

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
(Минздрав России)

**Федеральное
государственное бюджетное
учреждение
«Научный центр экспертизы средств
медицинского применения»
(ФГБУ «НЦЭСМП
Минздрава России»)**

127051 Москва, Петровский бульвар д.8.
Тел. (495) 234-6106, 625-4342, факс 625-4350

№ _____

На № _____ от _____

«УТВЕРЖДАЮ»

И.о. Генерального директора
ФГБУ «Научный центр
экспертизы средств
медицинского применения»
Минздрава России

Ю.В.Олефир

«__» _____ 2015 г.

ОТЗЫВ

**о научно-практической значимости диссертации
Булгаковой Марины Дмитриевны на тему: «Каталептогенная
активность галоперидола у крыс и ее изменение в зависимости от
функционального состояния яичников и надпочечников»,
представленной на соискание ученой степени
кандидата биологических наук по специальности
14.03.06 - Фармакология, клиническая фармакология**

Актуальность проблемы

Для успешного лечения психических заболеваний, число которых продолжает расти, необходим дальнейший анализ механизмов действия фармакологических средств с антипсихотической активностью. Особую актуальность приобретает детальное исследование специфической и побочной активности нейролептиков, в том числе стриатного механизма реализации действия нейролептиков и возможная взаимосвязь стриатума и гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы в развитии их эффектов. С другой стороны, на действие антипсихотических средств и стриатную

функцию очевидно влияние гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы. При этом, важным фактором, модифицирующим активность нейролептиков, является стресс-воздействие, как состояние гиперфункции ГГНС.

Следует обратить внимание на зависимость фармакологической активности названной группы препаратов от гендерной принадлежности. Методами фармакоэпидемиологии установлены большая тяжесть и частота нейролептического синдрома у женщин, получающих «типичные» нейролептики, а также подтверждена большая чувствительность пациенток к побочным эффектам антипсихотических средств. На эффективности антипсихотических препаратов отражаются колебания уровня половых стероидов в женском организме. С другой стороны, до сих пор до конца не ясен вопрос, опосредуются ли различные фармакологические свойства нейролептиков одним и тем же нейрохимическим механизмом или в реализации отдельных компонентов эффектов этих соединений участвуют разные системы.

Данные литературы позволяют предположить, что на синаптическую дофаминергическую передачу влияние нейролептиков опосредуется фоном модулирующего гормонального воздействия. Однако циркадианный фармакогенный ритм побочного эффекта типичного нейролептика в настоящее время не исследован. Вклад в реализацию каталептогенного эффекта нейролептиков желез внутренней секреции яичников и надпочечников, роль их взаимного влияния на нигростриатную систему для возникновения нейролептической каталепсии у животных остается недостаточно изученным. Вместе с тем, указанные сведения необходимы для понимания механизма действия антипсихотических лекарственных препаратов, что доказывает актуальность представленного на отзыв диссертационного исследования Булгаковой Марины Дмитриевны

Связь темы исследования с планами медицинских отраслей науки

Диссертационная работа М.Д. Булгаковой выполнена в рамках приоритетных направлений развития науки, технологий и техники в РФ и перечня критических технологий РФ, утвержденных Президентом РФ Д.А. Медведевым 7 июля 2011 года № 899 «Науки о жизни» и «Биомедицинские и ветеринарные технологии»; Федеральной целевой программы «Предупреждение и борьба с социально значимыми заболеваниями на 2007-2011 годы», подпрограммы «Психические расстройства» (постановление Правительства РФ от 10.05.07 г., № 280).

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

В диссертационной работе Булгаковой М.Д. использован комплексный подход к изучению каталептогенного действия галоперидола и его изменения в зависимости от функциональной активности яичников и надпочечников у крыс. Результаты исследования базируются на репрезентативном экспериментальном материале, достаточном для обоснованных заключений (1166 животных). В работе используются современные методы, рекомендованные «Руководством по проведению доклинических исследований лекарственных средств» (Москва, 2012). Методы исследования полностью соответствуют поставленной научной цели и задачам диссертации.

