



ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
**«БЕЛГОРОДСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»**
(Н И У « Б е л Г У »)

17.03.2022

№ 0-552

В диссертационный совет 24.1.218.01,
созданного на базе Федерального
государственного бюджетного научного
учреждения Уфимского федерального
исследовательского центра
Российской академии наук

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» (ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет») направляет отзыв ведущей организации 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).

Проректор по науке и
инновациям ФГАОУ ВО
«Белгородский
государственный
национальный
исследовательский
университет», к.физ.-мат.н.



/ Репников Николай Иванович /



ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
**«БЕЛГОРОДСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»**
(Н И У « Б е л Г У »)

17.03.2022

№ 0-552

УТВЕРЖДАЮ

Проректор по науке и инновациям
ФГАОУ ВО «Белгородский государственный
национальный исследовательский университет»,
к. физ.-мат. н. Н.И. Репников



03 2022 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

**о научно-практической значимости диссертационной работы
Давыдовой Юлии Дмитриевны на тему: «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)**

Диссертационная работа Давыдовой Юлии Дмитриевны 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.

Актуальность темы исследования

Проблема психического здоровья относится к числу актуальных как в теоретическом, так и в практическом плане. В узко биологическом смысле речь идет о физиологических и психологических адаптационных

возможностях индивида к воздействиям ряда социально-экономических и эпидемиологических факторов нестабильности в современном обществе, которые могут повлечь за собой рост числа расстройств психоэмоциональной сферы, в том числе агрессивных и депрессивных проявлений. Согласно принятым в научной литературе определениям, депрессия (депрессивное расстройство, ДР) рассматривается как психическое расстройство, сопровождаемое гипотимией, снижением когнитивного функционирования и двигательной активности, негативной оценкой себя и своего будущего, тогда как агрессивное поведение (АП) – как комплекс действий, направленных на причинение вреда или ущерба другому живому существу или объекту, не желающему подобного обращения. Оба явления характеризуются широкой распространённостью по всему миру и занимают одну из важнейших позиций в ряду причин нетрудоспособности и смертности населения.

Не вызывает сомнения, что АП и ДР являются многофакторными признаками, обусловленными сложным взаимодействием социальных, психологических и генетических факторов, однако данные о доли вклада генетических и средовых факторов в формирование АП и ДР противоречивы (30-81% для АП, 29-46% для ДР). Не исключается, что данные противоречия возникают по причине различных подходов к оценке АП и ДР в разных социальных, гендерных, этнических, возрастных или иных группах.

Несмотря на высокую социальную значимость, в понимании природы АП и ДР всё ещё остаётся множество открытых вопросов, что, несомненно, требует более детального, комплексного подхода к изучению данных поведенческих характеристик. Таким образом, диссертационная работа Давыдовой Ю.Д., посвященная исследованию молекулярно-генетической предрасположенности к формированию индивидуальных вариаций в уровнях агрессивности и депрессивности с учетом социально-демографических параметров, является актуальным и практически-значимым исследованием.

Научная новизна исследования

Научная новизна диссертационной работы Давыдовой Ю.Д. заключается в комплексности подхода, обуславливающего новое понимание вовлечённости генетических, эпигенетических и средовых факторов в вариации уровней агрессивности и депрессивности. Впервые установлены ассоциации полиморфных локусов генов *SLC6A4*, *FKBP5*, *AVPR1B*, *FYN* и *IL18* с вариациями уровня агрессивности и/или депрессивности у психически здоровых индивидов в зависимости от половой и этнической принадлежности, полиморфных локусов генов *SLC6A4*, *AVPR1A*, *AVPR1B*, *OXTR*, *P2RX7*, *MIR124-1* – с вариациями уровня агрессивности и/или

депрессивности с учётом модулирующего воздействия особенностей детско-родительских взаимоотношений в период воспитания. Установлено, что 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*. 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 имеют большую научно-практическую ценность для биологической науки и поведенческой генетики. Полученные данные предполагают новые направления в разработке подходов для оценки групп риска развития повышенной агрессивности и депрессивности, могут быть использованы психологами и социологами с целью психологического сопровождения, а также специалистами смежных областей, в том числе педагогами при чтении как спецкурсов на факультетах биологии, психологии, социологии, генетики и педагогики в ВУЗах, так и на курсах повышения квалификации.

