

О Т З Ы В

на автореферат диссертации Малышева Антона Викторовича

«Экспериментальное моделирование расстройств аутистического спектра и депрессии; поиск путей пептидергической коррекции», представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.03.01 – физиология

Научная и практическая значимость исследования определена социальной значимостью для общества увеличивающегося числа детей с расстройствами аутистического спектра. Для диагностики аутизма по отработанным критериям выявляют триаду признаков: недостаток социального взаимодействия, недостаток взаимной коммуникации (вербальной и невербальной) и недоразвитие воображения, в результате которого появляется ограниченный набор поведенческих реакций. К нарушениям аутистического типа дополнительно относят широкий спектр заболеваний, при которых может быть сниженным или чаще сохраняться высокий уровень интеллекта, но что-то у этих детей нарушено. Это что-то относится к сфере общения и социализации. Трудности с такими пациентами начинаются от момента постановки диагноза до разработки терапевтических подходов. Ошибки в диагностике, например, постановка диагноза детский психоз или шизофрения очень дорого обходятся пациенту, его семье и государству. Поэтому изучение таких сложных патологий и разработка терапевтических подходов в модельных экспериментах необходимы.

Диссертационное исследование Малышева А.В. посвящено решению актуальной фундаментальной задачи, изучению расстройств аутистического спектра в модельных экспериментах на крысах и их возможной коррекции. Для этого соискателем отработана пренатальная вальпроатная модель аутизма. Выполнены доказательные эксперименты, показывающие, что однократное введение беременным самкам крыс высокой дозы вальпроата, блокатора ферментов гистондеацетилаз, действительно приводит к развитию аутистических расстройств у потомства. В экспериментах на рыбках показано, что препарат может вызывать структурные нарушения. В исследованиях с использованием томографа выявлены структурные изменения мозга у животных с вальпроатной моделью аутизма. Выбор пептидных препаратов для коррекции нарушений в этом случае оправдан, т.к. для этих препаратов показано влияние на ЦНС путем аллостерического воздействия на разные типы рецепторов с нормализацией целого спектра нарушений центрального генеза, причем побочных эффектов при применении пептидов не найдено. Для семакса известна способность повышать продукцию BDNF, который в раннем возрасте регулирует рост и дифференцировку нервных клеток. У взрослых организмов этот регулятор выполняет трофические функции и влияет на многие параметры работы нейронов.

Несомненным достоинством работы соискателя является широкий спектр именно поведенческих методик, позволяющих выполнить оценку зоосоциального поведения животных в «детском» возрасте, которые позволяют не только доказать наличие признаков аутистических расстройств, но и провести исследование терапевтической эффективности применяемых

препаратов. Оценены двигательная, исследовательская, социальная активность; отработаны методики для разновозрастных групп, исследованы когнитивные способности, изучена болевая чувствительность, и др. Набор выполненных тестов и набор полученных для оценки состояния крысят параметров позволяют проводить параллели с аналогичными расстройствами, выявляемыми у человеческих детей в раннем возрасте.

Интересной оказалась находка - исследование животных линии WAG/Rij в раннем постнатальном периоде. Эти крысы во взрослом периоде жизни в лабораторной практике используются как модель для изучения абсансной эпилепсии. Малышев А.В. показал, что в раннем возрасте этих животных можно использовать как генетическую модель для изучения аутистических расстройств.

На мой взгляд, выполнена огромная сравнительная работа по исследованию динамики развития отклонений поведения у животных с вальпроатной моделью и у крыс линии WAG/Rij. Для животных с вальпроатной моделью выявлена ключевая временная точка – 15 суток от рождения, когда начинают выявляться признаки значительного повышения привязанности к матери, у потомства крыс линии WAG/Rij установлено снижение мотивации находится в контакте с матерью, выявлены и другие отличительные признаки. Эксперименты с использованием блокатора D2 дофаминовых рецепторов показали, что механизмы нарушений в двух моделях экспериментальных животных различны, у крысят WAG/Rij блокатор вызывал угасание признаков тесного взаимодействия крысят с матерью, во второй модели не влиял на поведение детенышей.

