

МИНИСТЕРСТВО НАУКИ И ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
НАУЧНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ

«ФЕДЕРАЛЬНЫЙ
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР
ИНСТИТУТ
ЦИТОЛОГИИ И ГЕНЕТИКИ
СИБИРСКОГО ОТДЕЛЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК»
(ИЦиГ СО РАН)

Пр-т. Академика Лаврентьева, д. 10, Новосибирск, 630090
Телефон: (383) 363-49-80
Факс (383) 333-12-78

E-mail: icg-adm@bionet.nsc.ru

<https://www.icgbio.ru>

ИНН 5408100138/КПП 540801001

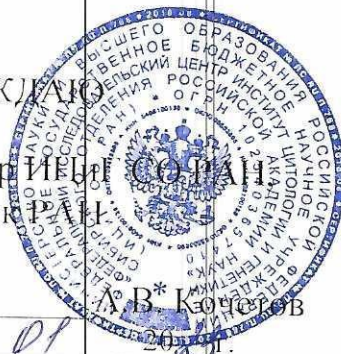
ОКПО 03533895 ОГРН 1025403657410

30.01.2023 № 15345-29-26/119

На № _____ от _____

УТВЕРЖДАЮ

Директор ИЦиГ СО РАН
академик РАН



Handwritten signature

30

01

М П (первоизд)

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Федерального государственного бюджетного научного учреждения
«Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики
Сибирского отделения Российской академии наук»

Диссертация «Влияние сверхэкспрессии гена 5-HT₇ рецепторов в мозге на регуляцию нормального и депрессивноподобного поведения и пластичность серотониновой системы мозга» выполнена в лаборатории нейрогеномики поведения Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук».

В период подготовки диссертации соискатель Родный Александр Ярославович работал в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук» в должности младшего научного сотрудника сектора психонейрофармакологии.

В 2018 г. Родной Александр Ярославович окончил Новосибирский государственный медицинский университет по специальности «медицинская биофизика». В 2022 г. окончил очную аспирантуру при ФИЦ Институт цитологии и генетики СО РАН. Родной А.Я в настоящее время работает в должности младшего научного сотрудника в секторе психонейрофармакологии ФГБНУ «ФИЦ ИЦиГ СО РАН».

Научный руководитель – доктор биологических наук Наumenко Владимир Сергеевич, работает в должности заведующего лаборатории нейрогеномики поведения Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук».

Диплом об окончании аспирантуры выдан в 2022 г. Федеральным государственным бюджетным научным учреждением «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук». Оценки за кандидатские экзамены: английский язык – «отлично»; история и философия науки – «отлично»; физиология – «отлично».

Тема диссертационной работы утверждена Ученым Советом Института цитологии и генетики СО РАН (протокол № 5 от 22.04.2022г).

Актуальность темы исследования

Несмотря на многолетние исследования роли 5-НТ системы в механизмах развития депрессии до сих пор еще остаются непонятными многие аспекты регуляции этой нейромедиаторной системы. Работа Родного А.Я. проводится в рамках предложенной гипотезы и димеризации 5-НТ7 и 5-НТ1А рецепторов и их взаимному влиянию на функциональную активность системы. Изучение последствий гетеродимеризации между этими рецепторами в норме и при развитии депрессивного состояния является актуальной задачей для дальнейшего развития представлений о регуляции 5-НТ системы и вкладе различных типов рецепторов в развитие депрессии. Автор провел комплексное исследование эффектов повышенной экспрессии гена 5-НТ7

рецептора на интактных мышцах и генетической модели депрессии. Впервые показаны эффекты сверхэкспрессии данного гена на функционирование серотонинергической системы как на уровне экспрессии генов, так и на уровне белковых продуктов. Все представленные данные являются новыми и не имеют аналога в мировой литературе.