Обоснованность и достоверность результатов исследования

Диссертационная работа Давыдовой Ю.Д. является комплексным исследованием молекулярно-генетических основ агрессивного и депрессивного поведения человека, выполненным на репрезентативной выборке с использованием различных методов психологического, молекулярно-генетического и статистического анализа, что полностью соответствует поставленной цели и задачам данной работы.

Структура и содержание диссертационной работы

Диссертационная работа Давыдовой Ю.Д. построена по традиционному плану и состоит из введения, 3 глав (обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты и обсуждение), заключения, выводов, списка литературы и приложений. Список литературы включает 319 работ зарубежных и отечественных авторов, из которых более 140 работ опубликованы за последние 5 лет. Работа изложена на 286 страницах машинописного текста, содержит 57 рисунков, 57 таблиц и 3 приложения.

Во «**Введении**» автор обосновывает актуальность выбранной темы, научную новизну, теоретическую и практическую значимость работы,

последовательно формулирует цель и задачи исследования, положения, которые выносятся на защиту и соответствуют теме диссертационной работы.

Глава «Обзор литературы» широко освещает достижения современной науки в области молекулярно-генетических, нейробиологических и психологических исследований агрессивного и депрессивного поведения, затрагивающих разные аспекты. Материал изложен ясно и структурированно.

В главе «Материалы и методы исследования» подробно дана характеристика анализируемой выборки, а также всем экспериментальным методам исследования. Работа проведена на современном оборудовании с помощью соответствующих цели и задачам методов и подходов молекулярно-генетического, психологического и статистического анализа.

Глава «Результаты и обсуждение» состоит из 13 разделов. В работе можно выделить 4 основных направления для выявления панелей маркеров (генетических, эпигенетических, средовых), детерминирующих формирование индивидуальных различий в уровне агрессивности и депрессивности, с последующим конструированием моделей полигенного риска для предсказания развития агрессивности и депрессивности:

1) оценка основного эффекта полиморфных локусов генов-кандидатов моноаминергических, гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой и воспалительной систем, а также генов, вовлеченных в регуляцию длины хромосомных теломер и предсказанных по результатам полногеномных исследований в фенотипических вариациях индивидуального уровня агрессивности и депрессивности;

2) оценка роли эпигенетических факторов (уровня метилирования генов-кандидатов, оценка основного эффекта полиморфных локусов генов микроРНК и мишеней с сайтами связывания микроРНК) в фенотипических вариациях индивидуального уровня агрессивности и депрессивности;

3) исследование связи индивидуальных особенностей агрессивного и депрессивного поведения с маркерами стресса (относительной длины теломерных повторов и числа копий митохондриальной ДНК);

4) оценка фенотипических вариаций уровней агрессивности и депрессивности в зависимости от социально-демографических факторов.

В разделе 3.1 проводился анализ корреляции уровней агрессивности и депрессивности, в результате которого было обнаружено отсутствие связи между уровнями агрессивности и депрессивности, что позволило проводить дальнейшее изучение молекулярно-генетических, эпигенетических и

социально-генетических механизмов развития агрессивности и депрессивности в качестве двух независимых характеристик.

Раздел 3.2 был посвящен анализу ассоциаций социально-демографических параметров с индивидуальными вариациями уровня агрессивности и депрессивности. Было показано, что на формирование изучаемых фенотипов оказывают влияние такие социально-демографические факторы, как половая и этническая принадлежность, возраст, число детей в семье и порядок их рождения, уровень доходов, табакокурение и стиль родительского воспитания.

Разделы 3.3 – 3.9 главы «Результаты и обсуждение» рассматривают результаты анализа ассоциаций генов-кандидатов с вариациями уровня агрессивности и депрессивности. Эти разделы занимают значительный объём диссертационной работы (29%, с 93 по 176 стр.). Для каждого полиморфного варианта и гена подробно обсуждены опубликованные к настоящему времени литературные данные об их функциональном значении, ассоциациях с АП, ДР и другими поведенческими характеристиками, объясняются возможные механизмы их вовлечённости в формирование фенотипических вариаций уровня агрессивности и депрессивности. Ассоциативный анализ проводился не только в общей выборке и в выборках, разделённых по этнической и гендерной принадлежности, но и с учётом генно-средовых взаимодействий.

Разделы 3.10 – 3.11 касаются анализа ассоциаций относительной длины теломерных повторов и относительного числа копий митохондриальной ДНК с вариациями уровня агрессивности и депрессивности и средовыми факторами. Несмотря на то, что ассоциаций данных показателей с агрессивностью и депрессивностью не было выявлено, было продемонстрировано, что изменение относительной длины теломерных повторов обусловлено воздействием таких социально-демографических параметров, как возраст и место воспитания, а относительного числа копий митохондриальной ДНК – возрастом и наличием случаев жестокого обращения в детстве.

Раздел 3.12 посвящен расчету показателей полигенного риска для уровней агрессивности и депрессивности, в результате чего были сконструированы модели полигенного риска развития повышенной агрессивности и депрессивности, включающие информативные генетические и средовые факторы, у психически здоровых индивидов.

В разделе 3.13 была проведена оценка уровня метилирования в генах гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы и генов воспалительного ответа у индивидов с крайними значениями уровня агрессивности и

депрессивности. Было показано, что 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*. Ассоциаций с уровнем агрессивности не было выявлено.

В «**Заключении**» автор объёмно (на 6 страницах) и подробно обобщает результаты проведённого исследования. **Выводы** соответствуют поставленной цели и задачам, и практически полностью отражают результаты исследования.

Автореферат отражает основные результаты выполненной диссертационной работы.

Сведения о полноте опубликованных научных результатов

Основные результаты диссертационной работы опубликованы в 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

Диссертационная работа Давыдовой Ю.Д. «Генетические и эпигенетические факторы развития агрессивного и депрессивного поведения человека» вызывает хорошее впечатление: грамотно спланирована, выполнена на высоком методическом уровне с привлечением обширного спектра методов и подходов. Репрезентативность выборки, достоверность результатов, обоснованность выводов, глубина проработки и кругозор автора не вызывают сомнений. К замечаниям можно отнести единичные опечатки в тексте, а также мелкий шрифт на некоторых рисунках.

В целом, диссертационная работа является законченным научно-квалификационным трудом, выполненным на актуальную тему, и заслуживает положительной оценки.

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. Диссертационная работа соответствует требованиям п. 9-14, установленным «Положением о порядке присуждения ученых степеней», утвержденным постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09. 2013 г. №842 (в редакции с изменениями и дополнениями от 30 июля 2014 г., 21 апреля, 2 августа 2016 г., 29 мая, 28 августа 2017 г., 1 октября 2018 г., 20 марта, 11 сентября 2021 г.), а ее автор – Давыдова Юлия Дмитриевна заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.7. Генетика (биологические науки).

Диссертационная работа Давыдовой Ю.Д. и отзыв были обсуждены и одобрены на заседании кафедры медико-биологических дисциплин, протокол № 13 от «14» марта 2022 года.

Отзыв составлен заведующим кафедрой медико-биологических дисциплин ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», доктором медицинских наук (специальность 03.02.07 – генетика), профессором Чурносовым Михаилом Ивановичем.

Чурносов Михаил Иванович

14 марта 2022 г.



Сведения о составителе отзыва:

Чурносов Михаил Иванович

доктор медицинских наук по специальности

03.02.07 – генетика, профессор

Должность: заведующий кафедрой

медико-биологических дисциплин

ФГАОУ ВО «Белгородский

государственный национальный

исследовательский университет»

Адрес организации: 308015, г. Белгород, ул. Победы, 85

Телефон: +7 (4722) 30-12-11, сайт организации: <https://www.bsu.edu.ru>

E-mail: churnosov@bsu.edu.ru