Объем выполненного исследования и глубина полученного результата позволяют соискателю не обсуждать как отдельные достижения, разработанные экспериментальные подходы. Работа выполнена тщательно, на самом современном методическом уровне. Видно, что автор особое внимание уделяет чистоте эксперимента и стремится предвидеть и избежать методических ошибок. Все вместе: успешно отработанная для крыс модель расстройств аутистического спектра; эксперименты на животных линии WAG/Rij, широкий спектр использованных методик, которые опробованы при применении терапевтической коррекции данных состояний с помощью пептидных препаратов позволили автору получить чрезвычайно важные и интересные результаты. Разработанные протоколы исследований можно взять за основу тест-системы для изучения механизмов аутистических расстройств и разработки терапевтических подходов для их коррекции.

По теме диссертации опубликовано 21 печатная работа, 4 статьи в профильном журнале, результаты достойно доложены и обсуждены на конференциях российского и международного уровней. Научные положения, выносимые на защиту, выводы строго обоснованы и базируются на значительном по объему экспериментальном материале. Диссертационная работа Малышева Антона Викторовича «Экспериментальное моделирование расстройств аутистического спектра и депрессии; поиск путей

пептидергической коррекции» по объему полученных данных, их новизне полностью соответствует требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а соискатель несомненно заслуживает присвоения искомой ученой степени кандидата биологических наук.

Кандидат биологических наук,
доц.кафедры физиологии и общей патологии
Факультета фундаментальной медицины
МГУ имени М.В.Ломоносова

С.А. Гаврилова

Заверяю: *подпись С.А. Гавриловой*
Специалист ОК *подпись* Жевнова И.А.



ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Малышева Антона Викторовича

«Экспериментальное моделирование расстройств аутистического спектра и депрессии; поиск путей пептидергической коррекции», представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.03.01 – физиология

В настоящее время продолжает расширяться круг известных регуляторных пептидов (РП), которые способны как влиять на различные функции мозга, так и корректировать патологические состояния центральной нервной системы. При этом исследователи обнаруживают как новые семейства РП, так и пополняют состав уже известных семейств новыми представителями. Исключением не являются семейства, рассмотренные в данной работе: фрагменты адренокортикотропного гормона, опиоидные пептиды, фрагменты аргинин-вазопрессина. В частности, группа опиоидных пептидов относительно недавно пополнилась экзогенными фрагментами пищевых белков, в частности, бета-казоморфином-7.

Анализ нейротропных корректирующих свойств РП указанных групп на экспериментальной модели расстройств аутистического спектра (фетальный вальпроатный синдром) стал одной из задач данного диссертационного исследования Малышева А.В. При этом круг поведенческих тестов включал как классические методики (открытое поле, приподнятый крестообразный лабиринт, принудительное плавание и т.д.), так и оригинальные тесты (оценка зоосоциального взаимодействия с матерью, оценка стремления к социальной новизне в возрасте 28-35 дней). Полученные результаты позволили оценить динамику самих патологических изменений на модели фетального вальпроатного синдрома и выявили способность РП корректировать психомоторное развитие крысят, уровни их тревожности и депрессивности, а также параметры зоосоциального взаимодействия. Дальнейшее применение фармакологического теста с использованием D2-блокатора клебоприда позволило оценить вовлеченность дофаминергической системы в формирование «детской» мотивации на модели патологии.

Дальнейшие работы в этой области могут вестись в направлении поиска способов модификации первичной структуры исследованных пептидных

биорегуляторов, увеличивающих и стабилизирующих их нейротропное корректирующее действие. Особый интерес представляет выявленная «сон-направленность» положительных эффектов различных пептидов. Не исключено, что использование смеси РП различных групп может иметь кумулятивный эффект.