Научная новизна результатов исследования

В работе впервые было показано, что основанная на LAM сверхэкспрессия 5-HT₇ рецептора в среднем мозге вызывает значительный антидепрессивный эффект у мышей линии ASC/1c9 с генетической предрасположенностью к депрессивно-подобному поведению и значительно снижает уровень поведенческого отчаяния у мышей линии C57Bl/6J, а также влияет на функционирование 5-HT системы мозга у мышей этих линий. Кроме того, впервые показано, что сверхэкспрессия 5-HT₇ рецептора во фронтальной коре вызывает депрессивно-подобное поведение у мышей линии C57Bl/6J.

Теоретическая и практическая значимость исследования

Результаты данной работы вносят вклад в понимание роли 5-HT_{1A} и 5-HT₇ рецепторов в новом механизме регуляции серотониновой системы мозга, связанном как с увеличением количества 5-HT₇ рецепторов так и, вероятно, с образованием гетеродимерных комплексов. В работе исследуется новый экспериментальный механизм, значительно повышающий уровень 5-HT₇ рецепторов в среднем мозге, что гипотетически может повысить уровень обмена серотонина ингибируя пресинаптические 5-HT_{1A} рецепторы. С другой стороны, сверхэкспрессия 5-HT₇ рецептора во фронтальной коре, вероятно, ингибируя постсинаптические 5-HT_{1A} рецепторы гипотетически может объяснить механизмы формирования депрессивно-подобного поведения у животных. Полученные результаты могут в дальнейшем послужить основой для разработки новых препаратов, мишенью для которых будут являться взаимодействия между рецепторами, а также дополнить

программы обучения для студентов биологических и медицинских специальностей высших учебных заведений.

Степень достоверности и апробация результатов

Высокая степень достоверности полученных результатов обосновывается достаточным объемом экспериментального материала с большим объемом исследованных выборок с применением современных высокотехнологичных молекулярно-генетических методов исследования и современного оборудования, а также адекватного выбора критериев для статистической обработки результатов. Результаты работы опубликованы в ведущих международных и российских журналах.

Личное участие автора в получении результатов, изложенных в диссертации

Родной А.Я. лично участвовал в разработке всех этапов диссертационной работы, осуществлял анализ литературы по теме исследования с систематизацией взглядов отечественных и зарубежных авторов по изучаемой проблематике. Соискатель принимал непосредственное участие в формулировании целей и задач, анализе и обсуждении экспериментальных данных. Оформление диссертации и автореферата выполнены лично. Основные результаты, изложенные в диссертации, получены автором самостоятельно. Все эксперименты по изучению поведения и определению уровней экспрессии генов и белков, а также вся статистическая обработка полученных данных были проведены лично автором. В определении уровня моноаминов помогали к.б.н. Антонов Е.В. и к.б.н. Базовкина Д. В.

Соответствие диссертационной работы выбранной специальности

Диссертация Родного Александра Ярославовича на тему «Влияние сверхэкспрессии гена 5-HT7 рецепторов в мозге на регуляцию нормального и депрессивноподобного поведения и пластичность серотониновой системы мозга» соответствует паспорту научной специальности 1.5.5 – физиология человека и животных (биологические науки): формуле специальности,

ориентированной на изучение функционирования организма животных и человека с использованием поведенческих, физиологических, биохимических, генетических, молекулярно-биологических подходов для анализа функций организма, в том числе, областях исследования паспорта научной специальности:

п.2: анализ механизмов нервной и гуморальной регуляции, генетических, молекулярных, биохимических процессов, определяющих динамику и взаимодействие физиологических функций;

п.3: Исследование закономерностей функционирования основных систем организма;

п.6: Изучение механизмов функционирования клеток, тканей, органов, принципов их системной организации;

п.9: Изучение молекулярной и интегративной организации физиологических функций.

Ценность научных работ соискателя и полнота изложения материалов диссертации в работах, опубликованных соискателем

Основные результаты работы подробно изложены в пяти статьях, опубликованных в российских и зарубежных журналах (WoS, Scopus) и представлены на пяти российских и трех зарубежных конференциях.

