

Заключение экспертной комиссии диссертационного совета 24.1.218.01 по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук на базе федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук

от 15.02.2022 года (пятнадцатого февраля две тысячи двадцать второго года)

(протокол № 2/2)

по принятию к защите диссертационной работы 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.

Председатель комиссии: д-р биол. наук, Бермишева М.А.

Члены комиссии:

д-р биол. наук, доц. Корытина Г.Ф.

д-р мед. наук, проф. Викторова Т.В.

Комиссия диссертационного совета 24.1.218.01 рассмотрела документы диссертационной работы о принятии к защите диссертации младшего научного сотрудника лаборатории молекулярной генетики человека Института биохимии и генетики – обособленного структурного подразделения Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук (ИБГ УФИЦ РАН) 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.

Научный руководитель: Хуснутдинова Эльза Камилевна, д.б.н., профессор, член-корреспондент РАО, директор Института биохимии и генетики – обособленного структурного подразделения Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук (ИБГ УФИЦ РАН).

Комиссия пришла к следующему заключению:

1. Актуальность темы

В настоящий момент не вызывает сомнения, что целый ряд социально-экономических и эпидемиологических факторов нестабильности в современном обществе могут повлечь за

собой рост числа расстройств психоэмоциональной сферы. Депрессивное расстройство – это психическое расстройство, которое сопровождается гипотимией, снижением когнитивного функционирования и двигательной активности, негативной самооценкой и пессимистической оценкой своего будущего. Согласно последним данным, по всему миру насчитывается более 322 млн. человек, у которых диагностирована депрессивная симптоматика. Агрессивное поведение, традиционно рассматриваемое как деструктивная форма коммуникации, в разумных пределах может сопутствовать стремлению к самореализации индивида, повышению его самооценки и конкурентоспособности. Однако, когда уровень личностной агрессивности повышается, следует говорить о повышении риска совершения правонарушений различного характера.

Причины, предрасполагающие к манифестации депрессии и агрессии, являются комплексными, и предполагают взаимодействие большого числа социально-демографических, генетических и эпигенетических факторов в их этиопатогенезе, что определяет необходимость учёта их модулирующего воздействия при изучении природы и коморбидности агрессии и депрессии, а также их проявлений вне клинических групп с целью проведения превентивных мероприятий на индивидуальном уровне для снижения риска развития гиперагрессии и клинической депрессии. Дизайн исследования включал четыре основных направления: 1) оценка основного эффекта полиморфных локусов генов-кандидатов моноаминергических, гипоталамо-гипофизано-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. Существенным достоинством работы является конструирование моделей полигенного риска для предсказания развития агрессивности и депрессивности.

2. Личное участие соискателя в получении результатов, изложенных в диссертации

Определение темы, цели и задач диссертационной работы проводилось совместно с научным руководителем, д.б.н, проф. Хуснутдиновой Э.К. Формирование литературного обзора по теме исследования, экспериментальная работа, заключающаяся в проведении

психологического тестирования, формировании выборки (с последующим выделением ДНК) и генотипирования (ПЦР, ПЦР в реальном времени (TaqMan и KASP), количественная ПЦР, метил-чувствительная ПЦР) автором были выполнены самостоятельно. Часть статистической обработки выполнена в соавторстве со старшим научным сотрудником лаборатории молекулярной генетики человека Института биохимии и генетики Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук, к.б.н. Казанцевой Анастасией Валерьевной. Подготовка рукописи настоящей диссертационной работы и автореферата, а также материалов для публикаций лично проводились автором.

