

Отзыв

члена диссертационного совета на диссертацию Калуева Алана Валерьевича на тему: «Биологические основы моделирования процессов ЦНС и заболеваний мозга человека с использованием зебрданио (*zebrafish, Danio rerio*)», представленную на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности 03.03.01. – физиология.

Тема диссертационной работы Калуева А.В. – «Биологические основы моделирования процессов ЦНС и заболеваний мозга человека с использованием зебрданио (*zebrafish, Danio rerio*)» точно отображает остро стоящие проблемы в современной науке. Действительно, исследование заболеваний мозга совершенно справедливо можно отнести к числу наиболее трудных областей с точки зрения методов анализа и интерпретации. Традиционно для этих целей всегда использовались крысы, мыши и иные млекопитающие, анализ которых позволяет с большей точностью транслировать полученные данные на человека. Однако на сегодняшний день все большую популярность в нейробиологии и биопсихиатрии набирают костные рыбы зебрданио, в том числе благодаря исследованиям Калуева А.В., часть которых отображено в данной работе.

Диссертация состоит из нескольких частей. Во введении автор умело раскрывает основную проблематику выбранной темы, описывает основные преимущества использования зебрданио для исследований работы мозга, как наиболее эффективные и удобные животные модели. Особого внимания здесь заслуживает высокая гомология данных животных с человеком: наличия большого числа схожих генов и ортологов, а также основных нейромедиаторных систем. Автор детально раскрывает методы тестирования поведения, основным из которых является тест незнакомого аквариума, где анализируются выходы на верхнюю поверхность, характер движения и т.д. Благодаря данному тесту можно наиболее точно определить уровень тревожности у рыб. Далее автор подкрепляет полученные данные анализом основных биомаркеров, связанных с тревожностью и стрессом (кортизол, BDNF, ИЛ-1 β , и т.д.).

В последующих главах данной работы представлены основные результаты исследования. Так, на зебраданио были выявлены анксиолитическое действие таких препаратов как этанол, флуоксетин, морфин, амитриптилин, МДМА, никотин, ЛСД, кетамин, норибогаин, мескалин и кинуреновая кислота, а также протестированы анксиогенные препараты кофеин, пентилентетразол, RDX, резерпин и д-амфетамин, что еще раз доказывает адекватность используемой модели.

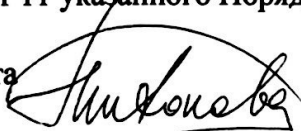
Отдельного внимания заслуживает моделирование автором острого и хронического стресса. Помимо того, что были продемонстрированы серьезные различия между группами рыб, подвергнувшихся воздействию стрессоров и контроля, показана эффективность антидепрессивного препарата флуоксетина в нормализации состояния у рыб данио. Способность рыб, подвергнутых стрессу, реагировать на лечение открывает большие перспективы для использования зебраданио в доклинических исследованиях. Более того показаны различия в поведении в тесте незнакомого аквариума для рыб различных генетических линий – дикого типа, альбино, leopard и long-fin зебраданио. Данные результаты помогут раскрыть генетические и эволюционные механизмы развития тревожности, стресса, патологических состояний ЦНС.

В заключении соискатель сделал основные выводы по настоящему исследованию, сделав акцент на эффективности зебраданио в качестве модели в нейробиологии. Автор делает акцент на высокоомологичность данных модельных животных с человеком, и раскрывает основные особенности их использования. Резюмируя вышесказанное, считаю, что Калув А.В. провел крайне актуальное и значимое, законченное научное исследование, которое является важным с точки зрения понимания механизмов развития заболеваний в ЦНС, и непременно станет важной теоретической и методологической базой для будущих исследований в этой области. Результаты диссертационной работы внедрены в учебную практику в России, в том числе в Санкт-Петербурге (Центр им. Алмазова МЗ РФ), Екатеринбурге (УРФУ) и Новосибирске (НГУ). На работы автора по теме диссертации имеется более 3000 цитирований в международных базах данных Scopus и Web of Science. Работы выполнены на мировом методическом уровне, а соискателя без преувеличения можно считать лидером и одним из главных экспертов в данной области нейронауки.

Замечания и вопросы. В диссертации соискатель осветил большой объем оригинальных экспериментальных результатов, однако анализ полученных данных и обсуждение в отношении других релевантных исследований представлены скупо. Хотелось бы увидеть обобщающее обсуждение и схемы, подводящие итоги проделанной работы. В частности, возникает вопрос о соответствии предлагаемой модели на рыбах общепринятым критериям модели депрессивного расстройства, разработанным для моделей на лабораторных грызунах (Willner, 1990; Belzung and Lemoine, 2011). Применимы ли эти подходы для рыб или требуется уточнение/разработка отдельных критериев с учетом видовой специфики? Из мелких замечаний стоит отметить низкое разрешение ряда рисунков (в частности, 1-3), на которых невозможно прочитать ряд обозначений, а также опечатки (например, рисунок 51 обозначен как 48). Однако высказанные замечания и вопросы носят дискуссионный характер и не снижают ценности исследования.

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 присуждение ученой степени доктора биологических наук по специальности 03.03.01. – физиология. Пункт 11 указанного Порядка диссертантом не нарушен.

Член диссертационного совета
Доктор биологических наук
Зав. лабораторией экспериментальных моделей
нейродегенеративных процессов, гл. научный сотрудник
ФГБНУ «Научно-исследовательский институт физиологии и
фундаментальной медицины»
Новосибирск, Россия



Тихонова Мария Александровна

Место работы: Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт физиологии и фундаментальной медицины» (НИИФФМ)
Почтовый адрес: 630117, Россия, Новосибирск, ул. Тимакова, 4
Тел.: +7-913-919-8412
Эл. почта: tikhonovama@physiol.ru

Дата: 14.09.2020.



Подпись
Начальник ОК

М.А. Тихонова
Засеяно
[Signature]