

ОТЗЫВ

официального оппонента, д.б.н., профессора Гарибовой Таисии Леоновны о диссертационной работе Булгаковой Марины Дмитриевны «Каталептогенная активность галоперидола у крыс и ее изменение в зависимости от функционального состояния яичников и надпочечников» представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук в диссертационный совет Д.208.008.02 при Волгоградском государственном медицинском университете по специальности 14.03.06 Фармакология, клиническая фармакология

Актуальность темы исследования

Одной из актуальных проблем современной медицины является разработка новых подходов к лекарственной терапии больных с психическими расстройствами, в частности шизофрении, с учетом анализа развития основного и побочных эффектов психотропных препаратов. Для нейролептиков особое значение приобретает исследование стриатного механизма действия и его взаимосвязи с функциональным состоянием гипоталамо-гипофизарно-яичниковой и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой систем. Учитывая тот факт, что на функцию гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы может оказывать влияние стресс, представляет особый интерес исследование значения этого фактора для реализации эффектов нейролептиков.

Известно, что терапевтическое действие нейролептиков различно у мужчин и женщин. В клинических условиях у пациенток с шизофренией определяется большая выраженность осложнений при нейролептической терапии, выявлены изменения в развитии эффектов психотропных препаратов у женщин, больных шизофренией и перенесших овариэктомию.

В экспериментальных исследованиях показаны изменения каталептогенной активности галоперидола у крыс в зависимости от функционального состояния яичников и надпочечников. Установлена зависимость интенсивности галоперидоловой каталепсии от функционального состояния яичников в утренние и вечерние часы (Манвелян Э.А., 2008;) Манвелян Э., Батулин В., 2011). Вместе с тем, суточные колебания побочного эффекта галоперидола не исследованы. Известно лишь, что циркадианные флюктуации активности психотропных препаратов высокочувствительны к изменениям гормонального фона. При утрате яичников их функции частично компенсируются изменением функциональной активности оси гипофиз-гипоталамус-надпочечники. Исследование возможного вклада функционального состояния желез внутренней секреции яичников и надпочечников в реализацию каталептогенного эффекта галоперидола, изучение роли их взаимного влияния на нигростриатную систему для развития нейролептической каталепсии у животных открывает перспективу для понимания механизма действия антипсихотических препаратов.

В связи с вышеизложенным диссертационная работа М.Д. Булгаковой, посвященная исследованию взаимоотношений гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой и гипофизарно-гонадной систем, а именно, роли яичников и надпочечников в развитии каталептогенной активности галоперидола является чрезвычайно актуальной.

Целью работы явилось изучение в эксперименте на животных каталептогенной активности галоперидола в зависимости от функционального состояния яичников и надпочечников.

Поставленная автором цель и обусловленные ею задачи настоящего исследования изложены четко и корректно, полностью отражают суть выполненной работы.

Научная новизна исследования, проведенного М.Д. Булгаковой заключается в том, что применение хронофармакологического подхода позволило установить суточный периодизм в выраженности галоперидоловой каталепсии у самцов и самок крыс, в том числе при стрессировании. Установлено, что суточные изменения каталептогенного действия галоперидола у самок зависят от функционального состояния яичников в течение эстрального цикла. Показано, что большая выраженность нейротропного эффекта галоперидола в проэструсе / эструсе выявляется преимущественно в светлые часы суток. При этом стрессирование ослабляет галоперидоловую каталепсию наиболее отчетливо в проэструсе / эструсе, заметнее в дневные часы.

Существенной научной новизной в работе Булгаковой М.Д. является установленный факт об изменении у самок крыс суточного ритма каталептогенного эффекта нейролептика после овариоэктомии и стресс-воздействия. Кастрация ограничивала среднесуточный латентный период сохранения вертикальной позы при введении галоперидола у самок более выраженно в поздних, нежели ранних сроках. Стрессирование особей без гонад, напротив, отчетливо усиливало галоперидоловую каталепсию в раннем периоде после овариоэктомии. Установлен суточный периодизм в действии синэстрола на каталептогенную активность галоперидола в двух исследованных дозах в разных сроках после удаления гонад у самок животных. В теоретическом аспекте существенное значение имеют полученные автором данные в опытах на самках крыс с унилатеральной адреналэктомией. У животных выявлено снижение интенсивности каталепсии при введении галоперидола в дозе 0,5 мг/кг, а стресс-воздействие на фоне адренал- или комбинации адренал- и овариоэктомии усиливало каталепсию.

