

## ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, доцента, заведующего кафедрой фармакологии и клинической фармакологии федерального бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации Изможеровой Надежды Владимировны на диссертационную работу Каминской Ольги Владимировны по теме «Коррекция мелатонином специфического действия анксиолитиков и антидепрессантов», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.6 Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки)

### Актуальность проблемы

В настоящее время для лечения невротических и депрессивных расстройств используется широкий набор фармакологических препаратов. Однако их применение не всегда приводит к удовлетворительным результатам и часто сопровождается развитием различных побочных эффектов. Это побуждает исследователей и клиницистов к поиску новых подходов к терапии указанных нарушений. Между тем за последние годы накопилось много фактов, свидетельствующих о существовании у основного гормона мозговой железы эпифиза мелатонина широкого набора фармакологических свойств, включая влияние на центральную нервную систему. При этом зачастую он выступает в роли корректора специфических и побочных эффектов некоторых психотропных средств. В связи с изложенными фактами, изучение особенностей комбинированного использования мелатонина с анксиолитическими и антидепрессивными препаратами, которое ранее не проводилось, представляется весьма актуальным, поскольку может существенно повысить эффективность указанных средств и ограничить их побочные эффекты.

### Новизна и достоверность научных положений, выводов и рекомендаций

Автором показано, что ограничение тревожных и депрессивно-подобных реакций анксиолитиками и антидепрессантами сопровождается перестройкой ритмической организации поведения и сердечной деятельности. Обладая выраженной хронотропной активностью, мелатонин

усиливает эффекты этих психотропных средств. Впервые обнаружено, что феназепам и мелатонин ограничивают индуцированную хроническим иммобилизационно-болевым стрессом дизритмию, что совпадает с ослаблением тревожных реакций в поведении животных. При этом наиболее выраженное действие отмечено при совместном введении препаратов. В отличие от феназепама, мелатонин заметно ослабляет симпатическую активность и нивелирует дисрегуляторные сдвиги в системе управления сердечным ритмом, обусловленные введением бензодиазепинового анксиолитика стрессированных крыс.

Получены факты, свидетельствующие о том, что удаление эпифиза провоцирует нарушение нормальной ритмической организации поведения с сопутствующим повышением тревожных и депрессивно-подобных проявлений в поведении крыс. В этих условиях снижается специфическое действие феназепама и флуоксетина. Введение мелатонина частично нивелирует последствия эпифизэктомии, но его способность усиливать эффекты психотропных препаратов заметно ослабевает.

Получены прямые доказательства аддитивных свойств мелатонина при совместном применении с психотропными препаратами. В частности, согласно данным биохимических исследований, эпифизарный гормон заметно усиливает антиоксидантные свойства феназепама и флуоксетина.

Достоверность результатов исследований основывается на большом количестве использованных лабораторных животных и объеме полученных экспериментальных данных, применением стандартизованных и оригинальных методов исследований, применении современных фармакологических препаратов и методов статистической обработки результатов в соответствии с поставленными задачами работы.

### **Научная и практическая значимость диссертации**

Диссертационная работа Каминской О.В. обладает высокой научно-практической значимостью, поскольку в ней обоснована возможность

оптимизации лечения невротических и депрессивных расстройств. При совместном применении с мелатонином отчетливо повышается эффективность традиционных анксиолитических и антидепрессивных препаратов. При этом важным компонентом действия мелатонина служит его синхронизирующее влияние на различные по продолжительности ритмы поведения. Дизритмические расстройства, объединяющие невроз и депрессию с хронобиологических позиций, успешнее устраняются при совместном введении мелатонина и традиционных психотропных препаратов. Одним из источников формирования десинхроноза, согласно полученным данным, может служить эмоциональный стресс, являющийся пусковым фактором в развитии и взаимной трансформации эмоциональных и дизритмических сдвигов. Комбинация мелатонина и феназепамы демонстрирует высокую эффективность в их ограничении и может быть востребована в клинической практике для профилактики и коррекции стресс-индуцированных расстройств.

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

Представленные в диссертационной работе положения, выводы и рекомендации подтверждены и вытекают из результатов проведенной научно-исследовательской работы. Соискателем выполнен большой объем исследований. Это позволило автору решить поставленные задачи и научно их обосновать, а также дать практические рекомендации по применению мелатонина для коррекции специфического и побочного действия анксиолитических и антидепрессивных препаратов.

