

**ОТЗЫВ официального оппонента**  
**на диссертацию 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 диссертационной работы**

Диссертационная работа Стахановой Анны Андреевны посвящена изучению влияния регуляторных пептидов на поведение крыс после постнатального хронического введения Ас-D-MPRG и аргинин-вазопрессина. Регуляторные пептиды обладают рядом разнообразных свойств и функций, включая участие в когнитивных процессах. Изучение вазопрессина направленно в основном на его гормональные свойства, однако не стоит забывать о негормональной функции пептида, которая основана на ноотропной, анксиолитической и антидепрессантной активности. Помимо этого, важной ролью вазопрессина и его аналогов стало влияние на различные формы социального поведения. Подобные свойства аргинин-вазопрессина и его аналогов полезны при коррекции расстройств аутистического спектра. В связи с вышеизложенным актуальность диссертационного исследования А.А. Стахановой не вызывает сомнений.

**Основные научные результаты, их новизна**

В диссертационной работе А.А. Стахановой были поставлены следующие задачи: изучить влияние хронического постнатального введения Ас-D-MPRG и АВП с 3 по 7 дни жизни на ориентировочно-исследовательское поведение, тревожность, депрессивность и обучение у животных в препубертатный и пубертатный периоды развития и у взрослых половозрелых животных; а также влияние введения АВП и Ас-D-MPRG на социальное поведение у самцов и самок в двух модификациях: «мама/чужая самка» и «сибс/не сибс». Отдельное внимание уделено изучению хронического

введения тетрапептида Ac-D-MPRG в вальпроатной модели расстройства аутистического спектра. Для исследования Ac-D-MPRG как возможного лекарственного препарата необходимо было выявить его эффекты в условиях патологий, связанных с расстройством аутистического спектра (РАС). Проведены исследования в вальпроатной модели РАС на социальное поведение у самцов и самок, их тревожность и депрессивность, а также на обучение с отрицательным подкреплением.

### **Научно-практическая значимость работы**

Диссертантом получены данные о влиянии постнатального хронического введения Ac-D-MPRG на различные формы поведения крыс. Научно-практическая значимость работы подтверждается тем, что в её основе лежит возможность использования тетрапептида как перспективного лекарственного средства для подавления патологий, связанных с расстройством аутистического спектра.

### **Достоверность и обоснованность положений и выводов диссертации**

Данные, представленные в диссертации А.А. Стахановой, основаны на достаточно большом объеме экспериментального материала, получены с использованием адекватных методов исследования и грамотно обработаны статистически. Экспериментальный материал наглядно представлен в виде рисунков и графиков. Обзор литературы в полной мере отражает современные представления о теме исследования. Заключение и выводы грамотно обоснованы и сформулированы убедительно. Материалы, вошедшие в диссертацию, опубликованы в трех рецензируемых научных журналах и доложены на отечественных и международных конференциях, что еще раз подчеркивает актуальность и интерес к представленной работе.

### **Структура диссертации**

Экспериментальный материал работы представлен подробно и проиллюстрирован 50 рисунками. Во «Введении» описана и обоснована актуальность, научная новизна и практическое значение, общая цель и задачи работы. В «Обзоре литературы» А.А. Стаханова освещает современное

состояние исследований роли вазопрессина и его рецепторов в регуляции функций мозга, также освещены тема расстройств аутистического спектра и возможная коррекция и купирование их симптомов.

В разделе «Материалы и методы» дается полное и понятное описание методических подходов, используемых в работе со всей необходимой экспериментальной информацией. В работе использованы разнообразные методы изучения поведения животных. Использованы тесты: «приподнятый крестообразный лабиринт», «светло-темная камера», «открытое поле» в двух модификациях, «принудительное плавание», «социальное поведение» в двух модификациях, «выработка условных реакций пассивного и активного избегания».

В разделе «Результаты» последовательно и детально описываются полученные данные. Показано, что постнатальное хроническое введение детенышам белых крыс Ac-D-MPRG вызывает отставленные поведенческие эффекты. Наиболее интересные результаты исследования: 1) во всех использованных дозах и у животных всех возрастных групп постнатальное хроническое введение Ac-D-MPRG: а) снижает 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 Ac-D-MPRG в постнатальном периоде развития в дозе 10 мкг/кг увеличивает стремление к социальной новизне в тесте «социального поведения» в модификации «сибс/не сибс» в основном у самцов; 3) введение Ac-D-MPRG во всех трех исследуемых дозах в вальпроатной постнатальной модели PAC ускоряет обучение, снижает уровень тревожности и степень депрессивности; 4) хроническое постнатальное введение Ac-D-MPRG оказалось более эффективным, чем АВП, так как тетрапептид оказывает свой эффект в дозе 0,01 мкг/кг в отличие от минимальной рабочей дозы АВП в 1 мкг/кг.

Безусловным достоинством работы Стахановой А.А. можно считать широкий спектр экспериментальных подходов и достаточное количество

(1812) крыс. «Заключение» и «Выводы» работы отражают основные итоги проведенного исследования.

Существенных замечаний по содержанию и оформлению диссертации нет. Однако имеются вопросы:

1. Что послужило основанием для выбора периода введения препаратов и разных сроков тестирования крыс?
2. Как Вы объясняете, что вальпроат, лекарственное средство при эпилептических припадках, приводит к патологии при расстройствах аутистического спектра?
3. «Вы оценили уменьшение двигательной активности в «открытом поле» под влиянием тетрапептида как ослаблению ОИР. Но уменьшение ДА по ходу опыта может рассматриваться и как положительное влияние фармакологического воздействия на неассоциативную память. Это уменьшение специально использовалось в лаборатории проф. Ворониной Т.А. для выявления ноотропного эффекта. Какими соображениями Вы руководствовались, опуская возможность такой интерпретации?»
4. Вы не смотрели влияние АВП и его аналога на межсигнальные реакции при выработке УР? Вы отмечаете в обсуждении, что при выработке УРАИ важную роль играет процесс выделения из окружающей обстановки подкрепляемого раздражителя, что составляет точку приложения для АВП и тетрапептида. МСР -- хороший показатель такого процесса и показатель активности фармагентов.

Указанные вопросы носят дискуссионный характер и не умаляют значимости диссертационного исследования. Научные положения, выводы и рекомендации, сформулированные в диссертации, обоснованы. Данные грамотно статистически обработаны, их достоверность не вызывает сомнений.

## Заключение

Диссертация Стахановой Анны Андреевны 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».

29.11.2023

Ведущий научный сотрудник  
кафедры высшей нервной деятельности  
МГУ имени М.В. Ломоносова  
доктор биологических наук



/Иноземцев А.Н.

Россия, 119234, Москва, Ленинские горы, д.1, стр.12,  
тел: 8(495)9395005, e-mail:

