

ОТЗЫВ

**официального оппонента доктора медицинских наук, профессора
Полоникова Алексея Валерьевича 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

На сегодняшний день расшифровка механизмов нормального и патологического поведения человека представляет собой одну из важнейших проблем современной нейробиологии и медицины. Агрессивное поведение и депрессивные расстройства характеризуются значительным уровнем социальной дезадаптации и оказывают негативное влияние на все сферы деятельности человека, в связи с чем, изучение роли генетических факторов в их детерминации представляется особенно актуальным для снижения бремени психологического неблагополучия в обществе.

В понимании природы агрессивного и депрессивного поведения по-прежнему остаётся много открытых вопросов. Многочисленные литературные данные свидетельствуют в пользу того, что агрессивное поведение и депрессия представляют собой, с одной стороны мультифакториальные, с другой - генетически гетерогенные признаки, формирующиеся при комплексном взаимодействии генетических, эпигенетических и средовых факторов. Диссертационная работа Давыдовой Юлии Дмитриевны посвящена исследованию молекулярно-генетических основ формирования индивидуальных фенотипических различий в уровнях агрессивности и депрессивности с учетом социальных и демографических параметров. Исследование ориентировано на создание научного задела для разработки эффективной системы мониторинга, способов ранней диагностики и превентивных мероприятий такого рода нарушений психоэмоциональной сферы, что, несомненно, представляет значительный научный интерес.

Научная новизна исследования

В рамках диссертационного исследования Давыдовой Ю.Д. впервые проведено комплексное изучение ряда генетических, эпигенетических и средовых факторов и их вовлеченность в регуляцию уровня агрессивности и депрессивности у психически здоровых индивидов различной этнической принадлежности на основании анализа ассоциаций полиморфных локусов генов-кандидатов, относительной длины теломерных повторов, числа копий митохондриальной ДНК, дифференциального метилирования генов *OXT*, *TNF*, *IL18* и *AVPR1A* с уровнем агрессивности и депрессивности с учетом социально-демографических факторов. Всего проведен анализ ассоциаций 33 полиморфных локусов 23 генов с уровнем агрессивности и депрессивности. Диссертантом рассчитаны показатели полигенного риска для уровней агрессивности и депрессивности в популяциях Республики Башкортостан и Удмуртской Республики. Впервые установлены этно- и гендер-специфичные ассоциации полиморфных вариантов генов *SLC6A4*, *FKBP5*, *AVPR1B*, *FYN* и *IL18* с вариабельностью уровня агрессивности и/или депрессивности. Кроме того автором продемонстрирован модулирующий эффект ряда особенностей детско-родительских взаимоотношений на ассоциацию полиморфных вариантов 6 генов с уровнем агрессивности и/или депрессивности, а также выявлены различия в дифференциальном уровне метилирования промоторного региона гена *OXT* и первого экзона гена *AVPR1A*, которые ассоциированы с повышенным риском развития депрессивного фенотипа. Впервые сконструированы модели полигенного риска развития повышенной агрессивности и депрессивности, включающие информативные генетические и средовые факторы, у психически здоровых индивидов.

Теоретическая и научно-практическая значимость исследования

Результаты диссертационного исследования Давыдовой Ю.Д. представляют значительный интерес для понимания молекулярно-генетических механизмов и роли средовых факторов в формировании агрессивности и депрессивности у психически здоровых индивидов, что приближая нас к разработке диагностических панелей по оценке риска развития данных состояний, их коррекции и профилактики в рамках персонализированной медицины. Результаты диссертационного

исследования могут быть включены в учебные образовательные программы для студентов биологических, психологических, социологических и медицинских факультетов ВУЗов.

Обоснованность и достоверность результатов исследования

Достоверность результатов диссертационной работы определяется достаточным объёмом материала для исследования. В частности, в исследовании приняло участие 1065 психически здоровых индивидов различной этнической принадлежности в возрасте 18-25 лет, что свидетельствует о репрезентативности выборки. В работе использовались современные молекулярно-генетические методы, психологические, генетико-статистические и биоинформатические методы.

Структура и содержание диссертационной работы

Диссертационная работа написана на 286 страницах машинописного текста. Структура диссертации имеет стандартную структуру и включает введение, основную часть, заключение и выводы. Основная часть содержит такие главы, как «Обзор литературы», «Материалы и методы исследования», «Результаты и обсуждение». Список литературы включает 319 источников, из которых 45 опубликованы в российских журналах и 274 – в зарубежных; более 140 источников опубликованы за последние 5 лет. Иллюстративный материал содержит 57 рисунков и 57 таблиц. Работа дополнена приложениями и списком сокращений.

В разделе «Введение» диссертантом обозначена актуальность, научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы. В соответствии с поставленной целью автором четко сформулированы задачи исследования.

Глава «Обзор литературы» объёмом 42 страницы машинописного текста написана достаточно подробно, хорошим литературным языком и включает ряд разделов, содержащих сведения об агрессивном и депрессивном поведении, а также о генетических, нейробиологических и средовых факторах, вовлеченных в детерминацию агрессивного и депрессивного поведения. Представленная информация позволяет получить достаточно полное и всестороннее представление о современном состоянии

изучаемой проблемы и обосновывает необходимость проведения комплексного исследования, реализованного в рамках настоящей работы.

Глава «Материалы и методы исследования» включает характеристику исследуемой выборки, дизайн исследования, детальное описание лабораторных молекулярно-генетических методов исследования, а также обоснование и характеристику методов статистического и биоинформатического анализа, примененных на различных этапах работы.