В целом можно заключить, что соискателем выполнен большой объем экспериментальной работы, а полученные данные адекватно обработаны, глубоко проанализированы и хорошо представлены. Работа характеризуется высокой научно-практической значимостью и является целостным и завершенным исследованием, реализованным на современном методическом уровне, включая глубокий и разносторонний статистический анализ полученных результатов. Диссертация Малышева А.В. представляет большой интерес для биологии, физиологии, медико-биологических отраслей знаний, а также открывает перспективы разработки методов направленной фармакологической коррекции некоторых социально значимых заболеваний.

Таким образом, диссертация **Малышева Антона Викторовича** «Экспериментальное моделирование расстройств аутистического спектра и депрессии; поиск путей пептидергической коррекции» является законченным научно-квалификационным исследованием, обладающим высокой степенью актуальности и новизны. Она полностью соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата биологических наук (специальность 03.03.01 – физиология), а ее автор заслуживает присуждения искомой степени.

Зав. лабораторией прикладной биохимии

ГНУ «Институт биоорганической химии НАН Беларуси»,

д.б.н., профессор



В.П. Голубович



ОТЗЫВ

на автореферат диссертации **МАЛЫШЕВА АНТОНА ВИКТОРОВИЧА**
«Экспериментальное моделирование расстройств аутистического спектра и депрессии; поиск путей пептидергической коррекции», представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности
03.03.01 – физиология

В настоящее время одной из наиболее часто встречающихся форм нарушения нервно-психического развития ребенка являются расстройства аутистического спектра. Наиболее распространённым психическим заболеванием у взрослых и подростков является депрессия. Исследования последних лет показали коморбидность таких нарушений, как аутизм, депрессия и эпилепсия. Используемые в настоящее время методы лечения этих заболеваний включают применение медикаментов различных фармакологических групп, однако, согласно клиническим данным, у применяемых препаратов отмечена лишь частичная эффективность, а также имеются противопоказания и существенное побочное действие. Поэтому изучение механизмов патогенеза и поиск путей фармакологической коррекции этих социально значимых заболеваний ЦНС являются актуальными задачами современной физиологии и фундаментальной медицины. Для решения таких задач необходимы достоверные экспериментальные модели патологических состояний на лабораторных животных. Поэтому актуальность темы диссертационной работы А.В. Малышева, посвященной разработке и изучению моделей расстройств аутистического спектра и депрессии, а также оценке возможности пептидергической коррекции этих нарушений, не вызывает сомнений. Исследования в этой области имеют не только фундаментальное, но и практическое значение, что связано с широким распространением расстройств аутистического спектра и депрессии.

А.В. Малышевым при выполнении диссертационного исследования были использованы как фармакологические (пренатальное введение высоких доз вальпроевой кислоты, постнатальное введение блокатора D2-рецепторов), так и генетические (крысы линии WAG/Rij) модели патологических состояний ЦНС.

При выполнении диссертационного исследования А.В. Малышевым получено существенное количество новых данных об экспериментальных моделях расстройств аутистического спектра и депрессии на животных. Автором обнаружены значимые нарушения психомоторного развития детенышей, подвергавшихся пренатально воздействию высокой дозы вальпроевой кислоты. У этих животных наблюдаются

изменения в ориентировочно-исследовательской деятельности, рост уровня тревожности и депрессивности, изменение болевой чувствительности, а также избыточная привязанность к матери. А.В. Малышевым также показано, что у крыс генетической линии WAG/Rij в возрасте 1-2 месяцев наблюдается комплекс поведенческих нарушений, многие из которых схожи с таковыми при введении высокой дозы вальпроевой кислоты. Автором впервые доказана способность регуляторных пептидов различных групп (фрагмент АКТГ, опиоидный пептид, фрагмент АВП) корректировать проявления фетального вальпроатного синдрома. Полученные А.В. Малышевым результаты свидетельствуют о возможности применения смеси изученных пептидов для коррекции мозговых дисфункций различного генеза.

В заключение необходимо отметить, что работа содержит большой экспериментальный материал. Судя по автореферату, выводы соответствуют поставленным задачам и вытекают из полученных результатов. Материалы диссертации отражены в 21 научной публикации, в том числе в 4 статьях в журналах, рекомендованных ВАК.

