

ОТЗЫВ

официального оппонента о диссертации на соискание ученой степени
кандидата биологических наук

Стахановой Анны Андреевны

на тему: «Влияние хронического постнатального введения АВП и
Ac-D-MPRG на формирование когнитивных процессов у белых крыс»
по специальности 1.5.5. - Физиология человека и животных

Актуальность диссертационной работы

Диссертационная работа Стахановой Анна Андреевны посвящена исследованию влияния регуляторных пептидов на поведение самцов и самок белых лабораторных крыс после хронического постнатального введения им тетрапептида Ac-D-MPRG, синтезированного в институте Биоорганической химии НАН Республики Беларусь. На сегодняшний день исследования неврологических эффектов регуляторных пептидов остаются в высокой степени актуальными. Регуляторные пептиды, наряду с прочими процессами в ЦНС, принимают активное участие в моделировании когнитивных функций. Изучение аргинин-вазопрессина (АВП) в последние годы привлекает значительный интерес, вызванный его ноотропной, анксиолитической и антидепрессантной активностью. Важное значение АВП и его аналоги приобретают с точки зрения их влияния на формирование и реализацию различных форм социального поведения. Данные эффекты этих пептидов могут быть важны и актуальны при коррекции расстройств аутистического спектра (РАС) в клинике. В связи с вышесказанным, актуальность диссертационной работы А.А. Стахановой не вызывает сомнений.

Основные научные результаты работы и их новизна

В диссертационной работе А.А. Стахановой были сформулированы следующие основные задачи:

изучить влияние хронического постнатального интраназального введения Ас-D-MPRG и АВП с 3 по 7 дни жизни крысят на их ориентировочно-исследовательское поведение, тревожность и депрессивность, а также на обучение с положительным и отрицательным подкреплением у животных в препубертатный и пубертатный периоды развития, а также и у взрослых половозрелых животных;

изучить влияние введения АВП и Ас-D-MPRG на социальное поведение у самцов и самок в двух модификациях: «мама/чужая самка» и «сибс/не сибс»;

изучить влияние хронического интраназального введения тетрапептида Ас-D-MPRG на вальпроатной модели расстройства аутистического спектра у животных, таким образом, Ас-D-MPRG исследовали как возможный перспективный лекарственный препарат в условиях патологий, связанных с РАС, на разных временных интервалах после введения пептида;

на вальпроатной модели РАС провести исследования на наличие признаков тревожности и депрессии у животных, а также на обучение с отрицательным подкреплением; оценить влияние данной модели и исследуемых пептидов на социальное поведение у самцов и самок белых крыс.

Научно-практическая значимость работы

Диссертантом получены убедительные данные о влиянии постнатального хронического введения Ас-D-MPRG на различные формы поведения крыс на разных стадиях постнатального развития. Научно-практическая значимость полученных результатов определялась тем, что работа проводилась в рамках программы создания лекарственных препаратов ноотропного действия при научно-техническом сотрудничестве между ГНУ «Институт биоорганической химии» НАН Республики Беларусь и кафедрой физиологии человека и животных Биологического факультета МГУ им. М.В.Ломоносова по созданию лекарственных препаратов – аналогов

укороченных фрагментов аргенин-вазопрессина. В результате выполненной работы диссертантом были получены новые данные, которые могут быть основой при разработке в дальнейшем интраназального препарата для коррекции РАС.

Достоверность и обоснованность положений и выводов диссертации

Данные, представленные в диссертации А.А.Стахановой, основаны на большом объеме экспериментального материала (использовано 1812 животных, рожденных в 177 выводках), получены с использованием адекватных поведенческих методов исследования, результаты полноценно обработаны статистически. Экспериментальный материал представлен в виде наглядных рисунков и графиков. Заключение и выводы обоснованы и сформулированы убедительно и логично. Материалы, вошедшие в диссертацию, всего 17 статей и тезисов, опубликованы в научных журналах, рецензируемых ВАК и МГУ им. М.В. Ломоносова и неоднократно были доложены на Российских и международных Конгрессах и Конференциях, что еще раз подчеркивает актуальность, значимость и истинный научный интерес к представленной работе.

Структура диссертации

Во «Введении» обосновывается актуальность, научная новизна, практическое значение темы, сформулированы общая постановка задач и цели работы.

В «Обзоре литературы» А.А. Стаханова детально освещает современное состояние исследований роли АВП и его рецепторов в регуляции функций мозга и поведения, рассмотрен важный в научно-практическом аспекте вопрос о проникновении АВП в мозг и его структуры при разных способах введения, участие АВП и окситоцина в моделировании социального поведения у животных и человека, освещена тема расстройств аутистического спектра

(РАС) в эксперименте и в клинике, рассмотрена пре-и постнатальная вальпроатная экспериментальные модели РАС, возможная фармакологическая коррекция и купирование симптомов РАС

В разделе «Материалы и методы» дается исчерпывающее описание методических подходов, используемых в работе, и вся необходимая экспериментальная информация. В работе были использованы разнообразные методы изучения особенностей поведения животных. Использованы тесты: «приподнятый крестообразный лабиринт», «светло-темная камера», «открытое поле» в двух модификациях, тест «принудительное плавание», «социальное поведение» в двух модификациях, «выработка условной реакции активного избегания».

В разделе «Результаты» последовательно и детально описываются полученные данные. Показано, что постнатальное хроническое введение детенышам белых крыс Ас-D-MPRG вызывает отставленные поведенческие эффекты. Наиболее интересные, результаты исследования:

1) во всех использованных дозах и у животных всех возрастных групп постнатальное хроническое введение Ас-D-MPRG: а) снижало уровень тревожности в тесте «светло-темная камера» и степень депрессивности в тесте «принудительное плавание»; б) ускоряет обучение с отрицательным подкреплением, как у самцов, так и у самок;

2) хроническое ведение Ас-D-MPRG в постнатальном периоде развития в дозе 10 мкг/кг повышало стремление к социальной новизне в тесте «социальное поведение» в модификации «сибс/не сибс», что характерно, в основном у самцов. Можно предполагать, что эти эффекты имеют важное адаптивное значение в разные периоды жизни животных;

3) введение Ас-D-MPRG во всех трех исследуемых дозах при использовании вальпроатной постнатальной модели РАС:

а) в целом, приводило к ускорению обучения, снижало уровень тревожности и степень депрессивности; б) позитивно влияло на обучение с отрицательным подкреплением, как у самцов, так и у самок;

4) хроническое постнатальное введение тетрапептида Ac-D-MPRG оказалось более эффективным, чем АВП, так как он оказывал свой эффект в дозе 0,01 мкг/кг в отличие от минимальной эффективной рабочей дозы АВП в 1 мкг/кг.

Безусловным достоинством диссертационной работы можно считать широкий арсенал экспериментальных подходов, освоенных и использованных Стахановой А.А., в частности, отметим эффективность и актуальность применения интраназального способа введения пептидов, использование низких и сверхнизких доз этих веществ, соответствующих их физиологическому диапазону, длительное прослеживание полученных физиологических и поведенческих эффектов пептидов на различных этапах постнатального развития животных.

В целом, следует отметить **несомненную научную новизну** полученных А.А. Стахановой результатов, которые в перспективе могут иметь существенное практическое значение при разработке новых лекарственных средств коррекции и лечения таких нервно-психических состояний как РАС, депрессивно-подобные и тревожные состояния у человека.

«Заключение» и «Выводы» работы отражают основные итоги проведенного исследования. Диссертация оформлена в соответствии с требованиями, установленными Московским государственным университетом имени М.В. Ломоносова, написана стилистически грамотно, хорошим научным языком.

Общие замечания

Были высказаны следующие пожелания диссертанту: 1) уточнить термин «стремление к социальной новизне», которое по мнению автора проявлялось в основном у самцов крыс, насколько достоверным было такое наблюдение? в связи с этим, подчеркнем, что данное замечание о «стремлении к новизне и контактам» в социальном поведении крыс было рассмотрено автором, введена соответствующая формула оценки социального поведения крыс, что, в свою

очередь, сняло данный вопрос. 2) в Обзоре литературы или в Методах исследования было бы возможным кратко отметить преимущества интраназального способа введения пептидов и в эксперименте, и в клинике, так как этот способ и метод доставки веществ в мозг является наиболее перспективным и адекватным для соединений данного класса; 3) Выводы работы, на наш взгляд, слишком подробны, отчасти повторяют результаты, однако, главный вывод о преимуществе исследуемого тетрапептида Ac-D-MPRG в сравнении с АВП, в этом разделе отсутствует, однако, он присутствует в Заключение данной работы.

Вместе с тем, указанные замечания и пожелания не уменьшают научную значимость и новизну проведенного исследования, его актуальность. Научные и возможные практические выводы, рекомендации и заключение, сформулированные в диссертации, обоснованы. Данные грамотно статистически обработаны, их достоверность не вызывает сомнений.

Материалы диссертации, всего 17 статей и тезисов, опубликованы в журналах рецензируемых ВАК и МГУ им. М.В. Ломоносова, а также неоднократно были доложены на Российских и международных Конгрессах и Конференциях.

Заключение

Диссертация Стахановой Анны Андреевны полностью отвечает требованиям, установленным Московским государственным университетом имени М.В.Ломоносова к работам подобного рода. Содержание диссертации соответствует паспорту 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 приложениям № 5, 6 Положения о диссертационном совете 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».

Дата 29 ноября 2023 г.

Константинопольский Марк Александрович

Старший научный сотрудник, кандидат биологических наук

ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова»

Лаборатории фармакологической регуляции

состояний зависимости

Россия, 125315, Москва, ул.Балтийская, д.8,

тел: +7-903-727-2538, e-mail: _____

Специальность, по которой защищена диссертация оппонентом –

03.00.13– Физиология человека и животных (МГУ, 1979 г)

Подпись М.А. Константинопольского заверяю

Ученый секретарь ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова»

Кандидат биологических наук

Крайнева Валентина Александровна

29.11.2023

