

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора биологических наук Пчелиной Софьи Николаевны на диссертационную работу Давыдовой Юлии Дмитриевны «Генетические и эпигенетические факторы развития агрессивного и депрессивного поведения человека», представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.7. Генетика (биологические науки)

Актуальность темы исследования

Диссертационная работа Давыдовой Ю.Д. выполнена в лаборатории молекулярной генетики человека Института биохимии и генетики – обособленного структурного подразделения Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук и посвящена изучению молекулярно-генетических маркеров риска развития агрессивного и депрессивного поведения у психически здоровых индивидов.

Проведённая диссертантом работа представляет значительный научный интерес, поскольку данные психосоциальные явления занимают одну из важнейших позиций в ряду причин нетрудоспособности и смертности населения. Агрессивное поведение и депрессивные расстройства являются сложными гетерогенными признаками, развитие которых обусловлено как наследственной предрасположенностью, так и воздействием окружающей среды и образом жизни. Однако, несмотря на широкую представленность как российских, так и зарубежных исследований по данной проблематике в современной научной литературе, вопросы, касающиеся природы индивидуальных вариаций в уровне агрессивности и депрессивности индивидов, остаются не до конца изученными. По этой причине, изучение механизмов их развития, а также поиск и идентификация новых факторов (генетических, эпигенетических, социально-демографических) риска являются актуальной научной задачей современной поведенческой генетики.

Научная новизна исследования

Диссертационная работа Давыдовой Ю.Д. представляет собой комплексное изучение ряда генетических, эпигенетических и средовых факторов и их вовлеченности в регуляцию уровня агрессивности и депрессивности у психически здоровых индивидов различной этнической принадлежности. В исследовании рассмотрена роль как генов-кандидатов, так и ряда биологических маркеров в периферической крови, а именно

относительной длины теломерных повторов и числа копий митохондриальной ДНК, дифференциального уровня метилирования генов *OXT*, *TNF*, *IL18* и *AVPR1A* с учётом социально-демографических факторов, а также расчет показателей полигенного риска для уровней агрессивности и депрессивности. Выявлены как этно- и гендер-специфичные ассоциации локусов генов-кандидатов, так и ассоциации, обусловленные модулирующим эффектом ряда особенностей детско-родительских взаимоотношений, а также различия в паттерне метилирования генов *OXT* и *AVPR1A* у индивидов с высоким уровнем депрессивности.

Теоретическая и научно-практическая значимость исследования

Результаты диссертационного исследования Давыдовой Ю.Д. представляют научный интерес для более детального понимания природы агрессивности и депрессивности у психически здоровых индивидов. Хочется отметить, что исследование выполнено с использованием современных биоинформатических подходов. Вклад в количественные признаки (уровень депрессивности и агрессивности у психически здоровых индивидов) наследственной составляющей с учетом социально-демографических факторов оценен с использованием линейного регрессионного анализа. Хочется отметить, что построено 4 оригинальных математических моделей в которых зависимая переменная была количественной (уровень депрессивности и агрессивности), а в качестве независимых рассматривался ряд различных, значения полигенной шкалы риска, пол, возраст уровень материнской/отцовской опеки, жестокое обращение в детстве и т.д. Были предложены модели, объясняющие до 25,81% вариации в уровне депрессивности и 23,10% - уровня агрессивности. Сконструированные модели полигенного риска развития агрессивности и депрессивности, включающие генетические и средовые факторы, могут лечь в основу создания тест-систем по выявлению, коррекции и предупреждению развития агрессивных и депрессивных проявлений в человеческом обществе.

Обоснованность и достоверность результатов исследования

Диссертационная работа Давыдовой Ю.Д. проведена на достаточно высоком методическом уровне. Высокая степень достоверности и обоснованности выводов, а также основных результатов диссертационной работы обусловлена внушительным объёмом исследуемой выборки – 1065 психически здоровых индивидов различной этнической принадлежности, применением современных методов психологического,

молекулярно-генетического исследования и статистического анализа, что полностью соответствует поставленной цели и задачам исследования.

