



МИНИСТЕРСТВО НАУКИ И ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ НАУЧНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«ИНСТИТУТ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ»
(ФГБНУ «ИЭМ»)

ул. Академика Павлова, 12, Санкт-Петербург, 197376
тел.: +7 (812) 234-6868; факс: +7 (812) 234-9489; e-mail: iem@iems.spb.ru; https://iems.spb.ru

ОКПО 01897179 ОГРН 1037828000198 ИНН/КПП 7813045787/781301001

26.04.2022 № 424-1/2-261

на № _____ от _____

УТВЕРЖДАЮ

И.о. Директора

ФГБНУ «Институт экспериментальной
медицины»

Член-корреспондент РАН,
доктор биологических наук

Ольга Валериевна Шамова
«26» апреля 2022 года



ОТЗЫВ

ведущей организации Федерального государственного бюджетного научного
учреждения «Институт экспериментальной медицины»

о научно-практической ценности диссертации

Алымова Александра Александровича

«Экспериментальное исследование расстройств аутистического спектра на
разных этапах постнатального развития и их фармакологическая коррекция»,

представленной к публичной защите на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология

Актуальность темы выполненной работы и ее связь с соответствующими отраслями науки. Поиск и изучение новых лекарственных средств для коррекции нейropsychических расстройств традиционно составляют одно из важнейших направлений фармакологии. В данном конкретном случае речь идет о расстройствах аутистического спектра (РАС), которые рассматриваются как нарушения развития нервной системы, сопровождающиеся отгороженностью от реального мира с неспособностью

формирования общения и неравномерностью созревания психической, речевой и моторной сфер жизнедеятельности. В качестве лечения данного типа расстройств назначают разные психотропные препараты – нейрорепараторы, транквилизаторы, антидепрессанты, психостимуляторы и ноотропы. Идейно существует два почти взаимоисключающих подхода к лечению РАС: 1) назначение средств преимущественно депримирующего типа и 2) главным образом психостимулирующих средств. Оба они имеют право на жизнь, в зависимости от задач, которые ставят перед врачом-специалистом (психиатром, неврологом, семейным врачом). В рецензируемом исследовании в качестве потенциального лечебного средства экспериментальных РАС рассматривается оригинальный небензодиазепиновый анксиолитик фобомотизол (афобазол), который улучшает психофизиологическое состояние у чувствительных к стрессу лиц, не снижая уровень внимания, психомоторного реагирования и скорость принятия решений, то есть проявляет свойства стресс-протектора.

Диссертационная работа А.А. Алымова по своей сути представляет собой фундаментальный труд, направленный на решение важнейших физиологических, фармакологических и практических медицинских задач. Подобное сочетание – фундаментальность и практическая применимость – делает диссертационное исследование А.А. Алымова не только актуальным, но и практически значимым. Следует также подчеркнуть, что из-за различия в подходах к лечению РАС, подобных глубоких и тщательно выполненных исследований, проводимых в России, пока еще сравнительно мало, что, несомненно, повышает ценность исследования автора.

Настоящая работа выполнена в рамках научно-исследовательских программ, разрабатываемых в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фармакологии им. академика В.В. Закусова», где традиционно уделяют много внимания изучению системных, клеточных и молекулярных механизмов различных физиологических и патологических состояний и способам их коррекции.

Обоснованность основных научных положений, выводов и практических рекомендаций. Целью исследования диссертанта было углубленное изучение особенностей расстройств аутистического спектра в эксперименте на разных этапах постнатального развития и возможности их фармакологической коррекции фабомотизолом. На основании цели сформулированы конкретные задачи исследования (их 7), которые включали вопросы моделирования фетального вальпроатного синдрома у мышей BALB/c, изучение возрастной динамики данного синдрома и оценку действия фабомотизола на экспериментальные поведенческие и нейрохимические проявления РАС у мышей. Для их решения автор использовал большой набор современных поведенческих, фармакологических, биохимических, физиологических и генетических методов исследования, адекватных поставленным задачам. Постановка цели и задач работы конкретны и логичны. Примененные методы исследования, а также характер и количество полученного материала адекватны задачам диссертации. Значительный объем данных, их статистическая обработка и высокий уровень анализа позволяют считать результаты диссертационной работы достоверными, а положения и выводы – обоснованными.