3. Достоверность результатов проведенных исследований

Достоверность полученных результатов в ходе комплексного изучения ряда генетических, эпигенетических и средовых факторов и их вовлеченности в регуляцию уровня агрессивности и депрессивности подтверждается проведением исследования на репрезентативной выборке с использованием валидных психологических, а также актуальных в настоящий момент молекулярно-генетических и биоинформатических методов. Выводы, сформулированные по результатам диссертационной работы, соответствуют поставленным задачам. Основные положения диссертационной работы были представлены на российских и международных научно-практических мероприятиях, включая Международный конгресс «VII съезд Вавиловского общества генетиков и селекционеров, посвященного 100-летию кафедры генетики СПбГУ, и ассоциированных симпозиумах» (Санкт-Петербург, 2019), Международную научно-практическую конференцию «Мультидисциплинарные аспекты персонифицированного подхода к проблемам психического здоровья» (Москва, 2019), 50-е и 51-е ежегодное собрание Ассоциации генетики поведения «The 50th/51th annual meeting of the Behavior Genetics Association» (Virtual, 2020, 2021), 33-й ежегодный конгресс Европейского колледжа психофармакологии «The 33rd ECNP Congress» (Virtual, 2020), XXVIII Международную конференцию студентов, аспирантов и молодых учёных «Ломоносов» (Zoom, 2021), IX Международную школу молодых ученых по молекулярной генетике «Геномика XXI века – от исследования геномов к генетическим технологиям» (Zoom, 2021) и IX Съезд Российского общества медицинских генетиков (Zoom, 2021).

4. Научная новизна и практическая значимость

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 (русских, татар, удмуртов) в возрастной группе 18-25 лет на основании

анализа ассоциаций полиморфных локусов генов *SLC6A4*, *DRD4*, *AVPR1A*, *AVPR1B*, *OXTR*, *FKBP5*, *NR3C1*, *IL1A*, *IL1B*, *IL18*, *TNF*, *CRP*, *P2RX7*, *TERT*, *TERC*, *STN1*, *MIR135A2*, *MIR124-1*, *HTR2A*, *HTR1B*, *MRAS*, *FYN*, *PCLO*, 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, а также расчет показателей полигенного риска (PRS) для уровней агрессивности и депрессивности в популяциях Республики Башкортостан и Удмуртской Республики с учетом их полиэтничности. Установлены этно- и гендер-специфичные ассоциации полиморфных локусов генов *SLC6A4* и *FKBP5* с вариациями уровня агрессивности, а также генов *AVPR1B*, *FYN* и *IL18* – с вариациями уровня депрессивности. Впервые продемонстрирован модулирующий эффект ряда особенностей детско-родительских взаимоотношений (уровня заботы и опеки родителей, числа детей в семье и порядка их рождения, воспитания в полной/неполной семье) на ассоциацию полиморфных локусов в генах *SLC6A4*, *AVPR1A*, *AVPR1B*, *OXTR*, *P2RX7*, *MIR124-1* с вариациями уровня агрессивности, а также генов *SLC6A4*, *AVPR1A*, *P2RX7*, *MIR124-1* – с вариациями уровня депрессивности у психически здоровых индивидов. 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. В рамках данного исследования выявлены закономерности, которые представляют значительный интерес для глубинного понимания генетических, эпигенетических и социально-демографических механизмов формирования агрессивности и депрессивности у психически здоровых индивидов. Сконструированы модели полигенного риска развития повышенной агрессивности и депрессивности, включающие информативные генетические и социально-демографические параметры, позволяющие приблизиться к разработке диагностического комплекса по выявлению и психокоррекции, а также превенции агрессивного и депрессивного поведения в рамках персонализированной медицины. Кроме того, материалы данного исследования могут быть включены в специализированные курсы для подготовки специалистов на биологических, психологических, социологических и медицинских факультетах ВУЗов.

5. Полнота изложения материалов диссертации в работах, опубликованных соискателем

Автор имеет 54 печатные работы. Из них 23 статьи, в том числе 17 – в рецензируемых научных журналах, рекомендуемых ВАК РФ.

