

## ОТЗЫВ

на диссертацию Алана Валерьевича Калугева «Биологические основы моделирования процессов ЦНС и заболеваний мозга человека с использованием зебрданио (*zebrafish, Danio rerio*)», представленную на соискание ученой степени доктора биологических наук Санкт-Петербургского государственного университета по специальности 03.03.01 – физиология.

Диссертационная работа соискателя Калугева Алана Валерьевича посвящена весьма актуальной проблеме современной нейробиологии и трансляционной медицины. Распространенность заболеваний ЦНС в современном мире ставит перед исследователями ряд задач не только теоретического, но и практического плана. Выяснение биологических основ процессов ЦНС, роли эндокринных, нейрохимических и генетических факторов при формировании патологических состояний нервной системы – одна из таких задач. Ведущим фактором формирования данных состояний является стресс острый либо хронический, вызывающий нейрохимические и нейроэндокринные дисфункции.

Моделирование заболеваний ЦНС традиционно проводится на грызунах, однако в своей работе автор фокусируется на использовании альтернативного модельного организма - зебрданио (*Danio rerio*), широко используемого во многих областях, включая биомедицину, генетику, биологию развития, молекулярную биологию. В диссертационной работе широко представлены экспериментальные данные о поведенческом, эндокринном и нейрохимическом ответе зебрданио на острый и хронический стресс, а также изучен обширный спектр нейротропных соединений. Автор также фокусирует свое внимание на действии широко используемых в клинической практике антидепрессантов. В результате детального анализа поведенческих и физиологических ответов организма зебрданио были получены и углублены знания об эволюционно консервативных механизмах стресса и связанных с ним патологических состояний.

В частности, было показано, что зебрданио, как и грызуны, аффективно реагируют на незнакомую обстановку и подобным образом адаптируются к ней. Разработанные в ходе работы тесты показали высокую эффективность для моделирования острого стресса, а зебрданио зарекомендовала себя как перспективный модельный организм, демонстрируя схожие с грызунами и человеком эффекты при исследовании анксиогенных и анксиолитических препаратов. Спектр исследованных веществ включает в себя применяемые в клинической практике антидепрессанты, конвульсанты, ноотропы, а также различные классы психотропных веществ и наркотических средств. Автором была показана чувствительность изучаемого модельного организма к синдрому отмены, в том числе этанола, морфина и диазепамы, а так же способность зебрданио к обучению. Предложенная в работе модель хронического стресса является принципиально новой, а обнаруженные в ходе анализа поведенческие, нейроэндокринные и геномные отклонения успешно корректируются введением антидепрессантов, что свидетельствует о релевантности модели. Описанная А.В. Калугевым модель судорожных расстройств также представляет собой адекватное воспроизведение данного спектра заболеваний, характеризующихся у зебрданио повышением уровня тревожности и экспрессии генов.

Таким образом, установлено, что зебраданио является высокоэффективным модельным организмом, чьи поведенческие, генетические, нейрохимические и эндокринные ответы на стрессорные воздействия могут быть использованы для моделирования и изучения патологий ЦНС человека, а также действия психоактивных веществ. Полученные результаты могут быть использованы в трансляционной медицине, при разработке лекарственных препаратов и новых подходов к лечению заболеваний нервной системы.

Все эти перечисленные оригинальные наблюдения, а также экспериментальные данные, полученные автором представленной работы, существенно дополняют багаж знаний о природе психических расстройств.

Диссертация содержит солидное количество экспериментальных данных и новой информации о функционировании мозга организма эволюционно более древнего, чем человек, что, несомненно, представляет огромный фундаментальный интерес и имеет широкое практическое применение. Результаты диссертации могут найти применение в трансляционной медицине и фундаментальной биологии. Работа написана хорошим научным языком и в достаточной мере проиллюстрирована, а ее результаты были опубликованы во многих публикациях международного уровня, а также – дополнительно - в виде 3 монографий. Рецензируемое диссертационное исследование представляет собой самостоятельную законченную научно-квалификационную работу, обладающую несомненной актуальностью, новизной, практической и теоретической значимостью. Диссертантом проделана огромная работа по изучению, описанию и детализации основных поведенческих паттернов зебраданио.

На основании вышеизложенного считаю, что представленная Калугевым Аланом Валерьевичем диссертационная работа «Биологические основы моделирования процессов ЦНС и заболеваний мозга человека с использованием зебраданио (zebrafish, *Danio rerio*)» соответствует основным требованиям, установленным Приказом от 1.09.2016 № 6821/1 «О порядке присуждения ученых степеней в Санкт-Петербургском государственном университете», а диссертант Калугев Алан Валерьевич, несомненно, и в полной мере заслуживает присуждения искомой степени доктора биологических наук по специальности 03.03.01- физиология.

Виктор Матвеевич Клименко  
Заведующий Физиологическим отделом им. И.П. Павлова  
ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины»  
Профессор, доктор медицинских наук

«18» мая 2020 г.



В.М. Клименко

197376, Санкт-Петербург, ул. Академического образцового завода им. И.П. Павлова, 12  
Тел.: 8(812) 234 99 37, факс: 8(812) 234 09 26  
e-mail: klimenko\_victor@mail.ru

Подпись *Клименко*  
Удостоверяется:  
Специалист по кадрам ФГБНУ «ИЭМ»



*Клименко В.М.*