

ОТЗЫВ

Официального оппонента доктора медицинских наук, главного научного сотрудника лаборатории общей патологии нервной системы Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии» Кучеряну Валерияна Григорьевича на диссертацию Алымова Александра Александровича «Экспериментальное исследование расстройств аутистического спектра на разных этапах постнатального развития и их фармакологическая коррекция», представленную к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.6 – Фармакология, клиническая фармакология.

Актуальность темы выполненной работы и её связь с соответствующими отраслями науки.

Среди нервно-психических заболеваний у детей самыми распространенными, сложными с точки зрения ранней диагностики, этиологии, патогенеза, лечения и высокой степени инвалидизации являются расстройства аутистического спектра (PAC). PAC – расстройства развития нервной системы, начинающие развиваться с раннего детского возраста и сопровождающиеся отгороженностью от реального мира с неспособностью формирования общения и неравномерностью созревания психической, речевой и моторной сфер жизнедеятельности. Общемировая распространенность PAC за последние десятилетия существенно увеличилась и оценивается на уровне 0,3-2%. Проблема аутизма у детей становится все более актуальной как в России, так и странах Западной Европы и Северной Америки. В 2011-2012 годах PAC наблюдались у каждого 50-го школьника в США и у каждого 38-го школьника в Южной Корее. До 80% детей с аутизмом получают инвалидность. Необходимые пожизненная терапия и социальная помощь пациентам и их родителям влекут за собой большие финансовые затраты со стороны общества. Так, в США затраты на больных аутизмом составляют 126 миллиардов долларов в год, в среднем на одного пациента медицинские расходы колеблются от \$ 13 580 до \$ 27 159 в год.

В настоящий момент не существует эффективной лекарственной терапии PAC: основные применяемые препараты (нейролептики, антидепрессанты, анксиолитики) корrigируют лишь отдельные симптомы, редко обеспечивая значимое повышение качества жизни больного и часто вызывая значимые побочные эффекты, приводящие к снижению приверженности лечению.

В патогенез заболевания вовлекаются генетические и аутоиммунные факторы, окислительный стресс, дефекты развития нервной системы на ранних этапах

онтогенеза, нарушения синаптогенеза, нарушения в функционировании и взаимодействии нейромедиаторных систем, факторы внешней среды. С учетом разнородных нейрохимических нарушений в каждом отдельном случае, актуальным остается поиск препаратов, способных обеспечить нормализацию основных нейромедиаторных систем, и новых точек воздействия для их применения.

Перспективным направлением коррекции нарушений при РАС может оказаться применение лигандов сигма-1 рецептора – белка-шаперона, являющегося универсальным регулятором внутри- и внеклеточных функций в условиях клеточного стресса, который способствует реализации адаптационных реакций на клеточном и системном уровнях. Сигма-1 рецепторы локализуются в высоких концентрациях в структурах головного мозга, ответственных за память, эмоции, сенсорное восприятие и тонкую моторику и оказывают модулирующее влияние на основные нейромедиаторные системы. На основании вышесказанного, отдельного внимания заслуживает рассмотрение возможности применения при РАС фабомотизола – разработанного в ФГБНУ «НИИ Фармакологии им. В.В. Закусова» агониста сигма-1 и мелатониновых MT1-рецепторов, ингибитора регуляторных сайтов хинонредуктазы-2, обратимого селективного ингибитора МАО-А, обладающего, в том числе анксиолитическим, прокогнитивным, нейропротекторным, антиретрогенным эффектами.

Диссертационное исследование А.А. Алымова посвящено изучению особенностей расстройств аутистического спектра в эксперименте на разных этапах постнатального развития и возможностям их фармакологической коррекции с помощью фабомотизола. Поэтому актуальность и современность диссертационного исследования А.А. Алымова не вызывают сомнений.

Научная новизна

Автором впервые на фенотипической модели РАС – мышах линии BALB/c, показана способность фабомотизола оказывать влияние на основные симптомы заболевания: улучшать социальное взаимодействие и снижать когнитивную ригидность.