Диссертантом проведен анализ полученных данных, материал обобщен и статистически обработан с помощью пакетов прикладных программ Primer of Biostatistics, BioStat 2009 Professional 5.8.4. с применением методов параметрической и непараметрической статистики, проведен косинор-анализ. Представленные в работе результаты тщательно документированы и наглядно проиллюстрированы таблицами и рисунками. Автор детально анализирует в диссертационной работе полученные результаты, используя собственные факты и данные литературы, обосновывает научные положения,

выводы и практические рекомендации.

Научная новизна исследования и полученных результатов

В диссертационной работе автором впервые показан суточный периодизм в выраженности галоперидоловой каталепсии у самцов и самок крыс. Впервые выявлено изменение интенсивности каталепсии при стрессировании животных, также зависимое от времени суток, половой принадлежности животных. Впервые установлен суточный периодизм в каталептогенном действии галоперидола, зависимый от функционального состояния яичников в разных стадиях эстрального цикла. Показана большая чувствительность самок к нейротропному эффекту антипсихотического препарата в фазе проэструс / эструсе в светлое время суток. При этом стресс-воздействие ослабляет интенсивность каталепсии отчетливее в проэструсе / эструсе, заметнее в светлое время суток.

Автором впервые показано изменение циркадианного ритма каталептогенной активности галоперидола после гонадэктомии, стресс-воздействия и эстрогенизации самок крыс. Овариоэктомия ослабляла среднесуточную выраженность каталепсии у самок выраженнее в поздних сроках после кастрации, а стрессирование овариоэктомизированных крыс, напротив, усиливало каталептогенный эффект нейролептика, отчетливее в раннем периоде после овариоэктомии и при введении меньшей дозы галоперидола. При этом в условиях хронической эстрогенизации в ранних сроках после кастрации каталепсия была более отчетливо выражена в вечернее время, а в позднем периоде – в утренние часы.

Также диссертантом установлено, что после адреналэктомии ослаблялась интенсивность галоперидоловой (0,5 мг/кг) каталепсии, а стрессирование в условиях унилатеральной адреналэктомии или комбинации адренал- и овариоэктомии потенцировало каталептогенную активность нейролептика у самок крыс.

Значение для науки и практики полученных результатов

Полученные данные раскрывают новые аспекты механизма действия нейролептических средств, показывая вовлеченность яичников и надпочечников в регуляцию суточного периодизма каталептогенного эффекта этих препаратов, наиболее отчетливо при стресс-воздействии.

Изучение циркадианной организации чувствительности мужского и женского организмов к каталептогенному влиянию галоперидола у экспериментальных животных позволило практически доказать вариативность реакций на нейролептические лекарственные средства в зависимости от активности системы гипоталамус-гипофиз-надпочечники-гонады.

Полученные результаты явились основой для рекомендаций по скринингу и исследованию нейролептических средств с учетом циркадианных ритмов в активности веществ, функционального состояния яичников и надпочечников, влияния стресс-факторов. Данные подтвердили важность хронофармакологической оценки изменения параметров организма в ответ на введение антипсихотических лекарственных средств, учитывая большую чувствительность и информативность подобного подхода.

Материалы исследования могут быть использованы в учебном процессе медицинских, фармацевтических вузов, биологических факультетов университетов при преподавании курсов фармакологии, хронофармакологии, патофизиологии.

Оценка содержания диссертации, ее завершенность

Диссертационная работа Булгаковой Марины Дмитриевны «Каталептогенная активность галоперидола у крыс и ее изменение в зависимости от функционального состояния яичников и надпочечников» изложена на 170 страницах компьютерного текста, содержит 2 таблицы, 36 рисунков и одну схему.

Материал диссертации включает традиционные для такой научно-квалификационной работы разделы: введение, обзор литературы, описание материалов и методов исследования, результаты собственных исследований, обсуждение, выводы, научно-практические рекомендации и список литературы, включающий 366 источников, в том числе 195 зарубежных.

Подробный анализ материалов диссертационных исследований, выводов и практических рекомендаций показал, что диссертант достиг поставленной цели работы, в полном объеме решив намеченные задачи.