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

Научные положения, выводы и практические рекомендации, представленные в диссертации, обоснованы, убедительны и базируются на результатах, полученных в ходе комплексного экспериментального исследования. Работа выполнена на современном методическом уровне. Достоверность полученных результатов и обоснованность научных положений, выдвигаемых диссертантом, определяются и подтверждаются достаточным объемом экспериментального материала, а также адекватной статистической обработкой данных.

Научно-практическое значение результатов исследования

Диссертационная работа М.Д. Булгаковой, бесспорно, имеет как научную, так и практическую значимость. Ее практическая значимость обусловлена значимым вкладом в углубленное понимание новых аспектов механизма действия антипсихотических препаратов. Изучение циркадианной организации чувствительности у самцов и самок крыс к каталептогенному эффекту галоперидола позволило выявить вариативность реакций на нейролептические лекарственные средства в зависимости от активности системы гипоталамус-гипофиз-надпочечники-гонады.

Полученные результаты могут быть использованы при скрининге и исследовании нейролептических средств с учетом циркадных ритмов активности веществ, действия стрессирующих факторов, функции надпочечников и яичников.

Представленные в диссертации новые сведения могут быть применены в учебном процессе медицинских и фармацевтических высших учебных заведений, биологических факультетов университетов при чтении курсов фармакологии, хронофармакологии, психиатрии, неврологии, патологии, общей и хронофизиологии, физиологии ВНД, нейроэндокринологии,

В диссертации М.Д. Булгаковой, как и в любой научной работе, имеется погрешности. В тексте диссертации встречаются единичные опечатки, глава 3 перегружена иллюстративным материалом. Вместе с тем, указанные недочеты принципиального характера не имеют и не умаляют высокой значимости полученных автором результатов.

Среди возникших по ходу знакомства с диссертацией и требующих уточнения вопросов, хотелось бы отметить:

1. Чем был обоснован выбор конкретного нейролептика и используемых доз?
2. Почему в задачи не вошло изучение основного нейролептического эффекта галоперидола с учетом используемых в исследовании факторов?

Степень завершенности исследования и качество оформления диссертации

Диссертационная работа представляет собой завершенное научное исследование, где полностью отражены цель и задачи. Работа изложена на 170 страницах компьютерного текста. Диссертация включает введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, главы собственных результатов, обсуждение, заключение, выводы, научно-практические рекомендации, список литературы (195 иностранных и 170 отечественных источников). Работа иллюстрирована 2 таблицами, 36 рисунками и схемой.

Обзор литературы изложен достаточно подробно и охватывает основные публикации по обсуждаемой теме преимущественно за последние 5 лет. Автор обобщает известные результаты исследований по гендерным различиям в психофизиологических статусах, нейрохимические особенности и реактивность мужского и женского организмов, взаимоотношение нейроэндокринных систем: гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой и гипоталамо-гипофизарно-гонадной.

В главе 3 диссертационной работы приведены результаты собственных исследований автора. Полученные Булгаковой М.Д. экспериментальные наблюдения хорошо согласуются с литературными данными. В главе 3 продемонстрированы различия в каталептогенной активности самцов и самок, получавших различные дозы галоперидола, а также после стрессирования, овариоэктомии и адреналэктомии, в том числе, на протяжении эстрального цикла.

В главе 4 обсуждены полученные результаты и сопоставлены с данными литературы. В работе отчетливо объясняются различия в изменениях каталептогенной активности галоперидола у животных разного пола при стрессе, гипофункции надпочечников и яичников.

Необходимо отметить рациональный и логичный план изложения работы, в рамках которого каждая из глав собственных результатов автора завершается выводами, в которых подводится краткий, но в то же время содержательный итог соответствующего раздела выполненных исследований.