В ходе исследований диссертант сделал ряд важных находок. В частности, доказано, что мыши линии BALB/c могут служить моделью для изучения РАС и оценки возможных средств коррекции заболевания. Убедительно продемонстрировано, что фабомотизол (10 мг/кг) при однократном внутрибрюшинном введении устраняет основные симптомы РАС в модели фетального вальпроатного синдрома – нарушение социального взаимодействия, стереотипию, тревожность, дефицит когнитивных и обонятельных функций. При ежедневном хроническом введении в постнатальный период фабомотизол (10 мг/кг) оказывает корригирующее влияние на развитие нервной системы и социальное поведение мышей: если препарат вводили с 7 по 14 день жизни, он устранял нарушенную способность к социальному распознаванию у мышей; с 7 по 41 дни жизни –

уменьшал тревожность и стереотипные проявления, снижал гиперактивность, увеличивал реакцию на предъявление социального объекта; с 7 по 62 дни жизни – нивелировал нарушения социального поведения, улучшал типично-видовую активность, облегчал когнитивный дефицит и уменьшал тревожность у мышей линии BALB/c в пубертатном и молодом взрослом периоде их онтогенетического развития. При этом также восстанавливаются нарушенные при фетальном вальпроатном синдроме изменения в обмене моноаминов в головном мозге мышей.

Результаты исследований репрезентативны, корректно обработаны и не вызывают сомнений.

Представленный большой объем экспериментальных данных (опыты выполнены на разных генетических линиях мышах с использованием большого набора специальных психофармакологических методов и средств в качестве анализаторов), их корректная статистическая обработка, четкое представление в виде рисунков, таблиц и обстоятельного описания, а также достаточный анализ позволяет квалифицировать результаты диссертационной работы как достоверные, а основные положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации как вполне обоснованные.

Научная новизна исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации. Диссертант описывает в работе оригинальные данные о фенотипической модели PAC у мышей линии BALB/c, при этом показана способность фабомотизола оказывать влияние на основные симптомы заболевания, в частности, улучшать социальное взаимодействие и снижать когнитивную ригидность. Кроме того, продемонстрирована способность фабомотизола нормализовать физическое и неврологическое развитие мышей BALB/c с фетальным вальпроатным синдромом в гнездовом периоде (оценка на 7-14 дни), улучшать социальное, когнитивное и типичное видовое поведение у мышей в пубертатном периоде и в возрасте молодых половозрелых животных (оценка

на 31-41 и 47-62 дни). Важной особенностью работы является выявление позитивного действия фабомотизола на основные симптомы РАС у мышей линии BALB/c с фетальным вальпроатным синдромом как у самцов, так и у самок. Подтверждением положительного действия фабомотизола на РАС являются данные о его нормализующем воздействии на норадреналин-, дофамин- и серотонинергическую системы головного мозга в разных возрастных периодах у мышей линии BALB/c. Рецензируемая работа может быть квалифицирована как доказательное обстоятельное исследование в области фундаментальной фармакологии и медико-биологической науки в целом.