Учитывая актуальность темы исследования, новизну полученных автором результатов, значительную теоретическую и практическую ценность работы, обоснованность сделанных выводов, можно заключить, что диссертационная работа «Экспериментальное моделирование расстройств аутистического спектра и депрессии; поиск путей пептидергической коррекции» полностью соответствует всем требованиям ВАК РФ, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.03.01 – физиология, а ее автор, Малышев Антон Викторович, заслуживает присуждения искомой степени кандидата биологических наук.

Заведующий лабораторией молекулярной
генетики соматических клеток
ФГБУН Институт молекулярной генетики
Российской академии наук,
доктор биологических наук, профессор

И.А. Гривенников

Подпись И.А. Гривенникова заверяю,
Ученый секретарь
ФГБУН Институт молекулярной генетики
Российской академии наук,
кандидат биологических наук



Л.Е. Андреева

« 10 » ноября 2014 г., г. Москва

О Т З Ы В

на автореферат диссертационной работы

Малышева Антона Викторовича «ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ РАССТРОЙСТВ АУТИСТИЧЕСКОГО СПЕКТРА И ДЕПРЕССИИ; ПОИСК ПУТЕЙ ПЕПТИДЕРГИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ», представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.00.13 - физиология

Нейроанатомические и нейрохимические основы детско-материнского взаимодействия у здоровых животных изучаются достаточно давно. Однако изменения поведения детенышей на экспериментальных моделях патологий исследованы весьма фрагментарно. Важной проблемой остается моделирование в опытах на лабораторных животных нарушений связанных с мотивацией детенышей, опосредующей нахождение в контакте с матерью. Анализ специфических нарушений детского поведения на фармакологически спровоцированных и генетических моделях заболеваний ЦНС остается по-прежнему актуален.

Экспериментальная часть исследования Малышева А.В. основана на использовании автором оригинального методического подхода, позволившего проводить экспресс-оценку характеристик зоосоциального поведения. Нарушения (изменения) социальных реакций моделировались с помощью пренатального введения высокой дозы вальпроевой кислоты. Очень интересны данные об аутистическиподобных изменениях в поведении животных. Наряду с фармакологическим подходом, автором был применен генетический: часть серий была выполнена на детенышах крыс линии WAG/Rij, являющийся одной из наиболее изученных генетических моделей абсансной эпилепсии человека. Следует отметить, что оценка поведения, в том числе и детского, у крысят линии WAG/Rij в возрасте 1-2 месяцев ранее не проводилась, однако усиление проявлений депрессии и сниженный уровень исследовательской активности у взрослых животных линии WAG/Rij хорошо известен. С этими особенностями поведения крыс линии WAG/Rij соотносится обнаруженное А.В. Малышевым снижение выраженности детских реакций.

Надо отметить, что полученные в диссертационной работе А.В. Малышева данные имеют теоретическую и практическую значимость, как для развития новых методических подходов, так и для дальнейших исследований нарушений зоосоциальных взаимодействий на моделях РАС и депрессии. В свете этого можно порекомендовать автору продолжить и расширить серии экспериментов с неинвазивным интраназальным введением регуляторных пептидов при оценке именно зависимых от матери реакций в возрасте 10 и 15 дней.

В заключение необходимо отметить, что работа содержит большой экспериментальный материал. Судя по автореферату, выводы соответствуют поставленным задачам и вытекают из полученных результатов. Материалы диссертации отражены в 21 научной публикации, в том числе в 4 статьях в ведущих российских журналах, входящих в перечень ВАК РФ.

Учитывая актуальность темы исследования, новизну полученных автором результатов, теоретическую и практическую ценность работы, обоснованность сделанных выводов, можно заключить, что диссертационная работа «Экспериментальное моделирование расстройств аутистического спектра и депрессии; поиск путей пептидергической коррекции» полностью соответствует всем требованиям ВАК РФ, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.00.13 – физиология, а ее автор, Малышев Антон Викторович, заслуживает присуждения искомой степени кандидата биологических наук.