Полнота опубликования основных результатов исследования и соответствие автореферата основным положениям диссертации

Основные результаты исследования отражены в 19 опубликованных научных работах (написанных самостоятельно и в соавторстве с сотрудниками кафедр Северо-Кавказского федерального университета и Ставропольского государственного медицинского университета), из которых 4 напечатаны в изданиях, рекомендованных ВАК РФ и входящих в перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий.

Автореферат полностью отражает основные положения диссертации, а форма изложения текста и его объем соответствуют требованиям ВАК.

Заключение

Диссертационная работа Булгаковой Марины Дмитриевны «Каталептогенная активность галоперидола у крыс и ее изменение в зависимости от функционального состояния яичников и надпочечников», представленная на соискание ученой степени кандидата биологических наук в диссертационный совет Д.208.008.02 при Волгоградском государственном медицинском университете по специальности 14.03.06 Фармакология, клиническая фармакология, является законченной научно-квалификационной работой содержащей новое решение задачи анализа изменения каталептогенной активности галоперидола у крыс в зависимости от взаимоотношений гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой и гипофизарно-гонадной систем, что имеет существенное значение для фармакологии, клинической фармакологии. По актуальности темы, методическому уровню, новизне полученных результатов, объему проведенных исследований и научно-практической значимости работа соответствует требованиям «Положения о порядке присуждения учёных степеней», утверждённого постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени кандидата биологических наук по специальности 14.03.06 Фармакология, клиническая фармакология.

Главный научный сотрудник
лаборатории психофармакологии
ФГБНУ «НИИ фармакологии
имени В.В. Закусова»,
доктор биологических наук, профессор

Таисия Леоновна Гарибова

Подпись д.б.н., профессора Т.Л.Гарибовой заверяю
Ученый секретарь ФГБНУ «НИИ фармакологии
имени В.В.Закусова»,
кандидат биологических наук

В.А.Крайнева

125315 г. Москва, ул. Балтийская, 8
тел. (+7 499) 151-1881
e-mail: zakusovpharm@mail.ru
сайт: www.academpharm.ru

Публикации, близкие к тематике диссертационного исследования:

1. Середенин С.Б., Воронина Т.А., Гудашева Т.А., **Гарибова Т.Л.** *, Молодавкин Г.М., Литвинова С. А., Елизарова О. А., Посева В. И. Антидепрессивный эффект оригинального низкомолекулярного миметика BDNF, димерного дипептида ГСБ-106, Acta Naturae, 2013, Т. 5, № 4 (19), С. 116 -120.
2. Солев, И.Н. Изучение участия BDNF и NGF в механизме нейропротекторного эффекта наноформ рекомбинантного эритропоэтина человека И.Н. Солев, В.Ю. Балабаньян, И.А. Волчек, О.С. Елизарова, С.А. Литвинова, **Т.Л. Гарибова**, Т.А. Воронина. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, 2013, Т. 155, № 2, С. 210-214.
3. Направленный транспорт низкосиалированного рекомбинантного эритропоэтина человека с использованием полимерных наночастиц через гематоэнцефалический барьер. В.Ю. Балабаньян, А.М. Ульянов, О.С. Елизарова, И.Н. Солев, С.А. Литвинова, **Т.Л. Гарибова**, Воронина Т.А. Российский химический журнал, 2013, Т. LVI, № 34, С. 67-75.
4. Патент №2411240, дата публикации -10.02.2011, приоритет. Андреева Л.А., Мясоедов Н.Ф., Зозуля А.А., Кост Н.В., Мешавкин В.К., Воронина Т.А., **Гарибова Т.Л.**, Середенин С.Б.
5. Средство, обладающее антипсихотической активностью. Андреева Л.А., Мясоедов Н.Ф., Зозуля А.А., Кост Н.В., Мешавкин В.К., Воронина Т.А., **Гарибова Т.Л.**, Середенин С.Б. патент на изобретение RUS 2411248 13.11.2008.
6. Середенин С.Б., **Гарибова Т.Л.**, Кузнецова А.Л., Воронин М.В., Яркова М.А., Воронина Т.А. Афобазол снижает двигательные расстройства, вызванные галоперидолом. “Экспериментальная и клиническая фармакология”, 2009, т.72, №1, с.15-18.