

ОТЗЫВ

члена диссертационного совета на диссертацию Демина Константина Андреевича на тему: «Нейробиологические основы стресс-индуцированного аффективного патогенеза у *Danio rerio* и его трансляционная взаимосвязь с аффективным патогенезом крыс и человека», представленную на соискание ученой степени кандидата биологических наук по научной специальности 1.5.24. Нейробиология

Актуальность темы выполненной диссертационной работы

Рецензируемая диссертация посвящена изучению стресс-индуцированного аффективного патогенеза у *Danio rerio*, а также проведению трансляционного анализа паттернов экспрессии генов мозга у человека, крыс и рыб *Danio rerio* при аффективном патогенезе. Актуальность данного исследования сложно переоценить, так как несмотря на впечатляющие достижения в нейробиологии, фармакологии, неврологии и психиатрии, для аффективных расстройств, обусловленных стрессом, а также других типов аффективных расстройств у человека до сих пор относительно малоэффективных методов лечения. Поэтому полученные новые данные о молекулярных механизмах изменений при аффективных расстройствах, а также внедрение трансляционного подхода являются фундаментальной основой для понимания патогенеза аффективных расстройств и эффективного поиска, тестирования и ввода в клиническую практику новых антидепрессантов.

Степень обоснованности и достоверности научных результатов.

Выносимые на защиту положения и выводы базируются на анализе совокупности полученных результатов, лаконично сформулированы, конкретны. Они весомы, обоснованы собственными в ряде случаев уникальными материалами, полученными с помощью комплекса современных нейробиологических, молекулярно-биологических, фармакологических, поведенческих и нейрохимических методов исследований при использовании оригинальных моделей стрессовых расстройств у *Danio rerio*. Обоснованность и достоверность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации обеспечена профессиональным анализом литературы, умением формулировать цели и задачи исследований, мультидисциплинарным подходом с использованием комплекса взаимодополняющих современных методов исследований, а также адекватной статистической обработкой данных.

Результаты и основные положения были апробированы на нескольких международных симпозиумах и конференциях – 26, 27 и 28-й Международной мультидисциплинарной конференции «Стресс и поведение» (Санкт-Петербург, май 2019-2021 гг.), 3-й и 5-й Ежегодной конференции Института трансляционной биомедицины СПбГУ (ИТБМ СПбГУ) «Актуальные проблемы трансляционной биомедицины» (Санкт-Петербург, июнь 2017 г. и июль 2019 г.), 11-й Международной региональной (Северная Америка) конференции «Стресс и поведение» (Майами, США, июль 2017 г.), 15-й Международной региональной (Азия) конференции «Стресс и поведение» (Ямагучи, Япония, сентябрь 2018 г.), Всероссийской молодежной конференции с международным участием «Алмазовские чтения – 2018» (Санкт-Петербург, май 2018 г.). Результаты диссертации прошли квалифицированную внешнюю экспертизу и были опубликованы 11 статьях в международных журналах, таких как Scientific Reports, Neurotoxicol Teratol., Journal of

Neuroscience Methods, Expert opinion on drug discovery и других. Публикации в таких профессиональных журналах свидетельствуют о научной новизне и значимости полученных результатов.

В целом, полученные автором диссертации собственные данные являются убедительными, приоритетными, носят фундаментальный характер, расширяют современные представления о механизмах развития аффективных расстройств, выявляют новые перспективные молекулярные мишени для воздействия на аффективныерасстройства.

Научная новизна, теоретическое и научно-практическое значение диссертационного исследования.

Автором работы выполнена большая серия исследований с использованием современных методов нейробиологии, разработан новый тест для определения поведения «отчаяния» у *Danio rerio*, названного тестом иммобилизации хвоста *Danio rerio*. Изучены нейрохимические изменения, возникающие в мозге *Danio rerio* в ответ на тестирование, а также механизмы, ответственные за увеличение или уменьшение активности в тесте во временной динамике. Существенная часть работы посвящена изучению транскриптомных изменений в патогенезе аффективного расстройства и трансляции этих данных в целях выявления эволюционно-консервативных черт патогенеза у позвоночных животных (рыба, крыса, человек).

В целом, полученные автором диссертации собственные данные являются убедительными, приоритетными, носят фундаментальный характер, расширяют современные представления о патогенезе аффективных расстройств и межвидовых паттернов экспрессии генов мозга при аффективном патогенезе у человека, крыс и *Danio rerio*.

Оценка объема, структуры и содержания работы.

Диссертационная работа изложена на русском и английском языках (398 страниц машинописного текста) и состоит из введения, трех глав, заключения, выводов и списка литературы, включающего 482 наименований, и приложения.