Добрякова Ю.В., кандидат биологических наук,
научный сотрудник лаборатории Нейрофизиологии
Обучения Федерального государственного бюджетного
учреждения науки Института Высшей Нервной Деятельности и
Нейрофизиологии РАН, julkadobr@gmail.com



Подпись Т. Добряковой Ю.В.
УДОСТОВЕРЯЮ
Зав. канц. ИВНД и НО А.В. Малышев

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации **Малышева А.В.** «Экспериментальное моделирование расстройств аутистического спектра и депрессии; поиск путей пептидергической коррекции», представленной соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.03.01 – физиология

Становление различных компонентов поведения человека и животных в онтогенезе, факторы, влияющие на этот процесс, а также процессы созревания мозга привлекают к себе внимание значительного числа исследователей из различных областей знания (биологов, медиков, психологов). В рамках решения этой безусловно важной и актуальной проблемы выполнено диссертационное исследование Малышева А.В., целью которого на уровне поведения стал анализ изменений на модели фетального вальпроатного синдром и у крыс линии WAG/Rij, а на уровне нейрофизиологических механизмов – исследование вклада дофаминергической медиаторной системы.

Зоосоциальное поведение животных раннего возраста и его нарушения относительно мало изучено в сравнении с исследовательскими, оборонительными, пищевыми и многими другими врожденными поведенческими программами. В числе причин – необходимость разработки специфических методик, позволяющих оценивать зоосоциальные реакции, а также неустойчивость, лабильность мотивации животных к социальной новизне, которое модифицируется по мере роста и развития животного. В отечественной физиологии практически отсутствуют исследования в этой области, что определяет актуальность и новизну представленного диссертационного проекта.

Отдельный интерес представляют дополнительные методики, выбранные автором, для более подробной характеристики модели расстройств аутистического спектра на уровне нейроанатомии. В случае крыс были использована методика магнитно-резонансной томографии, которая наглядно продемонстрировала изменений как объема, так и структуры ряда отделов головного мозга и, прежде всего, гиппокампа. Помимо модели на грызунах в представленном

диссертационном исследовании была использована модель с использованием мальков *Danio rerio* (зебрафиш), которая в последнее время пользуется большой популярностью среди ученых. В использованной методике оценивалась выживаемость мальков рыб, а также тератогенные эффекты вальпроевой кислоты после суточной инкубации икры в растворе препарата. Был обнаружено повреждающее воздействие вальпроевой кислоты на нейрогенез, а также ее тератогенный эффект (развитие осевой аномалии изгиба тела; отек желточного мешка; редукция плавательного пузыря). Можно рекомендовать расширение описанной автором экспериментальной модели вальпроатного синдрома у мальков *Danio Rerio* в последующих работах, в том числе с целью тестирования потенциальных лекарственных препаратов, направленных на лечение данной патологии.

Все основные полученные автором результаты отражены в публикациях в статьях, рекомендованных ВАК РФ, а также в тезисах докладов всероссийских и международных научных конференций.

В целом можно заключить, что диссертация Малышева Антона Викторовича «Экспериментальное моделирование расстройств аутистического спектра и депрессии; поиск путей пептидергической коррекции», является актуальным, законченным научно-квалификационным исследованием, обладающим высокой степенью новизны. Она полностью соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата биологических наук (специальность 03.03.01 – физиология), а ее автор заслуживает присуждения искомой степени.

д.б.н., проф., зав. лаб. молекулярных основ эмбриогенеза ИБХ РАН

А. Г. Зарайский

Подпись Зарайского Андрея Георгиевича удостоверяю

Зам. директора ИБХ РАН,

академик РАН



С. А. Лукьянов

Отзыв

на автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата биологических наук

Малышева Антона Викторовича

«Экспериментальное моделирование расстройств аутистического спектра и депрессии; поиск путей пептидергической коррекции», представляемую по специальности 03.03.01 – Физиология

Актуальность темы исследования А.В. Малышева связана с тем, что аутистические расстройства очень часто встречаются в процессе нервно-психического развития детей. Эти расстройства почти всегда заканчиваются инвалидностью.

