

ОТЗЫВ

официального оппонента Багметовой Виктории Владимировны на диссертацию Булгаковой Марины Дмитриевны «Каталептогенная активность галоперидола у крыс и ее изменение в зависимости от функционального состояния яичников и надпочечников», представленную на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 14.03.06 – Фармакология, клиническая фармакология.

Актуальность темы диссертационного исследования.

Диссертационная работа Булгаковой М.Д. посвящена вопросам оптимизации фармакотерапевтического использования антипсихотических препаратов. Для успешного лечения психических заболеваний, число которых продолжает расти, важным представляется не только поиск новых эффективных психотропных средств, но и дальнейший углубленный анализ механизмов действия имеющихся, поскольку может позволить оптимизировать схемы их клинического применения, открыть новые звенья патогенеза, новые мишени для поиска и разработки инновационных препаратов. Важно отметить, что существенным препятствием для эффективной психофармакотерапии социально-значимых психических расстройств является индивидуальная вариативность ответа на психотропные средства, которая во многом определяется состоянием нейроэндокринной системы. Нервная и эндокринная системы, участвуя в процессах гомеостаза, характеризуются тесным и сложным многосторонним взаимодействием. Показано, что эффекты психотропных средств могут изменяться при изменении функционального состояния эндокринных желез. Существенная роль в индивидуальной вариативности эффектов нейропсихотропных средств отводится функциональному состоянию гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, которое модифицируется влиянием эндо- и экзогенных факторов, быстро реагирует на действие различных стрессоров, что сопровождается выраженными изменениями характера функционирования нервной системы и гормонального фона.

Конституциональные различия активности этой системы во многом определяют индивидуально-типологические особенности эмоционально-стрессовой реакции, роль которых в вариабельности эффектов нейропсихотропных средств достаточно хорошо изучена. В ряде исследований показаны выраженные гендерные различия в эффективности нейропсихотропных средств, в том числе, нейролептиков, структуре их назначения, частоте возникновения и спектре побочных эффектов, что в значительной мере определяется влиянием половых гормонов. При этом функциональная активность нервной и эндокринной систем имеет циркадную периодичность, которая также сказывается на эффектах нейропсихотропных средств. Однако следует отметить, что влияние нейроэндокринного взаимодействия, циркадных ритмов на эффекты нейролептиков мало изучено. Работа Булгаковой М.Д. вносит существенный вклад в понимание механизмов вариабельности ответа на психотропные препараты из группы нейролептиков, на примере галоперидола показывает возможность участия в них таких желез внутренней секреции как яичники и надпочечники, а также циркадной периодики.

В связи с перечисленным работа М.Д. Булгаковой «Каталептогенная активность галоперидола у крыс и ее изменение в зависимости от функционального состояния яичников и надпочечников» представляется актуальной.

Научная новизна исследования.

В диссертации М.Д. Булгаковой впервые использован комплексный подход к изучению роли яичников и надпочечников в реализации каталептогенной активности галоперидола и ее циркадианной организации у крыс. В экспериментах на животных с использованием хронофармакологического подхода впервые показан суточный периодизм в выраженности галоперидоловой каталепсии у самцов и самок крыс, в том числе, в условиях стресса. Впервые выявлен циркадианный ритм каталептогенного действия галоперидола в зависимости от функционального

состояния яичников в течение эстрального цикла на фоне и без стресса. Впервые установлено изменение суточного ритма каталептогенного эффекта нейролептика после овариоэктомии, стрессирования и эстрогенизации синэстролом у овариоэктомированных самок крыс. Также показаны изменения в каталептогенной активности галоперидола в двух дозах после адреналэктомии и сочетания адренал- и овариоэктомии. Впервые установлено, что адреналэктомия у овариоэктомированных самок крыс сочетается с менее выраженной гипертрофией сохранившегося надпочечника, чем у животных с сохранными гонадами, при этом выявляется его диффузно-очаговая гипертрофия с выраженной гиперплазией сетчатой зоны.