Структура и содержание диссертационной работы

Диссертационная работа Давыдовой Ю.Д. изложена на 286 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов и обсуждения, заключения, выводов, списка литературы, а также приложений. Перечень используемой литературы включает 319 источников (в том числе 45 отечественных и 274 зарубежных), из которых более 140 источников опубликованы за последние 5 лет. Иллюстративный материал содержит 57 рисунков, 57 таблиц и 3 приложения.

Во введении автором обозначена актуальность, научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы. Сформулированные автором задачи исследования адекватны и соответствуют поставленной цели.

Обзор литературы составлен логично и широко освещает состояние изучаемой проблемы: современные представления о молекулярно-генетических, нейробиологических и средовых основах развития агрессивного и депрессивного поведения. Автором проанализирован большой объем работ отечественных и зарубежных авторов по теме диссертации.

В главе «Материалы и методы исследования» подробно описаны все экспериментальные методы исследования. Следует отметить разнообразие и обилие использованных в данной работе методов исследования: последовательная фенольно-хлороформная экстракция ДНК, полимеразная цепная реакция синтеза ДНК, электрофорез ДНК, метод дискриминации аллелей TaqMan, метод конкурентной аллель-специфичной ПЦР KASP, количественная и метил-чувствительная ПЦР, секвенирование ДНК по Сэнгеру. Подробно описаны методы статистической обработки, осуществленные с применением современных и адекватных программ.

В главе «Результаты и обсуждение» приводится подробное описание результатов, полученных по каждому направлению исследования. Первое направление исследования посвящено описанию результатов анализа ассоциаций социально-демографических параметров с индивидуальными вариациями уровня агрессивности и депрессивности. Второе направление демонстрирует полученные результаты анализа ассоциаций полиморфных локусов генов-кандидатов моноаминергических, гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой и воспалительной систем, а также генов, вовлеченных в регуляцию длины хромосомных теломер и идентифицированных в результате полногеномных исследований, микроРНК и мишеней с сайтами связывания микроРНК. Особый интерес представляет включение в ряд данных

потенциально могущих быть биомаркерами развития депрессивного и агрессивного поведения длины теломер и количества копий митохондриальной ДНК как изменение которых рассматривается как потенциальный маркер стрессового воздействия на организм человека. Хотя не было выявлено ассоциации между числом копий мтДНК, длиной теломер и вариацией уровня агрессивности и депрессивности, был сделан ряд интересных наблюдений. Например, о снижении длины теломер у лиц, воспитывавшихся в городской среде по сравнению с лицами из сельской местности. И влияние такого фактора как «жестокое обращение в детстве» на относительное количество числа копий митохондриальной ДНК в периферической крови, что находится в согласии с опубликованными ранее данными.

Проведенная оценка вклада генетической составляющей на основе предложенной полигенной шкалы риска с учетом социально-демографических факторов безусловно является наиболее адекватным методом комплексной оценки факторов, влияющих на уровень агрессивности и депрессивности. Глава содержит полное обсуждение результатов с имеющимися данными. Таким образом, полученные результаты по ряду направлений представляют собой всестороннее изучение природы агрессивного и депрессивного поведения у психически здоровых индивидов.

В «Заключении» автор в краткой форме подводит итог всех исследований и резюмирует ключевые положения диссертационной работы.

Выводы диссертационного исследования четко сформулированы и соответствуют поставленным целям и задачам.

Автореферат отражает основные результаты выполненной диссертационной работы.

Сведения о полноте опубликованных научных результатов

Основные результаты диссертационной работы опубликованы в 54 печатных работах, в том числе в 17 статьях в журналах, рекомендованных ВАК. Промежуточные результаты доложены на региональных, всероссийских и международных конференциях, симпозиумах и съездах.

