

«УТВЕРЖДАЮ»

И.о. директора
Федерального государственного
бюджетного учреждения науки
Института физиологии им. И.П. Павлова
Российской академии наук
д.б.н. Н.А.Дюжикова



«01» сентября 2022 г

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

на диссертационную работу Квичанского Алексея Андреевича «ВОЗРАСТНАЯ ДИНАМИКА ЭКСПРЕССИИ ГЕНОВ, АССОЦИИРОВАННЫХ С НЕЙРОВОСПАЛЕНИЕМ И РЕАКЦИЕЙ НА СТРЕСС, У КРЫС В МОДЕЛИ НЕОНАТАЛЬНОГО ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА», представленную на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.5 – физиология человека и животных (биологические науки).

Актуальность темы исследования

Диссертационная работа Квичанского А.А. посвящена важной теме биологии и медицины — изучению возможных механизмов программирования предрасположенности к депрессивно-подобному поведению у взрослых животных при помощи провоспалительного стресса в неонатальный период. В настоящее время расстройства депрессивного спектра широко распространены в мире и слабо поддаются лечению – в клинике приходится подбирать препараты полуэмпирическим путем, но даже в случае успешного подбора не у всех пациентов наблюдается стабильная ремиссия. Основу антидепрессантной терапии составляют препараты, разработанные в рамках т.н. «моноаминовой теории депрессии», сформулированной по результатам острых исследований на животных. В этих экспериментальных парадигмах животных помещали в неблагоприятную среду, непосредственно после чего они демонстрировали депрессивно-подобное поведение. В клинической практике у многих пациентов

наблюдают совершенно непохожий анамнез – депрессивное состояние развивается без триггерного стресса во взрослом возрасте. В этой связи исследования в экспериментальных моделях, в которых у животных программируют предрасположенность к депрессивно-подобным состояниям (в частности, модели неонатального провоспалительного стресса) отличаются высокой научной ценностью для трансляции на решение клинических задач. На этих же моделях удобно изучать и патологические механизмы, лежащие в области нарушения реакции на стресс и нейровоспаления. Таким образом, представленное диссертационное исследование позволяет с новой стороны подойти к решению актуальной проблемы раскрытия механизмов депрессивных расстройств, что и определяет актуальность и значимость данной работы.

Новизна исследования и полученных результатов и выводов, сформулированных в диссертации

А.А. Квичанский впервые показал, что неонатальный провоспалительный стресс вызывает депрессивно-подобное поведение у взрослых самцов крыс, сопровождающееся признаками нейровоспаления. Диссертант также впервые продемонстрировал, что хотя неонатальный провоспалительный стресс не вызывает у самок крыс депрессивно-подобного поведения, он приводит к изменениям стрессорного ответа в ЦНС и нейровоспалению. Впервые выявлены изменения экспрессии генов, ассоциированные с реакцией на стресс и нейровоспалением в отделах ЦНС молодых крыс в латентном периоде, т.е. после неонатального провоспалительного стресса, но до проявления депрессивно-подобного поведения как у самцов, так и у самок крыс.

Выводы, сформулированные в диссертации А.А. Квичанского являются новыми и расширяют область знания о возможных механизмах, лежащих в основе программирования предрасположенности к депрессивным состояниям.

Обоснованность и достоверность научных положений, выводов и заключений

Достоверность научных положений и выводов диссертации базируется на большом объеме экспериментальных данных, обработанных с помощью современных и адекватных методов статистического анализа. Выводы соответствуют поставленным задачам и согласуются с полученными результатами. Высокий уровень полученных результатов подтверждается публикациями результатов работы в четырех статьях в рецензируемых журналах и апробацией работы на авторитетных российских и международных конференциях и симпозиумах.

Общая структура работы

Диссертация А.А. Квичанского построена по традиционному плану и состоит из следующих разделов: введение, обзор литературы, цель и задачи, материалы и методы, результаты, обсуждение полученных результатов, заключение и выводы. Диссертация изложена на 149 страницах машинописного текста, содержит 50 рисунков, 3 таблицы. Список литературы содержит 3 ссылки на отечественные и 315 на зарубежные источники. В разделе «Введение» автор обосновывает актуальность темы выбранного исследования, формулирует цель и задачи исследования, отмечает научную новизну и практическую значимость работы, приводит сведения о публикациях и выступлениях на научных форумах. Раздел «Обзор литературы» дает полное и детальное представление о состоянии изучаемой проблемы. В нем диссертант последовательно описывает достоинства и недостатки применяемых в настоящее время моделей депрессивно-подобного поведения на животных. Далее кратко описаны классические концепции патогенеза – моноаминовая и нейротрофическая теории. Затем подробно описано устройство систем реакции на стресс и нейровоспаления, их роли в норме и в патологических механизмах, вызывающих депрессивно-подобные состояния, их взаимодействие. В обзоре литературы явно указаны аспекты патогенеза, недостаточно изученные в настоящее время. Обзор литературы может быть полезен при подготовке лекций и семинаров. Цель и задачи работы логично следуют из обзора литературы

В разделе «Материалы и методы» подробно описаны схемы экспериментов, исследуемые группы животных и методики проведенных исследований. Для решения поставленных задач был привлечен арсенал современных методов биохимии и молекулярной биологии – иммуноферментный анализ, вестерн-блоттинг, ПЦР «в реальном времени».

