

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, доцента, профессора кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации на диссертацию Алымова Александра Александровича на тему: «Экспериментальное исследование расстройств аутистического спектра на разных этапах постнатального развития и их фармакологическая коррекция», к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.6 – Фармакология, клиническая фармакология.

Актуальность темы исследования.

Диссертационное исследование Алымова А.А. посвящено приоритетной и актуальной в настоящее время для медицины проблеме – исследованию особенностей расстройств аутистического спектра (РАС) и возможности их фармакологической коррекции. РАС представляют собой клинически разнородную группу расстройств психологического развития с различной этиологией и патогенетическими механизмами, характеризующуюся качественными отклонениями в социальном взаимодействии и способах общения, а также ограниченным, стереотипным, повторяющимся набором интересов и занятий. Проявления данных отклонений у разных пациентов могут значительно различаться по степени выраженности, как правило, первые изменения можно обнаружить уже в раннем детстве, однако в отдельных случаях заболевание остается не диагностированным до похода ребенка в школу. Помимо основной триады признаков при данном расстройстве также может наблюдаться умственная отсталость, эпилептиформные проявления, микроаномалии и пороки развития. В патогенез заболевания значительный вклад вносят нарушения в функционировании и взаимодействии нейромедиаторных систем, факторы внешней среды, в частности, прием матерью будущего ребенка во время беременности вальпроатов.

Сложности в лечении РАС определяются отсутствием точных знаний о его этиологии и патогенезе, незавершенностью классификации, недостаточной

разработанностью вопросов терапии и коррекции поведенческих расстройств, высокой представленностью в детском возрасте, хроническим течением заболевания, резистентностью к терапии, значительным спектром потенциальных нейрохимических нарушений, требующих индивидуальной медикаментозной коррекции.

Основой современной медикаментозной терапии РАС являются нейролептики, для которых характерны эффекты преимущественно на серотонин- и дофаминергическую системы, значительная частота развития тяжелых побочных эффектов и ряд возрастных ограничений. В связи с вышеизложенным, остаются актуальными задачи, как дальнейшего изучения особенностей патогенеза РАС, в том числе онтогенетических, так и поиск средств лечения РАС с мультитаргетным механизмом действия.

В связи с этим возникает запрос на поиск на экспериментальных моделях новых мишеней и препаратов с мультитаргетным механизмом действия, обладающих несколькими фармакологическими активностями и минимумом побочных эффектов. Именно этот подход для поиска новых соединений, обладающих корригирующими свойствами при РАС был использован в диссертации Алымова А.А.

На основании вышеизложенного, диссертация Алымова Александра Александровича, представляется одним из наиболее перспективных направлений в современной медицине и является актуальной, современной работой, имеющей высокую значимость для фармакологии, клинической фармакологии.

Научная и практическая значимость исследования

Диссертационная работа имеет высокую степень научной новизны. Автором на различных экспериментальных моделях РАС показана способность фабомотизола корригировать основные симптомы заболевания; оказывать нормализующее влияние на проявления РАС в широком возрастном диапазоне: с раннего постнатального до возраста молодого взрослого животного, как у самцов, так и у самок мышей линии BALB/c с ФВС. 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 ФВС.

Практическая значимость

Диссертационное исследование Алымова А.А. имеет несомненную значимость для медицинской науки. Полученные данные расширяют представления о фармакологической активности фабомотизола. Результаты свидетельствуют о наличии у препарата способности нормализовать фенотип-ассоциированное аутизм-релевантное поведение у мышей линии BALB/c и компенсировать нарушения, возникающие в условиях моделирования ФВС, что вероятно, происходит благодаря реализации адаптационных реакций на клеточном и системном уровнях через активацию сигма-1 рецепторов, и создает основу для поиска и разработки новых средств для лечения аутизма.