Общие вопросы и замечания по работе

Существенных недостатков в работе не обнаружено, однако имеются отдельные вопросы и замечания:

1. В работе применен современный подход, а именно линейный регрессионный анализ, в котором зависимая переменная была

количественной (уровень депрессивности и агрессивности), и включающий значения, полученные для полигенных шкал риска. В этой связи хочется отметить, что данный подход недостаточно подробно описан. Хотелось бы в обсуждении более подробно прочесть про различия использования шкал генетического риска для оценки риска развития конкретного фенотипа и для оценки вклада генетической составляющей в количественные переменные как в настоящем случае (степень депрессивности и агрессивности).

2. В разделе «Степень разработанности темы» не хватило данных об изменениях профиля метилирования при изменении поведения человека. Исходя из этого формулировка задачи 5 «Оценить уровень метилирования генов-кандидатов у индивидов с различиями в уровне агрессивности и депрессивности» кажется слишком общей. Вопрос – почему автор исследования не указал конкретные гены кандидаты при постановке данной задачи?
3. Существует вопрос по формулировке выносимого на защиту положения касающегося метилирования генов *OXT* и *AVPR1A*, которое сформулировано как «Повышенный риск манифестации депрессивности характерен для индивидов с более высоким уровнем метилирования промоторного региона гена *OXT*, а также с более низким уровнем метилирования первого экзона гена *AVPR1A*». Удачнее представляется формулировка о том, что Депрессивное поведение характеризуется более высоким уровнем метилирования промоторного региона гена *OXT*, а также с более низким уровнем метилирования первого экзона гена *AVPR1A*. Строго говоря метилирование – динамический процесс и проведенное исследование в конкретный момент времени не позволяет сделать вывод о направленности влияния: метилирования данных областей геном – причина развития или следствие развития депрессивного поведения. Хотелось бы узнать мнение автора на основании чего сделан вывод о причинно-следственных связях?
4. Предложена математическая модель, объясняющие до 25,81% вариации в уровне депрессивности и 23,10% - уровня агрессивности, учитывающая как значения шкалы полигенного риска так и вклад социоально-этнографических параметров. Вопрос – можно ли сделать вывод о том, какой процент в вариацию уровня депрессивности/агрессивности вносит генетическая составляющая, а какой иные анализируемые факторы?


Данные замечания в целом не противоречат положительной оценке работы и не снижают её научно-практической ценности.

Заключение

Диссертационная работа Давыдовой Юлии Дмитриевны «Генетические и эпигенетические факторы развития агрессивного и депрессивного поведения человека», представленная на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.7. Генетика (биологические науки), является законченной, самостоятельной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной задачи, имеющей важное значение для биологической науки в целом и генетики поведения в частности. Диссертационная работа соответствует требованиям п. 9-11,13-14, установленным «Положением о порядке присуждения ученых степеней», утвержденным постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09. 2013 г. № 842, а ее автор – Давыдова Юлия Дмитриевна заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.7. Генетика (биологические науки).

Официальный оппонент:

Руководитель отдела молекулярно-генетических и нанобиологических технологий НИЦ Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктор биологических наук (специальность 03.02.07 – генетика)


Пчелина Софья Николаевна
«31» марта 2022 года

Подпись Пчелиной С.Н. заверяю:

Ученый секретарь Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктор медицинских наук, профессор



Беженарь Виталий Федорович
«31» 03 2022 года

Согласна на сбор, обработку, хранение и передачу моих персональных данных при работе диссертационного совета 24.1.218.01 по диссертационной работе Давыдовой Юлии Дмитриевны «Генетические и эпигенетические факторы

развития агрессивного и депрессивного поведения человека», представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.7. Генетика (биологические науки).



Пчелина Софья Николаевна

Пчелина Софья Николаевна

Адрес места работы: 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8
НИЦ Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

Должность: руководитель отдела молекулярно-генетических и нанобиологических технологий

E-mail оппонента: sopchelina@hotmail.com

Тел.: +7 (812) 338-78-95

Сайт университета: <https://www.1spbgmu.ru>, e-mail: info@1spbgmu.ru.