

## ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой фармакологии и клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России Сафроненко Андрея Владимировича на диссертационную работу Каминской Ольги Владимировны на тему «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 темы диссертации

Работа Каминской О.В. посвящена решению актуальной научной задачи – повышению эффективности терапии невротических и депрессивных расстройств. Клинико-эпидемиологические исследования, проведенные в последние годы, свидетельствуют о высокой распространенности и устойчивой тенденции к росту подобных нарушений. Это обусловлено влиянием различных факторов, определяющих характер современной жизни, и приводит к значимым экономическим потерям. Используемые в клинической практике анксиолитики и антидепрессанты не всегда демонстрируют достаточную эффективность и, к тому же, часто оказывают побочные эффекты, в том числе вызывая ухудшение когнитивных способностей, угнетение эмоциональной реактивности, двигательные и вегетативные расстройства. Поскольку поиск и создание новых безопасных фармакологических средств является весьма сложной, долговременной и дорогостоящей задачей, выходом из создавшейся ситуации может служить включение в терапию веществ, способных усиливать специфическую активность анксиолитиков и антидепрессантов и, возможно, ограничивать выраженность их побочных эффектов. Судя по имеющимся литературным данным, на роль подобного средства вполне может претендовать

эпифизарный гормон мелатонин. Обладая отчетливыми хронотропными свойствами, он способен повышать эффективность многих лекарственных средств, используемых для лечения церебральной и соматической патологии.

Таким образом, приведенные в диссертации библиографические данные отражают актуальность исследования и целесообразность изучения особенностей совместного применения мелатонина с анксиолитиками и антидепрессантами для повышения эффективности и безопасности фармакотерапии невротических и депрессивных расстройств.

### **Теоретическая и научно-практическая значимость**

Полученные Каминской О.В. сведения значительно расширяют представления о терапевтических возможностях эпифизарного мелатонина при лечении невротических и депрессивных расстройств. Посредством использования традиционных и оригинальных методических подходов автор показала, что гормон, обладая собственной психотропной активностью, способен усиливать специфическую активность анксиолитических и антидепрессивных препаратов и ослаблять некоторые их побочные эффекты. Так, было выявлено, что мелатонин отчетливо ограничивает дизритмические проявления, сопутствующие невротическим и депрессивным расстройствам, и потенцирует синхронизирующее действие изученных психотропных средств. С другой стороны, эпифизарная недостаточность способствует нарушению временной организации поведения с сопутствующим усилением тревожных и депрессивно-подобных реакций у крыс. Важно, что в этих условиях заметно снижается активность феназепама и флуоксетина, а также возможность мелатонина потенцировать их активность. Согласно полученным данным, феназепам и мелатонин ослабляют морфологические нарушения, вызванные хроническим стрессированием крыс. При этом наиболее выраженное уменьшение процессов инволюции тимуса, гиперплазии надпочечников и язвообразования в желудке отмечено при комбинированном применении лекарственных средств. Полученные данные

позволили автору обоснованно рекомендовать использование в клинической практике низких доз мелатонина в комплексной терапии невротических и депрессивных расстройств.

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

Представленная научно-квалификационная работа Каминской Ольги Владимировны выполнена на достойном научном уровне. Обоснованность и достоверность научных положений и выводов, сформулированных в диссертации, базируется на достаточном количестве объектов (экспериментальных животных). Все этапы диссертационной работы логично спланированы и выполнены с использованием широкого комплекса современных методов, адекватных поставленным цели и задачам.

Полученные в работе данные корректно обработаны с использованием соответствующих задачам исследования статистических методов, логично сгруппированы и интерпретированы. Факты подробно описаны и проанализированы, что позволяет квалифицировать результаты диссертационной работы как достоверные, а положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации - обоснованными. Научно-практические аспекты, приведенные в диссертации, соответствуют паспорту научной специальности 3.3.6 Фармакология, клиническая фармакология.

### **Полнота освещения результатов диссертационного исследования в печати**

Материалы диссертации широко представлены автором в открытой печати. Всего опубликовано 18 печатных работ, в том числе 5 в журналах, входящих в Перечень изданий, рекомендованных ВАК при Министерстве науки и высшего образования РФ для публикации основных результатов диссертационных исследований.

## Структура и оформление работы

Диссертационная работа изложена на 160 страницах компьютерного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, 3 глав собственных результатов, их обсуждения, выводов, списков сокращений и цитируемой литературы, включающего 283 источника. Работа иллюстрирована 9 таблицами и 36 рисунками.