Научные статьи:

1. Давыдова Ю.Д., Литвинов С.С., Еникеева Р.Ф., Малых С.Б., Хуснутдинова Э.К. Современные представления о генетике агрессивного поведения // Вавиловский журнал генетики и селекции. – 2018. – Т. 22. – № 6. – С. 716-725. (WoS, Scopus, IF 0,19, Q3)
2. Давыдова Ю.Д., Еникеева Р.Ф., Казанцева А.В., Мустафин Р.Н., Романова А.Р., Малых С.Б., Хуснутдинова Э.К. Генетические основы предрасположенности к депрессивным расстройствам // Вавиловский журнал генетики и селекции. – 2019. – Т. 23. – № 4. – С. 465-472. (WoS, Scopus, IF 0,19, Q3)
3. Давыдова Ю.Д., Казанцева А.В., Еникеева Р.Ф., Мустафин Р.Н., Лобаскова М.М., Малых С.Б., Гилязова И.Р., Хуснутдинова Э.К. Роль полиморфных локусов гена рецептора окситоцина (OXTR) в развитии агрессивного поведения у здоровых индивидов // Генетика. – 2020. – Т. 56. – № 9. – С. 1087-1097. (WoS, Scopus, IF 0,581, Q4)
4. Давыдова Ю.Д., Казанцева А.В., Еникеева Р.Ф., Мустафин Р.Н., Лобаскова М.М., Малых С.Б., Гилязова И.Р., Хуснутдинова Э.К. Роль генов пресинаптического цитоматриксного белка *piscolo* и медиаторов воспаления в развитии депрессивного поведения // Медицинская генетика. – 2020. – Т. 19. – № 4. – С. 36-38. (ВАК, IF РИНЦ 0,351)
5. Kazantseva A., Davydova Yu., Enikeeva R., Lobaskova M., Mustafin R., Malykh S., Takhirova Z., Khusnutdinova E. AVPR1A main effect and OXTR-by-environment interplay in individual differences in depression level // Heliyon. – 2020. – V. 6(10):e05240. (WoS, Scopus, IF 2,85, Q1)
6. Kazantseva A.V., Davydova Yu.D., Enikeeva R.F., Valinurov R.G., Shulina I.N., Gareeva A.E., Khusnutdinova N.N., Khusnutdinova E.K. The association study of polymorphic variants of hypothalamic-pituitary-adrenal system genes (AVPR1B, OXTR) and aggressive behavior manifestation: focus on social environment // Research Results in Biomedicine. – 2021. – V. 7. – № 3. – P. 232-244. (Scopus, IF РИНЦ 0,608)
7. Мустафин Р.Н., Еникеева Р.Ф., Давыдова Ю.Д., Хуснутдинова Э.К. Роль эпигенетических факторов в развитии депрессивных расстройств // Генетика. – 2018. – Т. 54. – № 12. – С. 1376-1389. (WoS, Scopus, IF 0,581, Q4)
8. Мустафин Р.Н., Казанцева А.В., Еникеева Р.Ф., Давыдова Ю.Д., Карунас А.С., Малых С.Б., Хуснутдинова Э.К. Эпигенетика агрессивного поведения // Генетика. – 2019. – Т. 55. – № 9. – С. 1-12. (WoS, Scopus, IF 0,581, Q4)