А.А. Алымовым впервые показана способность фабомотизола оказывать нормализующее влияние на физическое и неврологическое развитие мышей BALB/c с ФВС в гнездовом периоде (оценка на 7-14 дни). Впервые выявлено, что фабомотизол улучшает социальное, когнитивное и типичное видовое поведение у мышей BALB/c с фетальным вальпроатным синдромом, снижает тревожность, стереотипию в пубертатном периоде и в возрасте молодых половозрелых животных (оценка на 31-41 и 47-62 дни).

Автором впервые показано позитивное влияние фабомотизола на основные симптомы РАС как у самцов, так и у самок мышей линии BALB/c с фетальным вальпроатным синдромом.

Впервые установлено, что фабомотизол оказывает нормализующее воздействие на норадреналин-, дофамин- и серотонинергическую системы головного мозга в разных возрастных периодах у мышей линии BALB/c с фетальным вальпроатным синдромом.

Научно-практическая значимость исследования

Полученные результаты свидетельствуют о перспективе создания и применения препаратов на основе лигандов сигма1-рецепторов для лечения РАС.

Установленная активность фабомотизола предполагает его дальнейшее расширенное изучение в качестве потенциального лекарственного препарата для коррекции расстройств аутистического спектра, в том числе, в детском возрасте.

Степень обоснованности и достоверности научных положений, рекомендаций и выводов.

Достаточный объем хорошо спланированных исследований, использование валидированных экспериментальных моделей и тестов, а также детальный анализ полученных результатов позволяют утверждать, что выводы и положения диссертации экспериментально обоснованы.

Статистическая обработка полученных данных проведена с помощью адекватных методов математической статистики, общепринятых в медико-биологических исследованиях, в связи с чем достоверность полученных результатов и сделанных на этом основании выводов не вызывает сомнений.

Общая характеристика работы

Диссертационная работа А.А. Алымова написана по общепринятым плану, логична построена. Диссертация изложена на 141 странице машинописного текста и включает введение, обзор литературы, описание материалов и методов, описание результатов собственного исследования, заключение, выводы, практические рекомендации, список сокращений и список литературы (47 отечественных и 289 зарубежных источников). Диссертация иллюстрирована 10 рисунками и 33 таблицами.

Во введении обоснована актуальность избранной темы, степень её разработанности, сформулированы цель и задачи исследования, описаны научная новизна и научно-практическая значимость работы, основные положения, выносимые на защиту, перечислены научные мероприятия, на которых были представлены материалы исследования, и представлены сведения о публикациях основных результатов.

В главе «Обзор литературы» проанализированы данные об этиологии и патогенезе РАС – одного из распространенных психических заболеваний в детском возрасте, показана социально-экономическая значимость патологии, описаны основные подходы к фармакотерапии заболевания на основе патогенетических предпосылок, основные способы моделирования аутизма на грызунах. Показаны основные механизмы действия применяемых препаратов, их основные преимущества и недостатки. Приведена информация об потенциальных новых мишениях для воздействия на течение РАС – сигма₁-рецепторах, продемонстрированы в контексте заболевания данные об основных эффектах лигандов этих рецепторов, и в частности – фабомотизола. Содержание обзора литературы логически связано с экспериментальными задачами, решаемыми в диссертационной работе. Анализ результатов современных исследований позволил Алымову А.А. обосновать выбор экспериментальных моделей расстройств аутистического спектра, выбор фабомотизола в качестве потенциального лекарственного средства для фармакотерапии данного заболевания.

В главе «Материалы и методы» представлено детальное описание использованных в работе современных методов оценки основных проявлений РАС и изучения возможности их коррекции фабомотизолом на грызунах.

В главе «Результаты исследования» представлены данные о возможностях использования мышей линии BALB/c в качестве фенотипической модели РАС. На фенотипической модели показана способность фабомотизола снижать основные проявления РАС: улучшать социальное взаимодействие и снижать когнитивную ригидность. На модели внешнего воздействия (фетальный вальпроатный синдром) показана способность фабомотизола оказывать нормализующее действие на физическое и неврологическое развитие в гнездовом периоде, а в пубертатном периоде и в возрасте молодых половозрелых животных – улучшать социальное, когнитивное и типичное видовое поведение, снижать тревожность и стереотипию; также показано нормализующее воздействие на норадреналин-, дофамин- и серотонинергическую системы головного мозга в разных возрастных периодах.

