

ОТЗЫВ

Председателя диссертационного совета, профессора СПбГУ, д.б.н. Маркова А.Г. на диссертацию КАЛУЕВА Алана Валерьевича на тему «**Биологические основы моделирования процессов ЦНС и заболеваний мозга человека с использованием зебраданио (zebrafish, *Danio rerio*)**» представленную на соискание степени доктора биологических наук по специальности 03.03.01 — физиология

Диссертация А.В. Калуева является обобщением его многолетней работы по изучению нейробиологических и поведенческих особенностей зебраданио (zebrafish), в контексте моделирования расстройств поведения и изучения эффектов психоактивных веществ. Несмотря на то, что зебраданио на данный момент стремительно набирают популярность как модельный организм в нейробиологии, следует отметить, что, в начале исследований А.В. Калуева, этот организм в нейробиологическом контексте почти не использовался и именно результаты его исследований послужили одним из толчков для развития данной области. В особенности, его работы повлияли на русских исследователей. Так, благодаря его работам, использование зебраданио в качестве модельного объекта в нейробиологии сейчас активно проводится в Санкт-Петербурге, Москве, Екатеринбурге и Новосибирске.

Основой для написания диссертации послужили трансляционные исследования, моделирующие различные патологии эмоционального спектра и исследования изучающие функции широко известных психоактивных веществ на поведение зебраданио. Данный материал был собран Калуевым А.В. в результате кропотливой работы в последние 12-15 лет, с использованием разнообразных методик, включая молекулярные, поведенческие и физиологические методы. Результатом данной работы можно считать успешную адаптацию множества моделей различных стрессорных расстройств человека, включая модели острого стрессорного воздействия, хронического стрессорного воздействия, моделей вызывающих депрессоподобное поведение, которые на данный момент активно изучаются как самим автором, так и другими исследователями, а также кропотливое описание физиологических эффектов основных классов психоактивных веществ, что позволяет верно фенотипировать и дифференцировать поведение зебраданио в различных контекстах, что крайне полезно в контексте высокопроизводительного поиска лекарственных веществ.

Рукопись состоит из введения, одной главы посвященной общей методологии исследований на зебраданио, шести тематических глав, представляющих собой

сгруппированные в единую нить повествования наборы экспериментов, и заключения. В разделе введение кратко изложены представления об использовании зебраданио в нейробиологических исследованиях. Рассмотрены преимущества работы с данным организмом, физиологические особенности зебраданио в контексте гомологии с человеком, текущее состояние области моделирования нейробиологических расстройств на зебраданио.

В Главе 1 сгруппированы основные методы исследований, повторяющиеся между главами, включая поведенческие, биохимические, морфологические и статистические методы. Методы в данной главе представлены в компактной форме, но с обилием ссылок на литературу с подробным разбором данных методик, что позволяет изложить материал компактно. В Главе 2 рассмотрены разработанные методы моделирования острого стресса у зебраданио. Представлено несколько тестов, изучена специфика поведенческих отличий разных линий рыб в данных тестах, влияние внешних факторов на поведение, изучена реакция домашней базы, пространственно-временные стратегии поведения в данных тестах и фармакологическое моделирование острого стрессорного ответа при помощи феромона тревоги.

В Главе 3 диссертации представлены результаты поведенческого, молекулярного и биохимического анализа эффектов модели длительного непредсказуемого хронического стресса у зебраданио, призванной увеличить воспроизводимость, а также выраженности аффективной патологии на данной модели. В Главе 4 кратко представлены результаты исследований противосудорожных препаратов на поведение зебраданио – кофеина, пентилентетразола и пикротоксина. В Главе 5 рассмотрены эффекты стресса и ноотропного препарата пирацетама на эффективность запоминания рыбой пространственных и визуальных стимулов, при помощи пищевого подкрепления.

В главе 6 сгруппированы работы, связанные с острыми и хроническими эффектами высоких доз антидепрессантов на поведение зебраданио, в том числе эффекты схожие с серотониновым синдромом, а также успешная трансляция резерпиновой модели депрессии на зебраданио. Наконец, в самой крупной Главе 7, Калуев А.В. объединил исследования, посвященные широкому спектру классических психоактивных препаратов. Заключение организовано в форме тезисного суммирования полученных результатов по каждому разделу. Результаты работы представлены кратко и лаконично, все утверждения, представленные в заключении, являются обоснованными и подтверждаются приведенным в диссертации материалом.

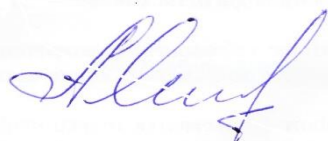
В работе проведен широкий анализ и трансляция ключевых фенотипов человека и грызунов на зебраданио. Подтверждена эффективность зебраданио для воспроизведения различных нейробиологических феноменов, так, представлены попытки воспроизвести характерные признаки аффективных расстройств, а также патологические состояния, индуцированные фармакологическими воздействиями. В тоже время, хотелось бы задать автору несколько дискуссионный вопрос - каков потенциал «обратной» трансляции данных, полученных в результате исследований на зебраданио, на грызунов и человека? То есть, какова возможность использования полученных результатов для поиска новых методов лечения расстройств? Высказанный вопрос, однако, не снижает степени значимости диссертационной работы, которая сама по себе является законченным исследованием, а скорее ставит вопрос о дальнейшем будущем работы в данной области.

Таким образом, диссертация КАЛУЕВА Алана Валерьевича на тему **«Биологические основы моделирования процессов ЦНС и заболеваний мозга человека с использованием зебраданио (zebrafish, Danio rerio)»**, соответствует основным требованиям, установленным Приказом от 01.09.2016 № 6821/1 «О порядке присуждения ученых степеней в Санкт-Петербургском государственном университете», соискатель КАЛУЕВ Алан Валерьевич заслуживает присуждения ученой степени доктора биологических наук по специальности 03.03.01 — физиология. Пункт 11 указанного Порядка диссертантом не нарушен.

Председатель диссертационного совета

Заведующий кафедрой общей физиологии СПбГУ

доктор биологических наук, профессор



А.Г. Марков

07 декабря 2020 года