В главе «Результаты и обсуждение» представлены результаты анализа ассоциаций полиморфных вариантов генов различных систем: моноаминергической (*SLC6A4*, *DRD4*), гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой (*AVPR1A*, *AVPR1B*, *OXTR*, *FKBP5*, *NR3C1*) и воспалительной (*IL1A*, *IL1B*, *IL18*, *TNF*, *CRP*, *P2RX7*). Также представлены результаты по анализу ассоциаций агрессивности и депрессивности с полиморфными вариантами генов, вовлеченных в регуляцию длины хромосомных теломер (*TERT*, *TERC*, *STN1*), локусов, идентифицированных в результате полногеномных ассоциативных исследований (*FYN*, *PCLO*), генов микроРНК (*MIR135A2*, *MIR124-1*) и других генов. Диссертантом установлено, что повышенный риск манифестации депрессивности характерен для индивидов с более высоким уровнем метилирования промоторного региона гена *OXT* (окситоцин-нейрофизина 1), а также с более низким уровнем метилирования первого экзона гена *AVPR1A* (рецептора вазопрессина V1a). В диссертационном исследовании также были проанализированы генно-средовые взаимодействия и рассчитаны показатели полигенного риска для уровней агрессивности и депрессивности в популяциях Республики Башкортостан и Удмуртской Республики. Полученные автором результаты подкреплены надежными статистическими оценками, что позволяет делать обоснованные выводы и положения.

В разделе «Заключение» автор обобщает полученные результаты и отмечает необходимость использования комплексного подхода при изучении сложных многофакторных признаков, к которым относятся агрессивность и депрессивность. Выводы диссертационного исследования четко сформулированы и соответствуют поставленным целям и задачам. Выполненное диссертационное исследование наглядно показало, что совместное изучение генетических, эпигенетических и средовых факторов, лежащих в основе развития агрессивного и депрессивного поведения,

способствует более глубокому пониманию природы данных психоземональных феноменов, а также идентификации новых генов, эффект действия которых проявляется исключительно в определенных условиях окружающей среды.

Автореферат полностью отражает основные результаты выполненной диссертационной работы.

Сведения о полноте опубликованных научных результатов

Основные результаты диссертационной работы опубликованы в печатных работах, в том числе 17 статей в журналах, рекомендованных ВАК, а также представлены на многочисленных российских и международных научно-практических мероприятиях.

Общие вопросы и замечания по работе

В процессе рецензирования диссертационной работы возникли некоторые вопросы и замечание к диссертанту:

1. Учитывая значимость влияния генетических факторов в детерминации уровня агрессивного и депрессивного поведения, которая была известна и до выполнения настоящего исследования, почему Вами в исследовании и в построении регрессионных моделей не был учтен такой важный фактор как наличие наследственной отягощенности по различным психическим заболеваниям (биполярное расстройство, психопатии, шизофрения, болезнь Альцгеймера, алкоголизм и наркомания)?

2. Какие критерии отбора Вы использовали при отборе локусов GWAS для включения в диссертационное исследование?

Замечание по интерпретации некоторых выявленных ассоциаций. К примеру, диссертант, пишет, что "...было обнаружено влияние таких факторов, как «место воспитания» и «возраст испытуемого» на относительную длину теломерных повторов" или "...Однако было обнаружено влияние таких факторов, как «жестокое обращение в детстве» и «возраст испытуемых» на относительное число копий митохондриальной ДНК". Ни о какой причинно-следственной взаимосвязи здесь не может идти речь. На основании выявленных ассоциаций мы не можем утверждать, что воспитание оказывает влияние на генетически детерминированные

структуры. В этом же контексте нельзя однозначно утверждать, что курение влияет на вариацию уровня агрессивности и депрессивности, так как сам факт курения может являться поведенческой особенностью лиц, например, с депрессивным поведением.

В целом диссертационная работа производит благоприятное впечатление, и высказанные вопросы не снижают общей научно-практической ценности работы и полученных результатов, которые могут иметь большое значение для медицинской генетики.

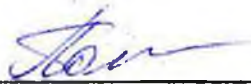
Заключение

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 и изучения генетики многофакторных признаков. В частности, получены новые сведения о молекулярно-генетических, эпигенетических и средовых факторах, лежащих в основе индивидуальных различий в уровне агрессивности и депрессивности. Полученные результаты предполагают новые подходы в оценке групп повышенного риска развития агрессивного и депрессивного поведения. "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 её автор – Давыдова Юлия Дмитриевна заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.7. Генетика (биологические науки).

Официальный оппонент:

Директор научно-исследовательского института генетической и молекулярной эпидемиологии, заведующий лабораторией статистической генетики и биоинформатики Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Курский

государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктор медицинских наук (специальность 03.00.15 – генетика), профессор



Полоников Алексей Валерьевич

«21» марта 2022 года

305041, Курская область, г. Курск, ул. К. Маркса, д.3


тел.: +7-4712-588147

E-mail: polonikovav@kursksmu.net

Согласен 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).

Подпись Полоникова А.В. заверяю

Подпись(и) заверяю
руководитель управления персоналом и кадровой работы
Федерального государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего образования
"Курский государственный медицинский
университет" Министерства здравоохранения
Российской Федерации



Федеральное государственное бюджетное образовательного учреждение высшего образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации 305041 г. Курск, ул. Карла Маркса, 3, Телефон: (4712) 58-81-32, E-mail: kurskmed@mail.ru.