

## **ОТЗЫВ официального оппонента**

**о диссертации на соискание ученой степени кандидата биологических наук Стахановой Анны Андреевны на тему «Влияние хронического постнатального введения АВП и Ас-D-MPRG на формирование когнитивных процессов у белых крыс» по специальности 1.5.5 – физиология человека и животных.**

### **Актуальность темы выполненной работы**

В результате эволюции образовался континуум эндогенных регуляторных пептидов, предназначенных для тонкой регуляции гомеостаза в организме животных. К ним относится и аргинин-вазопрессин (АВП), синтезируемый в задней доле гипофиза. На периферии он выполняет гормональные функции, а в ЦНС участвует в регуляции эмоциональной сферы, процессов обучения и памяти. Нарушение этих процессов наблюдаются у детей с расстройствами аутистического спектра (РАС). Поиск фармакологических путей коррекции этих нарушений – несомненно, актуальная задача. Для ее решения А.А. Стаханова предлагает использовать АВП и его модифицированный аналог, синтезированный в лаборатории прикладной биохимии Института органической химии НАН Беларуси, тетрапептид Ас-D-Met<sup>6</sup>-Pro<sup>7</sup>-Arg<sup>8</sup>-Gly<sup>9</sup>-NH<sub>2</sub> (Ас-D-MPRG). Ранее его прокогнитивное действие было продемонстрировано при остром интраназальном введении животным. Однако клиническое применение препарата невозможно без исследования последствий его хронического введения и изучения его отставленных эффектов. Поэтому целью работы А.А. Стахановой было сравнительное исследование отставленных физиологических эффектов на поведение при хроническом интраназальном способе введения АВП и Ас-D-MPRG в раннем постнатальном периоде развития крыс в норме и в экспериментальной модели РАС.

Проведена огромная работа, в которой было задействовано 1812 крыс, которые родились в 177 выводках. Препараты вводили с 3-их по 7-ые сутки

жизни, что соответствует перинатальному периоду развития человека. Ориентировочно-исследовательское поведение (ОИП), уровень тревожности, депрессивности, социальное поведение, обучение с положительным и отрицательным подкреплением проводились на животных в препубертатном периоде, периоде полового созревания и на взрослых половозрелых животных. Для моделирования аутистической симптоматики использовалась постнатальная вальпроатная модель РАС. Вальпроат натрия (ВПН) вводили с 6 по 12 дни жизни, лечение Ас-D-MPRG проводили с 14 по 21 дни. Все это требует немало времени и специальной подготовки исследователя. Статистический анализ данных проведен на самом высоком уровне.

В результате сравнительного анализа было выявлено сходное влияние хронического введения АВП и Ас-D-MPRG в раннем постнатальном периоде на поведение крыс. Причем эти эффекты сохраняются в течение длительного (до двух месяцев) времени. Следует отметить, что некоторые отсроченные эффекты модифицированного пептида наблюдаются в дозе 0.01 мкг/кг. Как объяснить столь «гомеопатическое» действие препарата? Из полученных результатов автор делает вывод, о сходном механизме действия АВП и его «негормонального» аналога. А проводился ли анализ рецепторного взаимодействия Ас-D-MPRG? И как доказано, что при другом способе введения пептид не оказывает гормонального эффекта на периферии?

Таким образом, на первом этапе было установлено, что хроническое постнатальное введение Ас-D-MPRG снижает тревожность, эмоциональность и депрессивность животных, а также улучшает обучаемость и зоосоциальное поведение. Такое же введение АВП оказалось менее эффективным. Среди отставленных эффектов хронического введения тетрапептида, по-видимому, не было ни одного отрицательного. Так ли это? Если так, то А.А. Стаханова логично выбрала этот пептид для коррекции поведенческих нарушений в экспериментальной модели РАС. Было показано, что хроническое введение пептида Ас-D-MPRG в дозе 10 мкг/кг с 14-го по 21-ый дни жизни нивелирует негативное влияние ВПН на поведение крыс: понижает уровень

тревожности, эмоциональности и депрессивности, и улучшает стремление к социальной новизне и обучение с отрицательным подкреплением. Однако при оформлении результатов этого этапа исследования автор не достаточно внимания уделила выраженности негативных эффектов ВПН. Впрочем, эти замечания не умаляют ценность работы.