Во введении дается краткий литературный обзор по проблеме, рассматривается явление хронического стресса как модель аффективных патологий, нейрохимические и поведенческие аспекты хронического стресса, его влияние на транскриптом. Также рассматривается использование рыб *Danio rerio* в нейробиологических, генетических, фармакологических и других трансляционных биомедицинских исследованиях. Во введении также содержится постановка цели и задач исследования, формулируются положения диссертации, дается общий план диссертации. Хотя основные теоретические моменты, необходимые для понимания работы, рассматриваются во введении, следует отметить, что более обстоятельный литературный обзор с необходимыми иллюстрациями был бы полезен для читателя.

В качестве замечания отмечу, что стиль изложения во введении и в остальных главах диссертации часто не оптимален: используются термины и грамматические конструкции, которые нетипичны для русского языка. Кроме того, автор часто злоупотребляет

избыточным цитированием, когда после достаточно общей фразы следует серия из 3–7 ссылок на литературные источники.

Основная часть диссертации состоит из трех глав, написанных по единому плану и включающих 3 раздела: (1) Методы, животные и оборудование; (2) Результаты; (3) Обсуждение. Такое оформление диссертации не совсем привычно, зато позволяет автору сконцентрироваться в каждой из глав на решении одной или двух задач, сформулированных во введении. На взгляд рецензента, это хороший вариант изложения, однако в этом случае небольшое теоретическое введение к каждой главе позволило бы автору лучше показать связь между разными задачами, подчеркнуть научную новизну поставленных задач. С другой стороны, некоторые части описания методов избыточно дублируются в разных главах (например, стр. 19 и 45).

Сами результаты очень хорошо документированы, грамотно обработаны, статистически проанализированы и четко изложены. Представленные рисунки и схемы отлично иллюстрируют основные экспериментальные данные. Автор кратко комментирует результаты по ходу описания материала, что позволяет отследить всю логику проведенного исследования, а в конце каждой главы дается довольно подробное обсуждение в широком контексте, что позволяет оценить значение полученных результатов для нейробиологии в целом. Экспериментальная работа выполнена в полном соответствии с поставленными задачами и никаких принципиальных возражений не вызывает.

В заключении кратко приводятся основные этапы и результаты исследовательской работы, а также анализируется трансляционная и прикладная значимость полученных результатов.

Выводы диссертационного исследования логически вытекают из изложенных результатов, соответствуют поставленным в работе цели и задачам.

Вопросы и замечания:

При знакомстве с диссертацией возникло несколько вопросов и замечаний, которые хотел бы предложить для обсуждения.

- 1) Глава 1. Феромон тревоги у рыб. Известно ли, какие конкретно химические соединения определяются под термином «феромон тревоги»? Насколько стандартизированным является данный подход, всегда ли выделяется сходное количество «феромона», можно ли оценить количество этого «феромона»?
- 2) Глава 1. Рис. 3. Почему использовался именно такой набор концентраций (2, 10, 15 мг/кг и т.п.)? Обычно для выявления концентрационной зависимости выбирают значения, различающиеся в n -раз (используется логарифмическая шкала). Не является ли это причиной того, что явной концентрационной зависимости при действии антидепрессантов не было выявлено?
- 3) Рекомендация по оформлению столбчатых диаграмм. Для более наглядного представления разброса индивидуальных значений желательно приводить их в виде точек поверх столбцов при малом числе данных, либо использовать «скрипичные» диаграммы при использовании больших выборок.

- 4) Глава 2. Были ли изменения в экспрессии генов в мозге рыб, связанных с медиаторными и нейромодулирующими системами (рецепторы, транспортеры и т.п.)
- 5) Глава 3. Почему в работе используются образцы мозга людей с большим депрессивным расстройством? Почему не с ПТСР? Можно ли ожидать, что использование мозга людей с другими аффективными расстройствами дало бы другие результаты?
- 6) Глава 3. Насколько оправданно сравнение целого мозга рыб и области гиппокампа у крыс и человека? Будут ли различия в транскриптомах, если сравнивать гиппокамп и мозжечок у человека?

В целом, следует отметить высокий методический и научный уровень представленной диссертации, большой объем проведенных исследований и научную значимость полученных результатов. Считаю, что диссертация Демина Константина Андреевича на тему: «Нейробиологические основы стресс-индуцированного аффективного патогенеза у *Danio rerio* и его трансляционная взаимосвязь с аффективным патогенезом крыс и человека» соответствует основным требованиям, установленным Приказом от 19.11.2021 № 11181/1 «О порядке присуждения ученых степеней в Санкт-Петербургском государственном университете», соискатель Демин Константин Андреевич заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по научной специальности 1.5.24. Нейробиология. Нарушения пунктов 9 и 11 указанного Порядка в диссертации не обнаружены.

Член диссертационного совета

главный научный сотрудник лаборатории молекулярных механизмов нейронных взаимодействий
Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова Российской академии наук,

доктор биологических наук

10.06.2022

Зайцев Алексей Васильевич

Получено А.В. Зайцевым удостоено в печать
14.06.2022
ИЭФБ РАН
Дроб. мб.