Анализ представленных данных позволяет заключить, что соискателем разработаны новые научные идеи об участии в механизмах действия нейролептика галоперидола нейроэндокринного взаимодействия и вариабельности каталептогенного эффекта этого препарата в зависимости от изменений функционального состояния яичников и надпочечников, а также о наличии различной циркадианной организации каталептогенного действия галоперидола у особей разного пола и с разным функциональным состоянием яичников и надпочечников, дополняющие научные концепции об участии нейроэндокринного взаимодействия в механизмах вариабельности ответа на нейрорепродуктивные средства и влиянии циркадных ритмов на выраженность их эффектов, предложена оригинальная научная гипотеза об участии в циркадианной организации каталептогенного эффекта галоперидола гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой и гипоталамо-гипофизарно-яичниковой систем.

Достоверность и обоснованность основных положений и выводов диссертационной работы.

В представленной диссертационной работе четко сформулированы цель и задачи исследования. Для реализации поставленных задач автором проведено тщательно спланированное трудоемкое исследование, дизайн

которого построен грамотно и логично. Используемые в диссертационном исследовании методы являются современными и информативными, соответствуют требованиям «Руководства по проведению доклинических исследований лекарственных средств» (Часть первая. М.: Гриф и К, 2012). Достоверность полученных результатов, основных научных положений и выводов обеспечена грамотным использованием комплексного подхода к изучению роли яичников и надпочечников в реализации каталептогенной активности галоперидола и ее циркадианной организации у крыс, валидностью использованных методов исследования, адекватных поставленным цели и задачам, логичной последовательностью исследования, корректной интерпретацией статистически обработанных экспериментальных данных, полученных в достаточном объеме. Информационно-аналитическая работа, проделанная автором в диссертационном исследовании, умение анализировать информацию, а также эффективно её использовать явились предпосылками успешной организации и ведения исследовательского процесса, а также решения его задач и достижения цели, обеспечили достоверную обоснованность основных положений и выводов работы. Формулировки научных положений, выводов и практических рекомендаций свидетельствуют о решении поставленных задач и достижении цели исследования.

Научная и практическая значимость исследования.

Полученные данные раскрывают новые аспекты механизма действия нейролептических средств, показывая вовлеченность яичников и надпочечников в регуляцию суточного периодизма каталептогенного эффекта этих препаратов. Результаты исследования явились основой для рекомендаций по скринингу и исследованию нейролептических средств с учетом циркадианных ритмов, функционального состояния яичников и надпочечников, влияния стресс-факторов. Материалы, изложенные в диссертации, используются в учебном процессе на кафедрах фармакологического профиля Ставропольского государственного

медицинского университета, Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала Волгоградского государственного медицинского университета, Северо-Кавказского федерального университета.

Оценка содержания диссертации, ее завершенность, замечания по оформлению диссертации.

Диссертационная работа построена по традиционному принципу и оформлена в соответствии с существующими требованиями, представленные в ней данные логично изложены на 170 страницах, состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, главы собственных результатов исследований, обсуждения, заключения, выводов, научно-практических рекомендаций, списка литературы. Библиографический список включает 366 источников: 195 иностранных и 171 отечественный. Диссертация иллюстрирована 36 рисунками, 2 таблицами и схемой.

Во введении работы хорошо обоснована её актуальность, показана новизна и научно-практическая значимость, представлены положения, выносимые на защиту; сформулированы цель и задачи исследования.

Обзор литературы включает 6 частей, в которых приведены данные исследований отечественных и зарубежных авторов о роли яичников и надпочечников в развитии нейротропных эффектов нейролептических средств, рассмотрены аспекты нейролептической каталепсии и взаимоотношений гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой и гипоталамо-гипофизарно-гонадной систем, обсуждаются гендерные отличия в проявлении эффектов нейролептиков, приведены сведения о влиянии эстрогенов на ЦНС, высказано предположение о возможной вовлеченности яичников и надпочечников в реализацию эффектов нейролептиков. Знакомство с обзором литературы убеждает в хорошей осведомленности автора, умении анализировать научную литературу и структурировать информацию. Представленные в обзоре данные последовательно и убедительно обосновывают актуальность исследования, а также характер постановки цели и задач.

Во второй главе диссертации дано подробное описание материалов и методов исследования, исследуемых соединений, виды животных, их количество с указанием веса, пола, породы, особенностей формирования экспериментальных групп, все исследования на которых выполнены в соответствии с руководством по проведению доклинических исследований лекарственных средств.

