и в модельных экспериментах на животных обосновать способы компенсации их повреждающих эффектов на скелетную мышцу. Впервые экспериментально доказано, что негативное влияние на энергетическое обеспечение сократительного акта при однократном, и при длительном введении более выражено у дексаметазона. При длительном введении гидрокортизона, или дексаметазона наблюдаются значимые нарушения параметров М-ответа, состояния синаптической передачи и сократительной функции скелетной мышцы крысы. Впервые зарегистрировано, что при субхроническом введении дексаметазона в постоянной дозе на фоне отсутствия полноценной адаптации нервно-мышечного аппарата достигается нормализация параметров сократительной функции скелетной мышцы, основанная, по мнению автора, на увеличении плотности ДЕ (двигательных единиц). Проведенные исследования показали, что аргинин, таурин и альфа-липоевая кислота эффективно компенсируют дексаметазон-индуцированные функциональные мышечные нарушения у крыс. Эти эффекты сопоставимы с действием формотерола.

Работа Труш В.В. существенно расширяет теоретические представления о механизмах действия глюкокортикоидов на периферическое звено нервно-мышечного аппарата. Вскрыты механизмы глюкокортикоид-индуцированных патологических реакций, запускаемых действием глюкокортикоидов. Исследования, проведенные автором, позволили обнаружить особенности функциональных изменений в скелетной мышце под влиянием однократно и длительно вводимых гидрокортизона и дексаметазона, а также в динамике развития гиперкортицизма. Последнее существенно расширяет возможности для внедрения результатов диссертационной работы Труш В.В. в клиническую практику. Автором научно-обоснована схема использования для профилактики стероидной



миопатии, провоцируемой дексаметазоном, аргинина, таурина и альфа-липоевой кислоты (заявка на патент «Способ коррекции стероидной миопатии в модельных экспериментах на животных», № заявки 2022125635). Открытые, благодаря проведенным исследованиям, закономерности формирования функциональных изменений в периферическом звене нервно-мышечной аппарата в динамике развития гиперкортицизма могут быть использованы в учебном процессе в курсах физиологии и экспериментальной фармакологии профильных ВУЗов.

Совокупность теоретических положений, новый подход к коррекции повреждающих нервно-мышечный аппарат эффектов глюкокортикоидов, разработанный на основе экспериментальных данных об эффективности аргинина, таурина и альфа-липоевой кислоты, направлены на решение важной междисциплинарной научной проблемы: определение физиологических механизмов компенсации функциональных нарушений в нервно-мышечной системе при действии глюкокортикоидов.

#### **Степень достоверности и обоснованности результатов работы, положений и выводов**

Научные положения диссертационного исследования обоснованы. Результаты работы получены адекватными методами исследования на значительном фактическом материале, корректно обработаны. Выводы работы не вызывают сомнений, соответствуют поставленным задачам, достоверны и логично вытекают из результатов проведенных автором исследований.

Результаты исследования опубликованы в 63 научных работах, 32 из них – в изданиях, рекомендованных ВАК.



Автореферат кратко и четко в полной мере отражает суть проведенных автором исследований.

### **Общая характеристика работы**

Во введении автор описывает актуальность работы, ее научную и практическую значимость, постулирует цели, задачи исследования и положения, выносимые на защиту.

*Обзор литературы* состоит из 6 разделов, в которых автор описывает физиологические эффекты глюкокортикоидов, негативные эффекты их терапевтических доз. Отдельный раздел посвящен патогенезу стероидной миопатии. В обзоре дана полная характеристика экспериментальных подходов к компенсации повреждающих нервно-мышечный аппарат эффектов глюкокортикоидов и анализ возможных средств, компенсирующих эти эффекты.

В разделе «*Материалы и методы исследования*» автор дает детальное описание объектов и протоколов исследования с указанием способов содержания лабораторных животных, примененных реагентов и оборудования, способов получения и статистической обработки данных. Для решения, поставленных в работе задач, автором убедительно обосновано использование в качестве экспериментальных животных особей женского пола. Электрофизиологические, эргометрические и сократительные параметры *m. tibialis anterior* исследовали с помощью метода стимуляционной электромиографии, эргографии и миотермии. Используются корректные, адекватные методы исследования. В работе использован режим непрямой электрической стимуляции мышцы. Осуществляли определение хронаксии мышцы; регистрацию одиночных М-ответов мышцы; определение количества активируемых ДЕ; оценивали надежность нервно-мышечной



передачи; степень облегчения и депрессии синаптической передачи; регистрацию одиночных сокращений мышцы; регистрацию 6-секундных тетанических сокращений мышцы, оценку лабильности синапсов, степени посттетанической потенциации и облегчения, а также амплитудно-временных параметров тетанического сокращения; определяли температурный эффект мышечного сокращения и температурной стоимости мышечной работы (ТСМР); моделировали утомляющую работу мышцы, определение ее эргометрических параметров.

Раздел *«Результаты исследований и их обсуждение»* состоит из семи разделов.