Выявленная способность фабомотизола компенсировать возникающие поведенческие и нейрохимические нарушения в экспериментальных моделях РАС определяет целесообразность дальнейшего изучения потенциала препарата и возможности его применения при лечении данной патологии.

Структура и оформление диссертации

Диссертация изложена на 141 странице машинописного текста и включает следующие разделы: введение, обзор литературы, описание материалов и методов работы, результаты собственных исследований, заключение, выводы, практические рекомендации, список сокращений, список литературы, содержащий 336 источников, из них 47 отечественных и 289 зарубежных. Диссертация иллюстрирована 10 рисунками и 33 таблицами.

Во введении представлены актуальность, степень разработанности проблемы, цель, и задачи исследования, научная новизна, практическая значимость, положения, выносимые на защиту и степень достоверности результатов.

В первой главе автором изложен обзор отечественных и иностранных литературных источников по теме диссертации, что позволило считать перспективным поиск новых лекарственных средств для лечения РАС среди

лигандов сигма1-рецепторов, а именно, фабомотизола, выбрать основные модели для изучения заболевания.

Во второй главе изложены материалы и методы изучения основных проявлений РАС и корректирующих свойств фабомотизола при данной патологии. Адекватность методов исследования и статистической обработки, анализ и интерпретация полученных результатов, а также их достоверность не вызывают сомнений.

В третьей главе представлены собственные результаты. В разделе 3.1 – результаты изучения особенностей поведения мышей линии BALB/c в ряде поведенческих тестов, применяемых для оценки симптомов РАС: «социальное взаимодействие», «откапывание еды», «обонятельной дискриминации», «обонятельной габитуации/дисгабитуации», «обследование отверстий», «открытое поле со сменой освещенности». В результате наблюдались следующие поведенческие особенности мышей линии BALB/c: низкий уровень взаимодействия с социально значимыми стимулами и даже избегание этого взаимодействия, нарушение обонятельной габитуации, усиление тревожного и стереотипного поведения, уменьшение исследовательской активности; что подтверждает возможность использования мышей линии BALB/c для моделирования РАС и оценки эффективности терапевтических средств для уменьшения симптомов РАС.

В разделе 3.2 автором представлены данные изучения действия фабомотизола на особенности поведения мышей линии BALB/c – фенотипической модели РАС в тестах «социального взаимодействия», «Т-образный лабиринт с пищевым подкреплением», «водный лабиринт Морриса», «закрытый крестообразный лабиринт», «обонятельной габитуации/дисгабитуации», изучения двигательной активности и габитуации в актометре. По результатам полученных данных, было доказано, что фабомотизол на фенотипической модели РАС улучшает социальное взаимодействие, уменьшает когнитивную ригидность: улучшает пространственную память и переобучение, восстанавливает воспроизведение навыка при реверсивном обучении, оказывает облегчающее влияние на когнитивные функции в стрессовых условиях, ускоряет процесс привыкания к новой обстановке, в том числе за счет

снижения тревожности, что позволяет заключить, что фабомотизол может рассматриваться как перспективный препарат для уменьшения нарушений при РАС.

Разделах 3.3-3.5 описано изучение влияния фабомотизола на поведенческие особенности мышей линии BALB/c с ФВС на раннем этапе постнатального развития (6-14 сутки постнатального развития), в раннем пубертатном периоде (31-41 сутки постнатального развития), в пубертатном и взрослом молодом периоде (47-62 сутки постнатального развития). На раннем этапе постнатального развития физическое развитие, скорость созревания сенсорно-двигательных рефлексов, эмоционально-двигательное поведение и точную координацию движений при помощи батареи тестов, в результате чего установлены корригирующие свойства препарата в отношении характерных для РАС нарушений. В раннем пубертатном периоде особенности поведения изучались в тестах «закрытый крестообразный лабиринт», «квадратное открытое поле», «перегородка» и «автогруминг», по результатам которых показана способность фабомотизола уменьшать тревожность, стереотипные проявления, снижать гиперактивность, улучшать реакцию на социальную новизну. В последнем возрастном периоде проводились тесты «водный лабиринт Морриса», «социальное взаимодействие», «социальное узнавание», «построение гнезда», «закапывание шариков», «Y-образный лабиринт с аверсивным запахом». В результате фабомотизол нивелировал большинство обусловленных ФВС нарушений социального поведения, что выразилось как в улучшении регистрируемых показателей (более выражено у самок), так и в отсутствии отличий от показателей группы «Контроль» в тесте «Социальное взаимодействие», в повышении реакции самцов мышей BALB/c с ФВС на новизну до контрольных значений, и приводил к улучшению видовой активности у представителей обоих полов, направленной как на обеспечение терморегуляции и процессов размножения (строительство идеального гнезда), так и на оборонительное поведение (избегание запаха хищника).