Раздел «Результаты» состоит из трех больших подразделов. Первая часть посвящена верификации модели – в ней изложены результаты исследования изменений поведения и экспрессии генов, ассоциированных с реакцией на стресс и нейровоспалением у взрослых крыс, подвергнутых неонатальному провоспалительному стрессу. Вторая часть посвящена исследованию эффектов неонатального провоспалительного стресса на экспрессию этих генов у крыс возрастом 18 суток. Третья часть посвящена исследованию эффектов неонатального провоспалительного стресса на экспрессию этих генов у крыс возрастом 30 суток.

В разделе «Обсуждение полученных результатов» автор логично и подробно анализирует полученные результаты, используя собственные данные и обширную литературную базу, по итогам обсуждения диссертант предлагает новую гипотезу об аутоиммунном характере патогенеза депрессивно-подобного поведения в модели неонатального провоспалительного стресса.

В следующем разделе - «Заключение» - автор обобщает полученные результаты и лаконично подводит к «Выводам», которые полностью соответствуют поставленным задачам исследования.

Замечания и пожелания по диссертации

Принципиальных замечаний по диссертационной работе А.А. Квичанского нет. Представленный автором экспериментальный материал убедителен, достоверен, получен с помощью адекватных современных методов. Текст хорошо написан и выверен, рисунки информативны.

Тем не менее, возникает несколько вопросов к автору, на которые хотелось бы получить ответ:

1) Существует ли корреляция между поведенческими и биохимическими показателями и экспрессией генов? Есть ли корреляция между нарушениями поведения в тесте предпочтения глюкозы и тесте вынужденного плавания?

2) Мог ли тест предпочтения глюкозы оказать влияние на результаты, полученные о влиянии острого стресса?

3) Существует ряд данных о том, что крысы разных линий отличаются по чувствительности к стрессу. Можно ли предположить, насколько ваши данные могут быть воспроизведены на других линиях крыс?

Кроме того, чрезвычайно редко, но встречаются опечатки и технические сбои.

Значимость полученных автором результатов для науки и практики

Работа А.А. Квичанского выполнена на высоком методическом уровне и содержит новые данные, которые актуальны не только для фундаментальной физиологии, но и для медико-биологических разработок, а также для разработки на их основе новых превентивных и терапевтических подходов к лечению депрессий и коррекции предрасположенности к ним, формирующейся в раннем онтогенезе. Результаты также могут быть полезны для выявления запрограммированной в раннем онтогенезе склонности к депрессивным расстройствам и востребованы коллегами-нейробиологами для успешного развития своих исследований.

Степень достоверности результатов

Достоверность результатов, полученных А.А. Квичанским, не вызывает сомнений, поскольку подтверждается достаточным количеством экспериментальных животных, большим числом наблюдений, использованием современных методов статистического анализа. Выводы, сформулированные в диссертации, в достаточной степени подкреплены фактическими данными, наглядно представленными в рисунках и таблицах.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации

Полученные в диссертационной работе А.А. Квичанского результаты и выводы могут быть использованы в различных учреждениях, занимающихся

проблемами психиатрии, а также при подготовке научно-педагогических кадров в вузах по биологическим и медицинским специальностям. Рекомендуется также использование результатов в учреждениях фармакологического профиля, проводящих исследования по разработке антидепрессантов.

Соответствие содержания автореферата содержанию диссертации

Содержание автореферата полностью отражает содержание диссертации.

Заключение о соответствии диссертации критериям, установленным Положением о порядке присуждения ученых степеней

Диссертационная работа Квичанского Алексея Андреевича «ВОЗРАСТНАЯ ДИНАМИКА ЭКСПРЕССИИ ГЕНОВ, АССОЦИИРОВАННЫХ С НЕЙРОВОСПАЛЕНИЕМ И РЕАКЦИЕЙ НА СТРЕСС, У КРЫС В МОДЕЛИ НЕОНАТАЛЬНОГО ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА», является законченной научно-квалификационной работой. Работа содержит решение актуальной научной задачи и имеет существенное значение для физиологии нервной системы, исследований механизмов развития депрессивных расстройств.

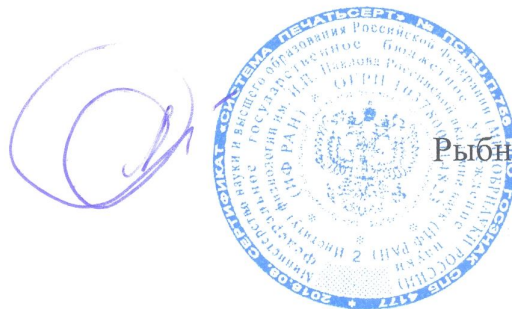
Диссертационная работа А.А. Квичанского полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.5 - «Физиология человека и животных» (биологические науки), а ее автор заслуживает присуждения искомой степени.

Отзыв обсужден и одобрен на заседании Отдела физиологии и патологии ВНД Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института физиологии им. И.П. Павлова Российской академии наук от «_15_» августа 2022 г, протокол № 7.

Составитель отзыва:

Заместитель директора по научной работе
Федерального государственного

бюджетного учреждения науки
Института физиологии им. И.П. Павлова
Российской академии наук,
заведующая лабораторией регуляции
функций нейронов мозга,
доктор биологических наук,
профессор РАН



Рыбникова Е.А.

(812)328-11-01, +7(911)954-15-96

rybnikovaea@infran.ru

наб. Макарова, д.6, Санкт-Петербург