9. Боринская С.А., Рубанович А.В., Ларин А.К., Казанцева А.В., Давыдова Ю.Д., Генерозов Э.В., Хуснутдинова Э.К., Янковский Н.К. Полногеномное исследование связи метилирования CpG-сайтов с агрессивным поведением // Генетика. – 2021. – Т. 57. – № 12. – С. 1450-1457. (WoS, Scopus, IF 0,581, Q4)
10. Малых С.Б., Казанцева А.В., Давыдова Ю.Д., Еникеева Р.Ф., Лобаскова М.М., Хуснутдинова Э.К. Роль средовых и генетических факторов в формировании индивидуальных различий в уровне депрессивности // Вестник РФФИ. – 2021. – № 4 (112). – С. 31-43. (ВАК, IF РИНЦ 0,296)
11. Малых С.Б., Малых А.С., Карунас А.С., Еникеева Р.Ф., Давыдова Ю.Д., Хуснутдинова Э.К. Молекулярно-генетические исследования когнитивных способностей // Генетика. – 2019. – Т. 55. – № 7. – С. 741-754. (WoS, Scopus, IF 0,581, Q4)
12. Мустафин Р.Н., Казанцева А.В., Еникеева Р.Ф., Давыдова Ю.Д., Малых С.Б., Викторов В.В., Хуснутдинова Э.К. Эпигенетика суицидального поведения // Вавиловский журнал генетики и селекции. – 2019. – Т. 23. – № 5. – С. 600-607. (WoS, Scopus, IF 0,19, Q3)
13. Еникеева Р.Ф., Казанцева А.В., Давыдова Ю.Д., Хуснутдинова Э.К. Роль полиморфных вариантов гена контактинассоциированно-подобного белка-2 (CNTNAP2) в формировании различий в уровнях тревожности // Научные результаты биомедицинских исследований. – 2020. – Т. 6. – № 1. – С. 20-36. (Scopus, IF РИНЦ 0,608)
14. Еникеева Р.Ф., Казанцева А.В., Давыдова Ю.Д., Малых С.Б., Хуснутдинова Э.К. Изучение основного эффекта и эффекта ген-ген взаимодействий в формировании индивидуальных различий в уровне когнитивного функционирования // Медицинская генетика. – 2020. – Т. 19. – № 4. – С. 39-40. (ВАК, IF РИНЦ 0,351)
15. Гумерова О.В., Давыдова Ю.Д., Галикеева Г.Ф. Взаимосвязь аллельных вариантов генов серотонинергической системы с уровнем тревожности у студентов // Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Серия: Естественные и технические науки. – 2020. – №8. – С. 16-19. (ВАК, IF РИНЦ 0,066)
16. Казанцева А.В., Давыдова Ю.Д., Еникеева Р.Ф., Малых С.Б., Лобаскова М.М., Хуснутдинова Э.К. Вовлеченность генов гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы в формирование индивидуальных различий в уровне стрессовой неустойчивости // Медицинская генетика. – 2020. – Т. 19. – № 4. – С. 33-35. (ВАК, IF РИНЦ 0,351)
17. Kazantseva A.V., Enikeeva R.F., Davydova Yu.D., Mustafin R.N., Takhirova Z.R., Malykh S.B., Lobaskova M.M., Tikhomirova T.N., Khusnutdinova E.K. The role of the KIBRA and APOE genes in developing spatial abilities in humans // Vavilov Journal of Genetics and Breeding. – 2021. – V. 25. – №8. – P. 839-846. (WoS, Scopus, IF 0,19, Q3)

6. Специальность, которой соответствует диссертация

Работа «Генетические и эпигенетические факторы развития агрессивного и депрессивного поведения человека» соответствует формуле специальности 1.5.7. генетика, биологические науки. В работе исследованы молекулярно-генетические основы агрессивного и депрессивного поведения, использованы современные методы молекулярно-генетического и биоинформатического анализа, позволяющие оценить индивидуальный риск развития данных психопатологических феноменов.

7. Ценность научных работ соискателя.

Представленные в работе результаты вносят значительный вклад в понимание сложной многофакторной природы агрессивного и депрессивного поведения, и позволяют приблизиться к разработке диагностического комплекса по выявлению и психокоррекции, а также превенции агрессивного и депрессивного поведения в рамках персонализированной медицины.

8. Научная зрелость соискателя

Давыдова Ю.Д. выполнила большую экспериментальную и теоретическую работу по изучению молекулярно-генетических основ агрессивного и депрессивного поведения у психически здоровых индивидов и получила важные научные результаты, обобщив их в виде диссертации на соискание ученой степени кандидата биологических наук. Давыдова Ю.Д. самостоятельно проводила все этапы экспериментальных исследований, а также обработку и анализ результатов. Она успешно освоила современные методы молекулярно-генетического анализа и статистической обработки результатов исследования. Давыдова Ю.Д. проявила себя вдумчивым, организованным и ответственным исследователем, способным самостоятельно выполнять научные исследования.