В первой проанализированы эффекты однократно и длительно вводимых терапевтических доз гидрокортизона и дексаметазона на периферическое звено нервно-мышечного аппарата. Во второй – в динамике развития гиперкортицизма описан характер функциональных изменений в большеберцовой мышце. В разделах 3-7 изложены результаты исследований эффективности – альфакальцидола, таурина и альфа-липоевой кислоты, селективного  $\beta_2$ -адреноагониста формотерола, аргинина и умеренной физической нагрузки динамического характера, применяемых по отдельности и в комплексе, – в компенсации стероидной миопатии. Автор осуществил тщательный анализ эффективности изучаемых соединений в процессе компенсации негативных эффектов фармакологических доз дексаметазона на периферическое звено нервно-мышечной системы на разных этапах развития гиперкортицизма. На основании проведенных исследований сформулированы практические рекомендации.

Глава *«Заключение»* обобщает полученные в ходе диссертационного исследования результаты. Автор обсуждает зависимость функциональных изменений в периферическом звене нервно-мышечного аппарата и от продолжительности действия дексаметазона. В заключении диссертации



приведена интегральная оценка функциональных изменений в периферическом звене нервно-мышечного аппарата под влиянием одно- и многократно вводимых доз глюкокортикоидов, а также эффективности используемых средств в компенсации стероидной миопатии, подведен итог проведенной работы, обобщены результаты исследования.

В работе 8 выводов, которые логично вытекают из решения поставленных задач.

### **Структура и объем диссертации**

Диссертационная работа Труш В.В. изложена на 494 страницах, построена по стандартному плану и включает: введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты исследований и их обсуждение, заключение, выводы, практические рекомендации и список цитируемой литературы. Список литературы состоит из 981 источника (229 из них – на кириллице; 752 – латинице). Работа проиллюстрирована 129 таблицами и 136 рисунками.

### **Личный вклад автора в исследование**

Формулирование цели и задач исследования, планирование и проведение экспериментов, анализ данных, подготовка публикаций и написание статей осуществлялось автором лично. Диссертация написана автором самостоятельно, обладает внутренним единством и содержит новые научные результаты и положения, совокупность которых можно рассматривать, как крупное научное направление.

### **Замечания и вопросы по диссертации**

**Замечаний, затрагивающих суть проводимого исследования, нет.**

**В тексте диссертации встречаются отдельные неудачные обороты и выражения.**



**Стр. 163** «В частности, в литературе встречаются сообщения о том, что гидрокортизон в случае однократного, но не хронического, введения в **животный организм** способствует оптимизации нервно-мышечной передачи [160, 286, 916, 978], а также метаболических процессов в скелетной мускулатуре [103]». Корректней было бы написать в организм животного.

**В качестве дискуссии хочется задать ряд вопросов:**

1. Чем Вы руководствовались при выборе доз исследуемых веществ, аргинина, таурина, альфа-липоевой кислоты?
2. Почему в качестве «препарата сравнения» Вами был выбран формотерол?
3. Как Вы думаете, какой механизм лежит в основе протекторных свойств альфа-липоевой кислоты?

Необходимо отметить, что возникшие вопросы носят исключительно дискуссионный характер и не затрагивают сути проведенных автором исследований.

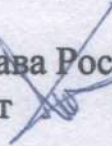
### **Заключение**

Диссертация Веры Владимировны Труш «Закономерности влияния глюкокортикоидов на функциональное состояние нервно-мышечного аппарата крыс и пути компенсации их повреждающих эффектов» представляет собой научно-квалификационную работу, в которой на основании выполненных автором исследований разработаны теоретические положения, совокупность которых можно квалифицировать как решение теоретически и практически значимой крупной научной проблемы.

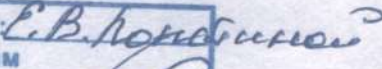
Представленная диссертационная работа полностью соответствует требованиям пунктов 9, 10, 11, 13, 14 Положения о порядке присуждения ученых степеней (Постановление правительства РФ от 24.09.2013 г. №842, с изменениями, внесенными постановлениями правительства РФ от



21.04.2016 г. №335, 01.10.2018 г. №1168, от 20.03.2021 г. №426),  
предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, а  
ее автор – Вера Владимировна Труш – заслуживает присуждения ученой  
степени доктора биологических наук по специальности 1.5.5 – Физиология  
человека и животных.

Заведующий кафедрой физиологии нормальной  
ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ имени  
академика И. П. Павлова» Минздрава России,  
доктор биологических наук, доцент  Екатерина Валентиновна Лопатина



Подпись руки заверяю:   
Специалист по кадрам  
Воспальничева  
21 ноября 2023г.

«21» ноября 2023 г.

Официальный оппонент:

Доктор биологических наук, доцент, заведующий кафедрой физиологии  
нормальной ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ имени академика И. П. Павлова»  
Минздрава России

«21» ноября 2023 г.



Е. В. Лопатина

Сведения об официальном оппоненте:

Екатерина Валентиновна Лопатина, доктор биологических наук, доцент,  
заведующий кафедрой физиологии нормальной ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ  
имени академика И. П. Павлова» Минздрава России

Полное наименование организации: Федеральное государственное  
бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый  
Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени  
академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской  
Федерации.

Сокращенное название организации: ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ имени  
академика И. П. Павлова» Минздрава России.

Почтовый адрес: 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6/8.

Телефон: +7 (812) 338-66-04

Сайт организации: <https://www.1spbgmu.ru/>

E-mail: [rector@1spbgmu.ru](mailto:rector@1spbgmu.ru)

E-mail: [evlopatina@yandex.ru](mailto:evlopatina@yandex.ru)