### **Структура и содержание работы**

Диссертационная работа оформлена в соответствии с существующими требованиями, изложена на 160 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, описания методологии и материалов исследования, собственных результатов исследования, выводов и списка

использованной научной литературы, включающего 283 источника. Работа содержит иллюстративный материал в виде 9 таблиц и 36 рисунков.

Глава «Обзор литературы» содержит 3 раздела, в которых автор приводит современные сведения о биологических и психотропных свойствах мелатонина. В частности, достаточно подробно описываются психотропные свойства гормона, а также его усиливать активность и ограничивать токсичность веществ, относящихся к разным фармакологическим группам. Опираясь на приведенные литературные данные, автор вполне обоснованно приходит к заключению о важности изучения взаимодействия мелатонина с анксиолитическими и антидепрессивными препаратами.

Во второй главе Каминской О.В. подробно описывается методология проведенного исследования. Характеризуются традиционные и оригинальные экспериментальные подходы для оценки психоэмоционального состояния крыс. Используемые в диссертации Каминской О.В. методы исследования адекватны поставленным задачам. При обработке полученных результатов применены современные статистические методы, достоверность которых не вызывает сомнений.

В третьей, четвертой и пятой главах диссертационной работы изложены собственные результаты исследования. Автором показано, что эпифизарный гормон мелатонин обладает отчетливыми психотропными свойствами и усиливает специфическую активность анксиолитических и антидепрессивных препаратов при совместном введении в различных экспериментальных условиях. При этом синхронизация разных по продолжительности ритмов поведения является важным слагаемым действия мелатонина и изученных психотропных препаратов. Наиболее выраженное ритмстабилизирующее действие наблюдается в случае сочетанного применения гормона с анксиолитиками и антидепрессантами. Усиление гормоном специфических эффектов анксиолитиков и антидепрессантов, среди прочего, может быть обусловлено его антиоксидантными свойствами.

Активация окислительных процессов в структурах переднего мозга крыс, вызванная повторным стрессированием, ограничивалась всеми изученными веществами, но наиболее отчетливое антиоксидантное действие обнаружено при сочетанном применении мелатонина и изученных психотропных препаратов.

Личный вклад автора является основным при выполнении данного исследования. По его результатам опубликованы 18 печатных работ, из них 5 в журналах из перечня ведущих рецензируемых научных изданий, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ.

#### **Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации**

Автореферат диссертации отражает основное содержание диссертационного исследования, полностью соответствует разделам, положениям и выводам диссертационной работы.

#### **Вопросы и замечания**

Принципиальных замечаний к работе нет, однако, в процессе рассмотрения работы возникли ряд вопросов.

Учитывая высокую эффективность результатов доклинического исследования, есть ли перспектива проведения клинических исследований по сочетанному применению анксиолитиков, антидепрессантов и мелатонина?

Какие дозировки мелатонина могут использоваться в данном случае с учетом результатов доклинического исследования?

Возможны ли нежелательные лекарственные реакции при изолированном применении мелатонина и при его сочетанном применении с анксиолитиками и антидепрессантами?

#### **Заключение**

Таким образом, диссертационная работа О.В. Каминской «Коррекция мелатонином специфического действия анксиолитиков и антидепрессантов», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

является законченной научно-квалификационной работой, выполненной под руководством доктора медицинских наук, доцента Бейера Э.В., содержащей новое решение актуальной научной задачи – усиление терапевтического эффекта анксиолитических и антидепрессивных препаратов, имеющей существенное значение для специальности 3.3.6 Фармакология, клиническая фармакология.

Диссертационная работа Каминской Ольги Владимировны полностью соответствует требованиям п. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24.09.2013 г (в действующей редакции), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор Каминская Ольга Владимировна заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.6 Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки).

**Официальный оппонент**

доктор медицинских наук (14.00.06  
Кардиология), доцент,  
заведующий кафедрой фармакологии,  
клинической фармакологии  
ФГБОУ ВО УГМУ  
Минздрава России  
« 04 » марта 2025 года

Подпись Н.В. Изможеровой заверяю  
Начальник управления кадровой политики  
ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России  
« 04 » марта 2025 года



Н.В. Изможерова

М.А.Тарапунец

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России  
Адрес организации: 620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, 3  
Тел. (343) 214 86 71, E-mail: [usma@usma.ru](mailto:usma@usma.ru)  
Официальный сайт: <https://usma.ru/>