Значимость для науки и практической деятельности полученных соискателем результатов. Теоретическое значение диссертационной работы А.А. Алымова следует оценить как высокое, поскольку она изначально является фундаментальной по направленности. Кроме этого, работа ориентирована на практическую применимость результатов. В частности, автором представлена совокупность экспериментальных данных, подтверждающая, что фабомотизол способствует нормализации фенотипического проявления РАС у мышей линии BALB/c и компенсирует нарушения, возникающие в условиях моделирования фетального вальпроатного синдрома. Данная нормализация поведения на фоне введения фабомотизола происходит благодаря реализации адаптационных реакций на клеточном и системном уровнях, по-видимому, через активацию сигма-1 рецепторов (основной молекулярный механизм анксиолитического действия препарата), и создает основу для поиска и разработки новых средств для лечения аутизма. Можно заключить, что выявленная способность фабомотизола компенсировать возникающие поведенческие и нейрохимические нарушения в экспериментальных моделях РАС делает целесообразным дальнейшее изучение потенциала препарата и возможности его применения при лечении данной патологии. Полученные данные следует рассматривать как новые, имеющие важное теоретическое и практическое

значение для фармакологии, клинической фармакологии, психиатрии и общемедицинской практики.

Структура и содержание работы. Работа изложена на 141 странице машинописи, иллюстрирована 10 рисунками и 33 таблицами. Построение диссертации традиционное и соответствует ГОСТу РФ. Диссертация включает введение (С.4-9), обзор литературы (глава 1, С.10-30), главу материалов и методов исследований (глава 2, С.31-43), главу собственных исследований, состоящую из 6 подразделов, с обсуждением полученных результатов (глава 3, С.44-95), заключение (С.96-106), выводы (С.107), практические рекомендации (С.108), перечень сокращений (С.109-110), список использованной литературы (С.111-141). Литературный указатель содержит 336 ссылок (47 отечественных и 289 иностранных) на работы, опубликованные в основном за последние 10 лет. Диссертация написана хорошим литературным языком и легко читается.

В обзоре литературы (глава 1) представлены данные отечественных и зарубежных литературных источников, раскрывающие современные представления о расстройствах аутистического спектра, участии разных нейромедиаторных систем и внутриклеточных посредников в генезе РАС, фармакологические подходы к воздействию на них.

В главе 2 «Материалы и методы» изложены ход эксперимента, представлен дизайн исследования, методы с их подробным описанием, оборудование, на котором выполнялись эксперименты, и статистический аппарат, использованный для обработки первичных данных.

Глава 3 объединяют результаты собственных исследований автора, включая изучение особенностей поведения мышей линии BALB/c в ряде поведенческих тестов, применяемых для оценки симптомов РАС (3.1); изучение действия фабомотизола на особенности поведения мышей линии BALB/c (фенотипическая модель РАС) (3.2); изучение влияния фабомотизола на поведенческие особенности мышей линии BALB/c с ФВС на раннем этапе постнатального развития (Р6-14) (3.3); изучение влияния фабомотизола на

поведенческие особенности мышей линии BALB/c с ФВС в раннем пубертатном периоде (P31-41) (3.4); изучение влияния фабомотизола на поведенческие особенности мышей линии BALB/c с ФВС в пубертатном и взрослом молодом периоде (P47-62) (3.5); изучение изменений уровней моноаминов и влияния фабомотизола на них при PAC у мышей линии BALB/c с ФВС на разных сроках их постнатального развития (3.6). Во всех главах приведено обсуждение полученных результатов.

Заключение представляет собой обобщение полученных результатов, сравнение их с литературными данными, анализ итогов выполненного исследования, рекомендации и описание перспектив дальнейшей разработки темы.

Полученные данные корректно обработаны с применением современных методов статистики. Используемые статистические методы позволяют адекватно оценивать полученные результаты.

По теме диссертации опубликовано 7 работ, включая 5 статей в журналах, рекомендованных ВАК (все из списка Web of Science и Scopus) и 2 работы в сборниках научных публикаций и тезисов. Публикации в целом отражают основные результаты, полученные в диссертационной работе.

Основные положения автореферата диссертации полностью соответствуют разделам и содержанию диссертационной работы.

