



МИНИСТЕРСТВО НАУКИ И ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
Уфимский федеральный исследовательский центр Российской академии наук
(УФИЦ РАН)

450054, г. Уфа, проспект Октября, 71. Тел./факс: (347) 235-60-22, 284-56-52, e-mail: presidium@ufaras.ru, presid@anrb.ru
Код организации 81, ОГРН 1030204207582, ИНН 0274064870, КПП 027601001

27.01.2022

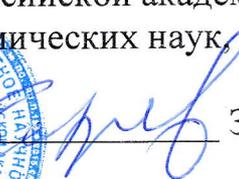
№ 17101-931.1-108

На № _____

«УТВЕРЖДАЮ»

Руководитель федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук, доктор химических наук, профессор



 Захаров В.П.

«27» января 2022 г.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Института биохимии и генетики
Уфимского федерального исследовательского центра
Российской академии наук
о диссертационной работе
Давыдовой Юлии Дмитриевны

Диссертация Давыдовой Юлии Дмитриевны по теме: «Генетические и эпигенетические факторы развития агрессивного и депрессивного поведения человека» выполнена в Институте биохимии и генетики – обособленном структурном подразделении Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук.

В период подготовки диссертации с 2017 по 2021 годы соискатель Давыдова Юлия Дмитриевна обучалась в очной аспирантуре в Институте биохимии и генетики – обособленном структурном подразделении Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук по направлению подготовки 06.06.01 – биологические науки, направленность (профиль) 1.5.7. – генетика. С февраля 2020 года по настоящее время работает в должности младшего научного сотрудника лаборатории молекулярной генетики человека.

В 2017 году окончила Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Башкирский государственный педагогический университет им. М. Акмуллы» по направлению 06.04.01 Биология.

Научный руководитель – Хуснутдинова Эльза Камилевна, доктор биологических наук, профессор, директор Института биохимии и генетики – обособленного структурного подразделения Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук.

Кандидатские экзамены сданы 18 июня 2018 г. (История и философия науки (биологические науки)), 27 июня 2018 г. (Иностранный язык (английский)), 22 июня 2021 г. (Генетика).

Тема диссертации утверждена на заседании Ученого совета Института биохимии и генетики УФИЦ РАН, протокол № 11 от 14 ноября 2017 года.

По итогам обсуждения принято следующее **заключение:**

Оценка выполненной соискателем работы.

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, о чем свидетельствуют ежегодные экспертные оценки Всемирной организации здравоохранения. Среди данной группы состояний стоит особенно отметить агрессивное и депрессивное поведение по причине их широкой распространенности. Несмотря на значительный вклад генетического компонента в

развитие агрессии и депрессии, а также внушительный пласт литературных данных, посвященных молекулярно-генетическим механизмам, лежащим в основе манифестации этих признаков, на сегодняшний день многие полученные результаты носят противоречивый характер, что обусловлено различиями в исследуемых выборках, а также в факторах, учитываемых в научных работах. По этой причине, применение комплексного подхода к изучению агрессивности и депрессивности, основанного на интеграции генетических, эпигенетических и средовых факторов, является актуальным.

В диссертационной работе Давыдовой Юлии Дмитриевны 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 вариантов 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. В рамках данной работы было установлено, что агрессивность и депрессивность – многокомпонентные феномены, на развитие которых оказывает влияние ряд факторов: средовых (половая и этническая принадлежности, возраст, число детей в семье и порядок их рождения, уровень доходов, табакокурение, стиль родительского воспитания), генетических (гены моноаминергических, гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой и воспалительной систем, а также гены, предсказанные по результатам GWAS и микроРНК) и эпигенетических (дифференциальное метилирование генов *OXT* и *AVPR1A*).

Таким образом, настоящая диссертационная работа содержит в себе большой комплекс исследований, которые вносят вклад в понимание вовлеченности

генетических, эпигенетических и средовых факторов в вариации уровня агрессивности и депрессивности.

Личный вклад автора.

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.

Степень достоверности 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.

Научная новизна.

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.

Практическая значимость результатов.

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.

Полнота изложения материалов диссертации в публикациях.

Соискатель имеет 54 опубликованные работы, в том числе 17 статей в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК, 13 статей индексируются в международной базе Scopus и 10 – в Web of Science.

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 piccolo 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)

Таким образом, требования по полноте опубликования основных научных результатов соблюдены. Препятствий по критериям: «Опубликованность»

Количество статей в рецензируемых журналах. Количество рецензируемых журналов» для принятия диссертации к публичной защите нет.

Диссертационное исследование Давыдовой Юлии Дмитриевны соответствует паспорту научной специальности 03.02.07 (1.5.7) – «генетика» (пункт 16 – «Генетические основы селекции. Генетика количественных признаков. Гибридизация. Гетерозис. Инбридинг»; пункт 17 – «Генетика человека. Медицинская генетика. Наследственные болезни. Генотоксикология. Генотерапия»), охватывающей проблемы генетики количественных признаков и генетики человека. Соответственно этому, в диссертационной работе Давыдовой Ю.Д. проведено молекулярно-генетическое изучение факторов, детерминирующих развитие агрессивного и депрессивного поведения человека.

Учитывая актуальность темы диссертационной работы Давыдовой Юлии Дмитриевны «Генетические и эпигенетические факторы развития агрессивного и депрессивного поведения человека», её научную значимость, новизну полученных результатов, высокий теоретический и экспериментальный уровень работы, аргументированность выводов, Ученый совет ИБГ УФИЦ РАН считает, что диссертационное исследование является научно-квалификационной работой, в которой даны решения поставленных задач.

Результаты исследования достоверны. Выводы адекватны используемым методам и соответствуют поставленным задачам. Научные положения и выводы базируются на результатах собственных исследований автора.

Диссертационное исследование Давыдовой Ю.Д. удовлетворяет всем требованиям пункта 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.02.07 (1.5.7) – «генетика» и соответствует заявленной специальности, о чем свидетельствуют пункты 16 и 17 «Паспорта специальности».

Диссертация рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата биологических наук по научной специальности 1.5.7. – «генетика» в диссертационном совете Д 002.198.01 по защите докторских и кандидатских

диссертаций при Институте биохимии и генетики – обособленном структурном подразделении Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук.

Заключение принято на заседании Ученого совета Института биохимии и генетики – обособленного структурного подразделения Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук. Присутствовало на заседании 18 человек. Результаты голосования:

«за» – 18 чел., «против» – 0, воздержались – 0, протокол № 8 от 12.10.2021 года.

Председатель Ученого совета ИБГ УФИЦ РАН,
д.б.н., профессор, член-корр. РАО



Хуснутдинова Э.К.

Ученый секретарь Ученого совета ИБГ УФИЦ РАН,
д.б.н.

Гималов Ф. Р.