В разделе 3.6 описано изучение изменений уровней моноаминов и влияния фабомотизола на них при РАС у мышей линии BALB/c с ФВС на разных сроках их постнатального развития методом высокоэффективной жидкостной хроматографии

с электрохимической детекцией. Полученные результаты свидетельствуют о разнонаправленности процессов связанных с оборотом нейротрансмиттеров у мышей без патологии и с РАС. Введение фабомотизола мышам BALB/c с экспериментальным РАС с 7 по 64 сутки постнатального развития вызывало нормализацию показателей дофаминергической и серотонинергической нейротрансмиссии.

В четвертой главе автором представлено заключение по полученным результатам, из которого следует, что фабомотизол способствует снижению выраженности основного симптомокомплекса РАС – нарушение социального взаимодействия, стереотипия, ограниченность и рутинность поведения, – а также уменьшает тревожность, улучшает адаптацию, способствует снижению когнитивного дефицита в стрессовых условиях, что продемонстрировано в условиях двух моделей экспериментального РАС: фенотипической модели и модели фетального вальпроатного синдрома. Изучение влияния фабомотизола на разных этапах онтогенетического развития мышей BALB/c с фетальным вальпроатным синдромом показало возможность применения препарата и его эффективность для разных возрастных групп. Результаты настоящего исследования позволяют заключить, что фабомотизол по механизму действия и спектру фармакологических эффектов является перспективным препаратом для фармакотерапии РАС.

Степень обоснованности и достоверности научных положений, рекомендаций и выводов.

Представленный большой объем экспериментальных данных, 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.

Автореферат диссертации полностью отражает суть и основное содержание данного диссертационного исследования.

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

Принципиальных замечаний по диссертационной работе нет.

При ознакомлении с диссертацией возникли следующие вопросы:

1. Как часто возникают расстройства аутистического спектра у потомства при лечении беременных теми или иными группами препаратов? Какие еще препараты, помимо вальпроатов, могут вызывать развитие аутизма?
2. Как часто при расстройствах аутистического спектра встречается эпилепсия? Не изучался ли вами при подготовке к диссертационной работе судорожных компонент на указанных моделях?
3. Используются ли типичные анксиолитики при расстройствах аутистического спектра? Чем может быть ограничено их применение?

Заданные вопросы носят дискуссионный или уточняющий характер и не снижают ценности диссертации.

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 нейрофармакологии, 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 №1539 от 11.09.21), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.6. – Фармакология, клиническая

фармакология, а ее автор Алымова А.А. достоин присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.6 – Фармакология, клиническая фармакология.

Официальный оппонент: доктор медицинских наук
(шифр специальности 3.3.6 – Фармакология, клиническая фармакология), профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики
Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования
«Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Оганес Левонович Бадалян

«29» апреля 2022 г.



Подпись доктора медицинских наук,
профессора О.Л. Бадаляна «ЗАВЕРЯЮ»
ученый секретарь

«29» 04 2022 г.



Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д.1
Телефон: +7 (495) 434 03 29; e-mail: rsmu@rsmu.ru