В третьей главе изложены полученные автором результаты. Обращает на себя внимание нетипичный вариант представления результатов в виде рисунков, на которых все данные представлены в виде относительных цифр, при этом показатели одной из экспериментальных групп принимаются за 100%. Тем не менее, везде в тексте приведены абсолютные значения показателей, что позволяет сделать заключение о репрезентативности данных, а использованный подход к построению иллюстративных материалов представляется весьма показательным. Приведены данные об изменении суточного периодизма каталептогенного действия галоперидола в разных дозах у самцов и самок крыс на фоне стресса и без, показано, что галоперидоловая каталепсия выраженнее у самок. Заметные половые различия при применении галоперидола в дозе 0,5 мг/кг установлены днем и вечером, в дозе 1 мг/кг – в ранние ночные часы. После стресса каталепсия выраженнее у самцов, при этом отчетливые половые различия в нейротропном эффекте выявляются днем и в ранние ночные часы. Диссертантом выявлены различия в суточном периодизме нейротропной активности галоперидола в зависимости от фазы эстрального цикла. В работе показано, что чувствительность самок к каталептогенному эффекту нейролептика выше в стадии проэструс / эструс преимущественно в светлые часы суток. Стресс-воздействие ослабляет выраженность галоперидоловой каталепсии, отчетливее в фазе проэструс / эструс наиболее заметно в светлое время суток.

В работе автором определены особенности циркадианной организации каталептогенного действия галоперидола у самок крыс после кастрации и

сочетания кастрации и стресса. Показано, что стресс при овариоэктомии усиливает галоперидоловую каталепсию, при этом потенцирующее действие стресса лучше прослеживается на фоне малой дозы нейролептика и в ранних сроках после овариоэктомии. Показана суточная динамика изменения синэстролом каталептогенного действия галоперидола в условиях стресс-воздействия в разных сроках после кастрации. Выявлено, что хроническая эстрогенизация потенцирует каталепсию в ранних сроках после овариоэктомии преимущественно вечером, а в позднем периоде – утром, восстанавливая активность препарата до уровня показателей интактных самок крыс. Выявлено, что в поздних сроках после удаления яичников, по сравнению с ранним периодом, чувствительность к галоперидолу на фоне синэстрола выше при введении меньших доз нейролептика. Автором также установлено, что стресс в сочетании с эстрогенизацией при овариоэктомии усиливает каталепсию, отчетливее при введении меньшей дозы галоперидола.

Приведены данные о том, что адреналэктомия изолированно и в сочетании с овариоэктомией ослабляет каталепсию при введении галоперидола в дозе 0,5 мг/кг. При этом стресс на фоне адреналэктомии или комбинации адренал- и овариоэктомии потенцирует галоперидоловую (0,5 мг/кг) каталепсию у самок крыс.

Обсуждение полученных результатов (четвертая глава) является самостоятельным разделом диссертации. В ней автор подробно анализирует полученные результаты и проводит их сопоставление с данными литературы. Основные положения диссертации хорошо аргументированы автором.

Основные научные положения, выводы и практические рекомендации, выдвинутые автором, четко сформулированы, логично вытекают из изложенного материала, в достаточной мере подтверждены результатами, полученными в ходе исследования и подводят итог диссертационной работе.

В ходе ознакомления с работой принципиальных замечаний не возникло,

однако хотелось бы получить ответы на следующие вопросы:

1. Длительность удержания крысой искусственно приданного вертикального положения на опоре вы определяли в виде среднесуточного показателя и в виде показателей в отдельные периоды суток. С какой целью был применен подобный методологический подход?

2. Как Вы объясните выраженное ослабление каталептогенного действия галоперидола у самок крыс на фоне стресса?

Заданные вопросы носят дискуссионный характер и не снижают достоинств работы.

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации.

Автореферат диссертации в полной мере отражает основные результаты исследования, оформлен в соответствии с ГОСТ 7.0.11-2011 «Диссертация и автореферат диссертации. Структура и правила оформления». В автореферате диссертации автор последовательно по главам излагает основное содержание работы, приводит основные положения, выводы, научно-практические рекомендации, а также список опубликованных по теме диссертации работ. Следует отметить, что результаты диссертационной работы апробированы на всероссийских и региональных конференциях, достаточно полно представлены в печати – по материалам диссертации опубликовано 19 работ, в том числе, 1 монография, и 4 статьи в журналах, входящих в перечень рецензируемых научных изданий ВАК при Минобрнауки России.