Традиционные методы лечения аутизма включают применение лекарств различных фармакологических групп, включая антидепрессанты, нейролептики и психостимуляторы. Однако, для всех этих препаратов характерно наличие существенных побочных эффектов. Разработка новых способов коррекции расстройств аутистического спектра, основанных на применении эндогенных регуляторов, каковыми являются нейропептиды, является актуальной и важной задачей, первые этапы которой решаются на экспериментальных моделях патологических состояний.

Работа А.В. Малышева представляет значительную практическую значимость во-первых, в связи с тем, что автором проанализирован весь спектр применяемых моделей аутизма и выбрана в качестве базовой модели модель фетального вальпроатного синдрома. Во-вторых, автором получен большой объем экспериментальных данных, характеризующих протекторные возможности регуляторных пептидов. Впервые показана способность пептидов различных классов (фрагмент АКТГ, опиоидный пептид, фрагмент АВП) корректировать проявления фетального вальпроатного синдрома. Следует согласиться с предположением автора, что это связано с известной способностью нейроактивных пептидов модулировать работу многих нейромедиаторных систем, а также изменять уровень нейротрофических факторов. Полученные при выполнении диссертации результаты позволяют

значительно расширить представления о поведенческих отклонениях на моделях расстройств аутистического спектра и депрессии. Теоретическая значимость работы состоит в расширении данных о нейробиологических и нейрохимических основах этих заболеваний.

Высокое качество диссертационной работы А.В. Малышева не вызывает сомнений, однако хотелось бы узнать, чем руководствовался автор, выбрав из огромного набора регуляторных пептидных факторов именно те, которые использовались в процессе выполнения диссертации.

Судя по автореферату, диссертация А.В. Малышева «Экспериментальное моделирование расстройств аутистического спектра и депрессии; поиск путей пептидергической коррекции» соответствует всем требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.03.01 – Физиология, а ее автор достоин присуждения ему искомой ученой степени.

Островская Рита Ушеровна

Главный научный сотрудник лаборатории психофармакологии, профессор

Заслуженный деятель науки РФ

ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова»

Почтовый адрес: 125315, Москва, Балтийская ул., 8

Телефон: 8495601 24 14

Эл.почта: rita.ostrovskaya@gmail.com

Подпись профессора Р.У. Островской заверяю:

Ученый секретарь

ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова» к.б.н.



Крайнева В.А.

О Т З Ы В

на автореферат диссертации **Малышева Антона Викторовича**
«ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ РАССТРОЙСТВ
АУТИСТИЧЕСКОГО СПЕКТРА И ДЕПРЕССИИ; ПОИСК ПУТЕЙ
ПЕПТИДЕРГИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ», представленной к защите на
соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности
03.03.01 – физиология

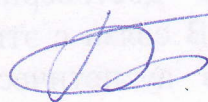
Представленная работа посвящена актуальной теме: нейробиологическим и нейрохимическим механизмам развития расстройств аутистического спектра (РАС) и депрессии, а также разработке перспективных способов их коррекции. Исследования в этой области исключительно важны, поскольку в настоящее время указанные психические заболевания широко распространены и имеется тенденция к дальнейшему росту их встречаемости. Однако, как справедливо отмечает автор, для полноценного изучения любого заболевания, механизмов патогенеза и способов коррекции, необходимы достоверные экспериментальные модели на лабораторных животных. В связи с этим, изучение поведенческих отклонений на моделях расстройств аутистического спектра и депрессии, в качестве которых выступают подвергнутые определенным воздействиям лабораторные животные, является, безусловно, актуальным.

