

Шуфеева
Н. А
- 21

О Т З Ы В

на автореферат диссертации Лопатиной Ольги Леонидовны
**ОКСИТАЦИН-ОПОСРЕДОВАННЫЕ МЕХАНИЗМЫ РЕГУЛЯЦИИ
СОЦИАЛЬНОГО ПОВЕДЕНИЯ И РАЗВИТИЯ ТРЕВОЖНЫХ
СОСТОЯНИЙ**

на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности
03.03.01 - физиология

Диссертационная работа Лопатиной О.Л. посвящена актуальному вопросу современной физиологии и патофизиологии: изучению молекулярно-генетических механизмов участия окситоцина в реализации социального поведения и расстройств аутистического спектра. По данным ВОЗ данная группа нарушений в развитии детей показывает значительный рост за последние двадцать лет, что значительно опережает прогресс в понимании механизмов, лежащих в основе этих нарушений и их фармакологической коррекции. Согласно последним исследованиям система нейропептида окситоцина была идентифицирована в нескольких моделях на животных как мощный регулятор просоциального поведения и было показано, что этот пептид не только координирует физиологию репродукции, но и участвует в регуляции родительского поведения и сложных взаимодействий между взрослыми. В связи с этим изучение молекулярных механизмов реализации действия окситоцина на пластичность лимбико-гипоталамо-гипофизарной системы на разных этапах развития головного мозга в норме и при патологии безусловно является важным и новым направлением в современной нейрофизиологии.

Диссертационное исследование проведено с использованием огромного спектра физиологических, генетических и молекулярных методов исследования, что отражает современное представление о физиологической работе. В экспериментах *in vivo* для физиологических экспериментов использовались линейные мыши с нокаутом по CD157 и CD38 и мыши с локальным нокаутом по CD38 и TRPM2. Эксперименты по изучению молекулярного механизма каскада реакций, направленных на высвобождение ионов кальция в нейрональных клетках при действии окситоцина проводились в условиях *in vitro* на культуре клеток двух линий. Большой набор поведенческих методов исследования позволил определить особенности нейро-поведенческого статуса взрослых мышей с нокаутом по CD157 и доказать, что это не только модель болезни Паркинсона, но и тревожного и/или депрессивно-подобного поведения, связанного с изменением секреции окситоцина. Кроме того у этих животных были выявлены нарушения внимания и сенсорного восприятия. В работе продемонстрирована возможность коррекции пониженного уровня социализации у этих животных с помощью экзогенного окситоцина. Измерение уровня окситоцина в плазме крови показало, что его концентрация у животных с нокаутом по CD157 на 27% ниже, чем у контрольных животных. Большой интерес представляют данные полученные по изучению ультразвуковой коммуникации в период грудного вскармливания у нокаутных мышей по CD157. Эти животные демонстрировали уменьшение спектра и продолжительности ультразвуковой вокализации по сравнению с контролем, которые временно восстанавливались внутрибрюшинной инъекцией окситоцина. Интересно, что у нокаутных мышей обнаружена отрицательная взаимосвязь между числом испускаемых ультразвуков и количеством окситоцина в плазме крови в первые 10 дней постнатального развития, в отличие от контрольной группы. Учитывая вышеизложенные данные о взаимосвязи между уровнем содержания окситоцина

в плазме крови и развитием ультразвуковой вокализации, можно согласиться с мнением автора, что предложенная модель может быть использована для изучения аутизма на животных. В литературе имеются данные о том, что попытки коррекции социального поведения детей с аутизмом с помощью окситоцина демонстрируют индивидуальные реакции, зависящие от исходного уровня содержания окситоцина в плазме крови ребенка. Поэтому, данная часть исследования автора безусловно является очень перспективным новым направлением изучения расстройств аутистического спектра. Большая часть работы посвящена изучению молекулярных механизмов реализации эффектов окситоцина на поведенческие реакции. Выявлен каскад реакций, инициируемый окситоцином и направленный на высвобождение внутриклеточного кальция, при участии цАДФ-рибозы и каналов TRPM2. В этом случае цАДФ-рибоза, продуцируемая в клетках нейрональной природы за счет каталитической активности CD157 и/или CD38 действует как вторичный мессенджер. Эти данные позволяют идентифицировать новые молекулы-мишени для фармакологической коррекции процессов секреции окситоцина и нарушенных форм социального поведения при заболеваниях центральной системы различного генеза, что может иметь большое практическое значение.

Сделанные выводы соответствуют полученным результатам, которые полностью представлены в опубликованных работах в отечественных и международных научных журналах.

Подводя итог всему вышесказанному можно заключить, что диссертационное исследование Лопатиной Ольги Леонидовны полностью соответствует требованиям ВАК РФ, предъявляемым к докторским диссертациям на звание доктора биологических наук по специальности 03.03.01 – физиология, а сам автор достоин присуждения искомой степени.

Ведущий научный сотрудник

Кафедры физиологии человека и животных
Биологического ф-та МГУ им.М.В.Ломоносова
д.б.н., профессор


Медведева Н.А.

моб. тел. +7(903)610-7206

эл. почта namedved@gmail.com

адрес.121059, Москва, Бережковская наб.14, кв.32