**Первая глава** содержит обзор современных источников отечественной и зарубежной литературы, подтверждающий наличие у гормона мелатонина уникальных биологических свойств. При совместном применении с препаратами, принадлежащими к разным фармакологическим группам, гормон способен универсально усиливать их специфическую активность и ограничивать выраженность побочных реакций. Автор делает вывод, что с учетом этих свойств и на фоне общей высокой безопасности, данное лекарственное средство должно быть шире востребовано в практике комплексного лечения многих заболеваний, в том числе и психопатологии.

**Вторая глава** посвящена информации о методологии выполненного исследования. Наряду с экспериментальными подходами, традиционного применяемыми для изучения эмоционального состояния животных, автор использовала хронобиологические методы, позволяющие оценить состояние различных по продолжительности ритмов поведения и сердечной деятельности.

**В третьей главе** описаны результаты влияния мелатонина на действие анксиолитических средств. В частности, автором показано, что мелатонин и бензодиазепиновые анксиолитики демонстрируют сходные хронотропные свойства, сопровождающие развитие противотревожного эффекта, усиливающегося при совместном их применении. Кроме того, обнаружено ограничение вариативности сердечного ритма крыс по данным кардиоинтервалографии при использовании феназема и тофизопама, которое успешно нивелируется при их совместном введении с мелатонином. Экстирпация железы повышает тревожность экспериментальных животных и

вызывает нарушения их нормальной ритмической структуры поведения. Противотревожное и хронотропное действие феназепама у этих особей заметно ослабевает.

**Четвертая глава** содержит результаты применения антидепрессантов, мелатонина и их комбинации. Как и в случае совместного введения с анксиолитиками, эпифизарный гормон также усиливает специфическое и ритмстабилизирующее действие антидепрессантов.

**В пятой главе** приведены прямые морфологические и биохимические доказательства способности мелатонина потенцировать антистрессорное действие феназепама. Наибольшее ограничение инволюции тимуса, гиперплазии надпочечников, язвообразования в желудке, вызванных повторным стрессированием, отмечено при их комбинированном применении.

**Шестая глава** посвящена обсуждению результатов, полученных в ходе исследования, а также их интерпретации с учетом литературных данных. Автор приходит к заключению, что эпифизарный гормон мелатонин, обладая собственной психотропной активностью, заметно усиливает специфическое действие анксиолитических и антидепрессивных средств. Это свойство мелатонина имеет универсальный характер и проявляется как при использовании традиционных моделей изучения эмоционального состояния, так и при оценке хронотропной активности лекарственных средств.

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

Автореферат оформлен согласно требованиям. Содержание автореферата полностью соответствует основным положениям диссертации.

#### **Вопросы и замечания**

Принципиальных замечаний к оформлению и содержанию диссертационной работы нет, к незначительным недостаткам можно отнести

некоторые опечатки, спорные стилистические выражения, оформление примечаний к таблицам и рисункам без указания используемых статистических критериев.

В ходе рецензирования диссертации возникли следующие вопросы, требующие дополнительного уточнения, но не влияющие на общую положительную оценку работы:

1. На чем основывался выбор доз лекарственных средств (мелатонина, феназепам, тофизопам, флуоксетин и имипрамин), изучаемых при выполнении данного исследования?

2. Какие, на Ваш взгляд, механизмы могут лежать в основе влияния мелатонина на реализацию специфического действия анксиолитиков и антидепрессантов?

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Таким образом, диссертационная работа О.В. Каминской на тему «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 – повышение эффективности лечения невротических и депрессивных расстройств, имеющей существенное значение для специальности 3.3.6 Фармакология, клиническая фармакология.

По своей актуальности, научной новизне и практической значимости, полученным результатам и сформулированным на их основании выводам 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

(3.3.6 Фармакология, клиническая фармакология),

профессор, заведующий

кафедрой фармакологии

и клинической фармакологии

ФГБОУ ВО РостГМУ

Минздрава России

А.В. Сафроненко

«27» февраля 2025 г.

Подпись А.В. Сафроненко заверяю:

И.о. проректора по научной работе,

кандидат медицинских наук,

доцент кафедры

патологической физиологии

ФГБОУ ВО РостГМУ

Минздрава России



М.В. Гулян

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России), 344022, Российская Федерация, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, дом 29.  
Тел. +7(863)250-42-00, E-mail: okt@rostgmu.ru  
Официальный сайт: <https://rostgmu.ru>