В работе применены современные нейрохимические методы создания моделей РАС и депрессии. Для оценки поведенческих нарушений подобраны разнообразные поведенческие тесты, позволяющие провести многосторонний анализ изменений поведения животных экспериментальных групп. Автором также использованы адекватные фармакологические тесты, позволяющие в частности, оценить вклад в развитие поведенческих нарушений дофаминергической системы. Анализ развития мозговых структур у крыс разных экспериментальных групп проведен на основе современного метода магнитно-резонансной томографии с высоким пространственным разрешением. Для обработки полученных данных обоснованно использованы параметрические и непараметрические методы вариационной статистики.

Диссертантом получены многочисленные новые научные факты, в частности показано, что «фетальный вальпроатный синдром» действительно можно отнести к экспериментальным моделям РАС, а использование исследованных пептидов (семакса, бета-казоморфина-7 и Ac-D-MPRG), позволяет корректировать выявленные поведенческие нарушения. На наш взгляд также важным представляется заключение автора, о том, что анализ проявлений «фетального вальпроатного синдрома» и особенностей поведения крыс генетической линии WAG/Rij свидетельствует о сонаправленности этих патологических моделей.

Текст автореферата написан четко, ясным языком, хорошо иллюстрирован. Шесть выводов логично вытекают из результатов диссертационной работы. В заключение следует отметить, что по актуальности темы, адекватности методик исследования, объему и новизне полученных фактов диссертационная работа Малышева Антона Викторовича «Экспериментальное моделирование расстройств аутистического спектра и депрессии; поиск путей пептидергической коррекции» в полной мере отвечает требованиям ВАК к работам на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.03.01 – физиология, а ее автор заслуживает присвоения искомой ученой степени.

Заведующий кафедрой общей психологии и психофизиологии, профессор кафедры физиологии человека и животных и биофизики Таврического национального университета имени В.И. Вернадского, д.б.н.



В.Б. Павленко



V. B. Pavlenko

д.б.н., завідувач кафедри

психофізіології та біофізики

Таврицького національного університету імені В.І. Вернадського

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации **МАЛЫШЕВА АНТОНА ВИКТОРОВИЧА**

«Экспериментальное моделирование расстройств аутистического спектра и депрессии; поиск путей пептидергической коррекции», представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.03.01 – физиология

Расстройства аутистического спектра (РАС) являются одной из наиболее часто встречающихся форм нарушения нервно-психического развития ребенка. Причем исследования последних лет свидетельствуют о коморбидности аутизма, депрессии и эпилепсии. Традиционные методы терапии РАС и депрессивных проявлений включают применение широкого спектра фармакологических препаратов (антидепрессантов, транквилизаторов, нейролептиков), что связано с высокой индивидуальной вариативностью симптомокомплексов и отсутствием четких данных о патогенезе данной группы заболеваний. В такой ситуации коррекционная терапия часто не приводит к ожидаемым результатам и требует замены препаратов, что, в сочетании с наличием противопоказаний и серьезных побочных эффектов, существенно осложняет условия онтогенеза ЦНС и становления психических функций. В связи с этим изучение механизмов патогенеза и разработка новых способов фармакологической коррекции расстройств аутистического спектра является актуальной и важной задачей современной фундаментальной медицины, первые этапы решения которой проводятся на экспериментальных моделях патологических состояний. Причем в данном контексте особую роль играет именно разработка экспериментальных моделей патологических состояний на лабораторных животных, т.к. эти модели позволяют получать достоверные данные о применяемых методах лечения неврологических расстройств. В связи с этим, не вызывает сомнений актуальность темы диссертационной работы А.В. Малышева, посвященной разработке и изучению моделей расстройств аутистического спектра и депрессии, а также оценке возможности пептидергической коррекции этих нарушений.

Несомненным достоинством работы А.В. Малышева является использование не только генетических, но и фармакологических моделей патологических состояний ЦНС. Так, большой интерес представляют проведенные диссертантом исследования генетической линии крыс WAG/Rij. Характерной особенностью крыс этой линии является наличие неконвульсивной формы эпилепсии (абсанс-эпилепсии), а также коморбидные депрессивноподобные особенности поведения. Модель фетального вальпроатного синдрома является относительно новой и дает перспективные результаты на уровне нейрофизиологии, нейроанатомии и поведения. Использование блокатора D2-рецепторов клеоприда позволило дифференцированно подойти к анализу специфики поведенческих проявлений фетального вальпроатного синдрома и генетически обусловленных нарушений поведения у крыс линии WAG/Rij.