В главе «Заключение» подведены общие итоги исследования, в краткой форме обобщены основные положения диссертации, проведен анализ полученных результатов и их сопоставление с данными литературы.

Выводы и практические рекомендации непосредственно вытекают из полученных данных, обоснованы, строго аргументированы, соответствуют целям и задачам исследования и положениям, выносимым на защиту.

Автореферат диссертации отражает основные положения диссертационного исследования и оформлен в соответствии с современными требованиями.

Основные результаты исследования опубликованы в 7 печатных работах, из них 5 – в изданиях Перечня ВАК Минобрнауки РФ.

Критические замечания и вопросы по диссертации

Принципиальных замечаний по диссертационной работе нет, имеют место единичные орфографические и пунктуационные неточности, неудачные стилистические обороты.

При ознакомлении с диссертацией возникли следующие вопросы и пожелания:

1. Почему для моделирования РАС Вы использовали линию мышей BALB/c, а не общепринятую линию мышей BTBR, которая используется во всем мире?

2. Важную роль в механизмах развития аутизма играют серотониновые 5-HT_{1A} рецепторы. В мозге рецепторы подтипа 5-HT_{1A} в большом количестве обнаружаются в коре, амигдале, гиппокампе, гипоталамусе, ядрах шванновских клеток. Активация 5-HT_{1A}-рецепторов активирует G-белок-связанные калиевые ионные каналы внутреннего выпрямления – так называемые GIRK (G protein-activated inwardly rectifying potassium channels), что оказывает сильнейшее тормозящее влияние на электрическую возбудимость нейронов и на их способность к генерации электрических импульсов. Активация рецепторов для ростовых факторов также связана с работой 5-HT_{1A}-рецепторов. Агонисты 5-HT_{1A}-рецепторов проявляют эффективность в уменьшении симптомов тревоги, депрессивных расстройств, агрессивности, повышение социальной активности. Почему Вы не изучали экспрессию данного подтипа серотониновых рецепторов в развитии РАС? Можно предложить автору изучить значение серотониновых рецепторов 5-HT_{1A} в формировании и развитии РАС в дальнейших исследованиях.

3. Было бы целесообразно провести в работе корреляционный анализ между параметрами поведения животных с РАС и нарушениями уровняmonoаминов в структурах мозга.

Необходимо отметить, что сделанные выше критические замечания и заданные вопросы носят дискуссионный или уточняющий характер и не влияют на положительную оценку диссертации в целом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертация Алымова Александра Александровича на тему «Экспериментальное исследование расстройств аутистического спектра на разных этапах постнатального развития и их фармакологическая коррекция», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной задачи в области психофармакологии, а именно поиска новых препаратов для лечения расстройств аутистического спектра.

Работа полностью соответствует паспорту специальности 3.3.6 – Фармакология, клиническая фармакология. Актуальность, методический комплекс, научная новизна и научно-практическая значимость работы полностью соответствуют всем требованиям п. 9 Положения «О порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ №842 от 24 сентября 2013 года (в редакции Постановления Правительства РФ №355 от 24.04.2016 и от 11.09.2021 г.), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор достоин присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.6 – Фармакология, клиническая фармакология.

**Официальный оппонент: доктор медицинских наук
(шифр специальности 3.3.3 – патологическая физиология), главный
научный сотрудник лаборатории общей патологии нервной системы
Федерального государственного бюджетного
научного учреждения «Научно-исследовательский
институт общей патологии и патофизиологии»**

«27» апреля 2022 г.

В.Кичу

В.Г. Кучеряну

Подпись доктора медицинских наук,
В.Г. Кучеряну «ЗАВЕРЯЮ»
ВРИО Ученого секретаря ФГБНУ «НИИОПП»,
к.м.н
«28» апреля 2022 г.

Е.Н.Кожевникова



*Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии»
125315, Россия, г. Москва, ул. Балтийская, д.8
Телефон: +7 (499) 151 17 56; e-mail: niiopp@mail.ru*