**Научная новизна** В работе А.А. Стахановой впервые показано отсроченное влияние хронического введения АВП и Ас-D-MPRG в раннем постнатальном периоде на ОИП, эмоциональное состояние, тревожность, депрессивное поведение, обучаемость и социальное поведение животных. Впервые продемонстрирована возможность коррекции негативного влияния ВПН в постнатальной модели РАС с помощью Ас-D-MPRG.

**Теоретическая значимость.** Данная работа свидетельствует о анксиолитическом, антидепрессантном и ноотропном действии стабилизированных фрагментов АВП, эффективные дозы которых при хроническом интраназальном введении сравнимы с таковыми при внутримозговом введении.

Исследование А.А.Стахановой имеет несомненную **практическую значимость**. Полученные результаты позволяют рассматривать тетрапептид Ас-D-MPRG как основу для создания лекарственных препаратов ноотропного, антидепрессантного действия, а также препаратов, способных купировать проявления расстройств аутистического спектра.

Таким образом, актуальность и новизна, полученных диссертантом данных, их теоретическая и практическая значимость очевидны.

**Степень обоснованности и достоверность полученных результатов, научных положений и выводов, сформулированных в диссертации.**

Представленные в работе результаты достоверны, сделанные выводы обоснованы и подтверждены экспериментальными данными. Представленные в автореферате и публикациях А.А.Стахановой результаты полностью отражают проведенные исследования.

Принципиальных замечаний по диссертационной работе нет. Результаты опубликованы в 3 научных статьях в рецензируемых журналах, среди них 2 статьи – на английском языке. Отдельные аспекты работы изложены в 17 тезисах и обсуждены на российских и международных конференциях, 5 из них опубликованы в рецензируемых журналах.

### **Заключение**

Диссертационная работа А.А. Стахановой на тему «Влияние хронического постнатального введения АВП и Ас-D-MPRG на формирование когнитивных процессов у белых крыс» является законченной научно-квалификационной работой, содержащей решение важной и актуальной задачи: доказательство возможности коррекции когнитивных процессов путем хронического введения АВП и Ас-D-MPRG в норме и в экспериментальной модели РАС. Результаты исследования имеют большое значение для физиологии, патофизиологии, фармакологии и медицины.

По актуальности, научной новизне и практической значимости диссертация отвечает требованиям, установленным Московским государственным университетом имени М.В.Ломоносова к работам подобного рода.

Содержание диссертации соответствует специальности 1.5.5 – физиология человека и животных (по биологическим наукам), а также критериям, определенным пп. 2.1-2.5 Положения о присуждении ученых степеней в Московском государственном университете имени М.В.Ломоносова, а также оформлена согласно требованиям Положения о совете по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук Московского государственного университета имени М.В.Ломоносова.

Таким образом, соискатель Стаханова Анна Андреевна вполне заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.5 – физиология человека и животных.

1 декабря 2023

Главный научный сотрудник

ФГБНУ «Научный центр психического здоровья»

д.б.н., профессор

Н.В.Кост

Подпись Н.В.Кост заверяю.

Ученый секретарь ФГБНУ «Научный центр психического здоровья»

д.м.н., профессор

А.Н.Бархатова

Контактные данные :

ФИО

Кост Наталия Всеволодовна

Должность, звание

Главный научный сотрудник лаборатории патофизиологии, доктор биологических наук, профессор

Место работы и адрес работы

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научный центр психического здоровья» (Минобрнауки России) 115522, Москва, Каширское шоссе 34

Телефон рабочий

Адрес эл почты рабочей:

Специальность, по которой защищена диссертация оппонентом.

14.03.06 - фармакология, клиническая фармакология