При выполнении диссертационного исследования автор обнаружил существенные изменения поведения крыс, подвергавшихся пренатальному воздействию высокой дозы вальпроевой кислоты: замедление психомоторного развития детенышей, а также их избыточная привязанность к матери, рост уровня тревожности и депрессивности, подавление ориентировочно-исследовательской активности. В работе показано, что у крыс генетической линии WAG/Rij в возрасте 1-2 месяцев наблюдается комплекс поведенческих нарушений, многие из которых схожи с таковыми при введении высокой дозы вальпроевой кислоты. Впервые показано, что хроническое введение блокатора D2-рецепторов клебоприда взрослым крысам способно привести к появлению некоторых признаков депрессивноподобного состояния, в частности ангедонии. Применение фармакологического подхода позволило установить вовлеченность дофаминергической системы в наблюдаемые состояния.

При прочтении автореферата возникает ряд вопросов. Так, хотелось бы обсудить вопрос о трактовке компонентов «поведения риска» в тесте ПКЛ. Из текста автореферата создается впечатление, что повышение данной группы показателей у крыс с ФВС автор трактует как повышение тревожности, что отличается от традиционной трактовки такого типа поведения. Далее, при анализе поведения «детской привязанности» автор приводит данные о снижении латентного периода поведенческих реакций, которые рассматриваются как показатели социального взаимодействия с матерью, а также о снижении суммарного времени пассивного контакта с матерью у крысят с ФВС. Из текста автореферата остается непонятным, почему данный результат трактуется как усиление «детской мотивации»: если детеныши быстрее обходили мать и перелезали через нее и при этом меньше пассивно контактировали с ней, то в чем именно проявляется возрастание потребности во взаимодействии с ней? В работе приведены интересные результаты дополнительной серии экспериментов с мальками *Danio rerio*, которых содержали в растворах вальпроевой кислоты. Из текста автореферата остаются непонятными цель данной серии в контексте представленной работы. Приведенные вопросы ни в коей мере не умаляют теоретической и практической ценности диссертационной работы, свидетельствуют о сложности и новизне проведенных исследований, и предлагаются в качестве основы для научной дискуссии.

В целом, в диссертационном исследовании А.В. Малышевым были получены новые данные об экспериментальных моделях расстройств аутистического спектра и депрессии на животных, что позволяет в дальнейшем использовать их для тестирования потенциальных фармакологических средств, направленных на лечение данной группы патологических изменений ЦНС. Автором впервые доказана способность регуляторных пептидов разных групп (фрагмент АКТГ, опиоидный пептид, фрагмент АВП) корректировать проявления фетального вальпроатного синдрома. Полученные А.В. Малышевым результаты свидетельствуют о возможности применения смеси изученных пептидов для коррекции мозговых дисфункций различного генеза.

В заключение необходимо отметить, что работа содержит большой экспериментальный материал. Судя по автореферату, выводы соответствуют поставленным задачам и вытекают из полученных результатов. Материалы диссертации отражены в 21 научной публикации, в том числе в 4 статьях в журналах, рекомендованных ВАК.

Учитывая актуальность темы исследования, новизну полученных автором результатов, значительную теоретическую и практическую ценность работы, обоснованность сделанных выводов, можно заключить, что диссертационная работа «Экспериментальное моделирование расстройств аутистического спектра и депрессии; поиск путей пептидергической коррекции» полностью соответствует всем требованиям ВАК РФ, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.03.01 – физиология, а ее автор, Малышев Антон Викторович, заслуживает присуждения искомой степени кандидата биологических наук.

Доцент кафедры Дифференциальной психологии
и психофизиологии Института психологии
им.Л.С.Выготского, РГГУ
канд.биол.наук

(А.Б.Усенко)