9. Проверка диссертации на заимствованного материала без ссылки на авторов.

В тексте диссертации соискатель ссылается на авторов и источники заимствования материалов и отдельных результатов, также отмечает полученные лично и (или) в соавторстве результаты, что соответствует п. 14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842. Итоговая оценка оригинальности по системе проверки использования заимствованного материала без ссылки на автора составила 89,35% (заключение экспертной комиссии и автоматический отчет прилагаются).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ:

Экспертная комиссия единогласно решила, что диссертационная работа 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 представляет собой научно-квалификационную работу, которая полностью соответствует критериям п.9-11,13,14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842, в диссертации отсутствуют недостоверные сведения об опубликованных соискателем ученой степени работах, в которых изложены основные научные результаты диссертации, отмечено отсутствие в диссертации заимствованного материала без ссылок на авторов или источники заимствования. Диссертационная работа Давыдовой Юлии Дмитриевны «Генетические и эпигенетические факторы развития агрессивного и депрессивного поведения человека» может быть рекомендована к официальной защите на Диссертационном совете 24.1.218.01, по специальности 1.5.7. генетика (биологические науки).

Экспертная комиссия диссертационного совета 24.1.218.01 единогласно решила:

Рекомендовать представляемую диссертацию Давыдовой Юлии Дмитриевны к официальной защите на Диссертационном совете 24.1.218.01 при Уфимском федеральном исследовательском центре Российской академии наук по специальности 1.5.7. генетика (биологические науки).

Утвердить официальных оппонентов, обратив внимание на их научные публикации:

Полоникова Алексея Валерьевича – доктора медицинских наук, профессора, директора научно-исследовательского института генетической и молекулярной эпидемиологии, заведующего лабораторией статистической генетики и биоинформатики Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, (305041, г. Курск, ул. К. Маркса, 3), тел.: +7(4712)588-137, e-mail: kurskmed@mail.ru, сайт: <https://kurskmed.com>, директор: д.мед.н., проф. Лазаренко Виктор Анатольевич.

Пчелину Софью Николаевну – доктора биологических наук, руководителя 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 (197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8), тел.: +7(812)338-78-95, факс: +7(812)338-

66-02, e-mail: info@1spbgbmu.ru, сайт: https://www.1spbgbmu.ru, директор: д.мед.н., проф., академик РАН Багненко Сергей Федорович.

Утвердить ведущую организацию, обратив внимание на то, что одно из основных направлений научно-исследовательской деятельности структурного подразделения, где будет проходить обсуждение, соответствует тематике диссертации соискателя:

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» (НИУ «БелГУ»), 308015, г. Белгород, ул. Победы, 85, тел.: +7(4722)30-12-11, факс: +7(4722)30-10-12, +7(4722)30-12-13, e-mail: Info@bsu.edu.ru, сайт: https://www.bsu.edu.ru, ректор НИУ «БелГУ» д.полит.н., проф. Полухин Олег Николаевич.

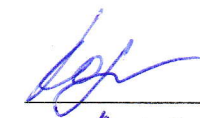
Председатель экспертной комиссии Диссертационного совета 24.1.218.01 при Уфимском федеральном исследовательском центре Российской академии наук:

д-р биол. наук, Бермишева М.А. (по специальности 1.5.7. генетика)



Члены комиссии:

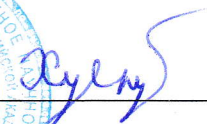
д-р биол. наук, доц. Корытина Г.Ф. (по специальности 1.5.7. генетика)



д-р мед. наук, проф. Викторова Т.В (по специальности 1.5.7. генетика)



Председатель диссертационного совета 24.1.218.01
д.б.н., проф. член корр. РАО Хуснутдинова Э. К.

Ученый секретарь диссертационного совета 24.1.218.01
д.б.н., доцент Корытина Г. Ф.



Дата: 15.02.2022 (Пятнадцатое февраля две тысячи двадцать второго года)