Диссертация содержит 7 выводов и 1 положение практических рекомендаций. Все выводы обоснованы и логично вытекают из основного содержания диссертации. Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и заключений соискателя следует признать высокой, что обеспечивается как количественной стороной изученного материала, так и качеством его обработки.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы. Результаты исследований А.А. Алымова могут быть полезны для научно-исследовательских работ, проводимых в Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова МО РФ (Санкт-Петербург),

Институте медико-биологических проблем РАН, НИИИ военной медицины МО РФ (Москва, Санкт-Петербург), Санкт-Петербургском государственном химико-фармацевтическом университете МЗ РФ (Санкт-Петербург), учреждениях Российской академии наук, Министерства здравоохранения РФ, Министерства науки и высшего образования РФ.

Замечания к работе. Принципиальных замечаний и возражений по диссертационной работе нет. Вместе с тем, в ходе рецензирования диссертационной работы возникли следующие вопросы и некоторые спорные моменты, требующие дополнительного пояснения и уточнения:

1. В качестве нейрохимических изменений в головном мозге при РАС автор избрал анализ содержания и оборота моноаминов в головном мозге при моделировании фетального вальпроатного синдрома (С.86-95), почему именно моноаминов? В обзоре литературы, освещающем разные аспекты генеза РАС, моноаминам уделена лишь незначительная доля обзора (С.13-16) и то больше в аспекте использования антидепрессантов в качестве средств лечения РАС. Аспект основного механизма действия фабомотизола (связывание с сигма-1 рецепторами) хорошо освещен в литературном обзоре (С.23-26), и никак в экспериментальной части работы. Просьба пояснить данный вопрос более детально.

2. В практической деятельности при гиперкинетических расстройствах детей и подростков, как наиболее широко встречающихся формах минимальной мозговой дисфункции, чаще других назначают активаторы метаболизма мозга (атомоксетин) и антидепрессанты разных групп (флуоксетин, флувоксамин, сертралин, тианептин, пипофезин). Просьба уточнить мнение автора на этот счет: что предпочтительней выбрать – транквилизаторы или психоактиваторы?

3. Один вопрос методический: насколько отличаются модели РАС у крыс и мышей, чем, какие предпочтительнее?

4. Имеются небольшие замечания по оформлению диссертации, некоторая избыточность представления материала и литературных ссылок, отдельное дублирование фактологического материала в таблицах и рисунках.

В целом, работа производит весьма благоприятное впечатление, как по сути, так и по оформлению.

Все приведенные вопросы и замечания не затрагивают существа работы и сформулированы в плане дискуссии.

Заключение. Диссертация Алымова Александра Александровича на тему: «Экспериментальное исследование расстройств аутистического спектра на разных этапах постнатального развития и их фармакологическая коррекция», выполненная под научным руководством кандидата биологических наук Инги Геннадиевны Капица и представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология, является законченной, самостоятельно выполненной научной квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научной задачи в области фундаментальной и клинической фармакологии, состоящей в оценке терапевтического потенциала анксиолитика фабомотизола при расстройствах аутистического спектра у животных, что имеет большое значение для фармакологии и медицины в целом. Работа полностью соответствует паспорту специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология (п.4 «Исследование взаимодействий между организмом и лекарственными средствами, изучение их фармакодинамики, фармакокинетики и метаболизма. Установление связей между дозами, концентрациями и эффективностью лекарственных средств. Экстраполяция фармакологических параметров с биологических моделей на человека»). Научная новизна и практическая значимость результатов исследования позволяют утверждать, что данное исследование соответствует п.9 Положения ВАК Министерства образования РФ, утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. №842 (редакция от 21.04.2016 г. №335) о порядке присуждения ученых степеней на соискание

Отзыв на диссертацию обсужден и утвержден на научном заседании
отдела нейрофармакологии им. С.В. Аничкова ФГБНУ «Институт
экспериментальной медицины», протокол №4 от 12.04.2022 г.

Handwritten signature

Тел. 8-921-900-1951, e-mail: pdshabanov@mail.ru,
197022, Санкт-Петербург, ул. Акад. Павлова, 12

Подпись профессора Т.Д. Шабанов,
заверяю.

Увеличьте сквер



2022 / Писарженко 214 /