Заключение.

Диссертационная работа М.Д.Булгаковой «Каталептогенная активность галоперидола у крыс и ее изменение в зависимости от функционального состояния яичников и надпочечников» представленная в диссертационный совет Д.208.008.02 при Волгоградском государственном медицинском университете по специальности 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология является завершённым, самостоятельно выполненным,

квалификационным научным трудом, в котором содержатся сведения, совокупность которых можно считать решением актуальной научной задачи: изучение механизмов вариабельности ответа на эффект нейролептиков с целью оптимизации их клинического применения. По актуальности темы, методическому уровню, степени обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, достоверности, новизне и практической значимости полученных результатов настоящая работа соответствует требованиям п.9 «Положения о порядке присуждения учёных степеней» (Постановления Правительства РФ от 24 сентября 2013 г., №842), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а автор заслуживает присуждения ему искомой ученой степени кандидата биологических наук по специальности 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология.

Официальный оппонент

Научный сотрудник НИИ фармакологии
ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный
медицинский университет» Минздрава России
доктор медицинских наук по специальности
14.03.06 - фармакология,
клиническая фармакология

В.В. Багметова

400131, г. Волгоград, пл. Павших Борцов, 1
Тел. +7 (8442) 385005
E-mail: post@volgmed.ru

Подпись д.м.н. В.В. Багметовой заверяю:
начальник управления кадров ГБОУ ВПО
ВолгГМУ Минздрава России,

« » _____ 2015 г.

О.Е. Усачева

Публикации, близкие к тематике диссертационного исследования.

1. Тюренков И.Н. Гендерные отличия в действии фенотропила и его структурного аналога – соединения РГПУ-95 на тревожно-депрессивное поведение животных / И.Н. Тюренков, В.В. Багметова, А.В. Шишкина, В.М. Берестовицкая, О.С. Васильева, Е.С. Остроглядов // Экспер. и клин. фармакол. – 2010. – Т. 73, № 11. – С.10-14.

2. Тюренков И.Н. Фенибут и его цитрат в предупреждении психоневрологических нарушений, вызванных хроническим стрессом - лишением парадоксальной фазы сна / И.Н. Тюренков, В.В. Багметова, Л.Е. Бородкина, В.М. Берестовицкая, О.С. Васильева // Экспер. и клин. фармакол. – 2012. - Т.75, №6. – С. 8-13.

3. Багметова В.В. Изучение нейропсихофармакологических эффектов нового производного глутаминовой кислоты соединения РГПУ-197 / В.В. Багметова, М.Н. Багметов, И.Н. Тюренков, О.С. Васильева, В.М. Берестовицкая // Обзоры по клин. фармакол. и лекарственной терапии. – 2012. – Т. 10, № 1. – С. 54-59.

4. Тюренков И.Н. Депрессивное состояние у крыс при хроническом комбинированном стрессе, вызванном сочетанием разномодальных стрессоров / И.Н. Тюренков, В.В. Багметова, Ю.В. Чернышева, Д.Д. Бородин // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. - 2013. – Т. 99, №. 9 – С.1045-1056.

5. Тюренков И.Н. Анализ участия моноаминергических механизмов в реализации нейропсихотропных эффектов нейроглутама / И.Н. Тюренков, В.В. Багметова, О.В. Меркушенкова, Ю.В. Маркина, П.М. Клодт, В.Б. Наркевич, В.С. Кудрин, Е.А. Кондрахин, Е.В. Васильева, Г.И. Ковалёв // Нейрохимия. – 2015. – Т.32, №1. – С. 27-36.

6. Тюренков И.Н. Изучение ГАМК-ергических механизмов нейропсихотропного действия нейроглутама / И.Н. Тюренков, В.В. Багметова, А.И. Робертус, Е.В. Васильева, Г.И. Ковалев // Нейрохимия. – 2015. – Т.32, №2. – С. 140-152.