Внедрение результатов исследования

Автором получены Акты внедрения результатов исследований каталептогенного действия нейролептика и его изменения в зависимости от дисфункции эндокринных желез яичников и надпочечников в учебный процесс на кафедре фармакологии с курсом клинической фармакологии Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ГБОУ ПВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, кафедре медицинской биохимии, клинической лабораторной диагностики и фармации ФГАОУ ВПО «Северо-Кавказский федеральный университет» Министерства образования и науки России, кафедре патологической физиологии ГБОУ ВПО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Апробация работы

Материалы диссертационного исследования были доложены на съездах фармакологов России (III – «Фармакология – практическому здравоохранению» (Санкт-Петербург, 2007); IV – «Инновации в современной фармакологии» (Казань, 2012); XV Российском национальном конгрессе «Человек и лекарство» (Москва, 2008); на международных и Всероссийских научно-практических конференциях (2006 - 2014).

По результатам исследования опубликовано 19 работ, в том числе 4 статьи – в журналах, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки России, монография.

Критические замечания

При ознакомлении с диссертационной работой принципиальных замечаний не возникло, впрочем, в тексте встречаются отдельные стилистические погрешности. Кроме того, более детального анализа, на наш взгляд заслуживают следующие результаты проведенного исследования:

1. Влияние циклических изменений в функции надпочечников, связанных с цикличностью работы яичников, на эффекты исследованного нейрорептика.

2. Более выраженный каталептогенный эффект, наблюдавшийся при использовании меньшей дозы галоперидола (0,5 мг/кг) в условиях стресса при модификации гормональных воздействий.

Следует отметить, что указанные замечания носят дискуссионный характер и не умаляют достоинств работы.

Заключение

Диссертационная работа М.Д. Булгаковой на соискание ученой степени кандидата биологических наук на тему «Каталептогенная активность галоперидола у крыс и ее изменение в зависимости от функционального состояния яичников и надпочечников», является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научной проблемы - определение изменения каталептогенной активности галоперидола у крыс в зависимости от функционального состояния яичников и надпочечников.

По актуальности избранной темы, комплексу использованных современных методов исследования, научной новизне, практической значимости работы, достоверности полученных результатов и выводов

диссертационная работа Булгаковой Марины Дмитриевны полностью соответствует требованиям п.9 "Положения о порядке присуждения ученых степеней", утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор, Булгакова Марина Дмитриевна, заслуживает присуждения учёной степени кандидата биологических наук по специальности 14.03.06 – Фармакология, клиническая фармакология.

Отзыв обсужден и утвержден на заседании секции № 1 Ученого Совета ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Протокол №2 от 22 апреля 2015 г).

Председатель секции № 1 Ученого совета
ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России,
доктор медицинских наук
по специальности 14.03.06 – фармакология,
клиническая фармакология

Сюбаев Рашид Даутович

127051, Россия, г. Москва, Петровский б-р, д. 8

Публикации, близкие по тематике диссертационного исследования

1. Леднев О.А., Заславская Р.М., Сергеев С.В., Бунятян Н.Д., Маркелов М.Ю. Сравнительная эффективность традиционной терапии и хронотерапии моноприлом у пожилых больных с артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца // Клиническая геронтология. 2010. Т. 16. № 9-10. С. 46.
2. Заславская Р.М., Бунятян Н.Д., Сергеев С.В., Лукашев А.М., Леднев О.А. Эффективность традиционной терапии и хронотерапии престариум у пожилых больных с полиморбидным синдромом // Клиническая медицина. 2010. Т. 88. № 2. С. 71-72.
3. Sergeev S., Zaslavskaya R., Bunjatjan N., Lukashev A., Lednev O., Agarwal R.K. Chronotherapy with prestarium a (arginine salt) (servie, france) vs traditional therapy with prestarium (tert-butylamine salt) in old patients with polymorbid syndrome // Электронный научно-образовательный вестник «Здоровье и образование в XXI веке». 2010. Т. 12. № 9. С. 451.
4. Сергеев С.В., Заславская Р.М., Бунятян Н.Д., Леднев О.А. Хронотерапия престариумом у пожилых больных с полиморбидным синдромом // Журнал научных статей «Здоровье и образование в XXI веке». 2009. Т. 11. № 2. С. 197.
5. Бунятян Н.Д., Васькова Л.Б., Заславская Р.М., Овчинникова О.А. Перспективы использования хронотерапии при гипертонической болезни // Фармация. 2006. № 4. С. 28-30.