1. **Rodnyy, Alexander Ya.**; Kondaurova, Elena; Bazovkina, Daria; Kulikova, Elisabeth A.; Ilchibaeva, Tatiana; Kovetskaya, Alexandra I.; Baraboshkina, Irina A.; Bazhenova, Ekaterina; Popova, Nina; Naumenko, Vladimir. // Serotonin 5-HT-7 receptor overexpression in raphe nuclei area produces antidepressive effect and affects brain serotonin system in male mice. // J Neurosci Res. 2022 Jul; 100(7):1506-1523.
2. Elena M. Kondaurova, **Alexander Ya. Rodnyy**, Tatiana V. Ilchibaeva, Anton S. Tsybko, Dmitry V. Eremin, Yegor V. Antonov, Nina K. Popova and Vladimir S. Naumenko. // Genetic Background Underlying 5-HT1A Receptor Functioning Affects the Response to Fluoxetine // International Journal of Molecular Sciences — 2020. — 21(22), 8784
3. Elena M. Kondaurova, Alexandra V. Plyusnina, Tatiana V. Ilchibaeva, Dmitry V. Eremin, **Alexander Ya. Rodnyy**, Yulia D. Grygoreva and Vladimir S. Naumenko. // Effects of a

- CC2D1A/Freud-1 Knockdown in the Hippocampus on Behavior, the Serotonin System, and BDNF // INT J MOL SCI 2021
4. **А.Я. Родный**, Е. А. Куликова, Е. М. Кондаурова, В. С. Науменко. // Серотониновые 5-HT1A, 5-HT2A и 5-HT7 рецепторы в мозге мышей линии BTBR – модели аутизма // *Нейрохимия* — 2021. — Том 38, № 1, с. 1–9.
 5. **А.Я. Родный**, И. И. Белокопытова, Е. В. Антонов, В. С. Науменко, Е. М. Кондаурова. // Исследование пластичности серотониновой системы мозга с помощью рекомбинантных линий мышей, несущих 1473G-аллель гена триптофангидроксилазы-2 и различающихся дистальным фрагментом хромосомы 13, содержащим ген, кодирующий 5-HT1A рецептор. *Нейрохимия*. — 2020. — том 37, № 4, с. 338–349
 6. **A.Rodnyy**, N. Khotskin, Y. Antonov, E. Kondaurova, E. Kulikova, V. Naumenko. // Effect of 5-HT1A receptor gene overexpression in hippocampus on behavior and neuroplasticity in BTBR mice – animal model of autism // *European Neuropsychopharmacology* — 2020. — Vol. 40, Suppl. 1, November 2020, Pages S75-S76
 7. Vladimir Naumenko, **Alexander Rodnyy**, Nikita Khotskin, Yegor Antonov, Elena Kondaurova, Elizabeth Kulikova. On the behavior and 5-HT1A receptor functioning in the brain of BTBR mice – The animal model of autism // *IBRO Reports*. — 2019. — Volume 6, Supplement, September 2019, Page S225
 8. Влияние сверхэкспрессии 5-HT7 рецептора в среднем мозге на депрессивноподобное поведение и серотониновую систему мозга у мышей / **Родный А.Я.**, Ильчибаева Т.В., Базовкина Д.В., Куликова Е.А., Науменко В.С. // 25-ая Пущинская школа-конференция молодых ученых с международным участием «Биология – наука XXI века»
 9. Effects of *Htr7* Gene Overexpression in Midbrain Followed Prolonged Ethanol Exposure On Behavior and Brain 5-Ht System of C57bl/6j Mice / **А.Я. Родный**, A.S. Oreshko, T.V. Ilchibaeva, D.V. Bazovkina, V.S. Naumenko / III международная конференция «Volga Neuroscience Meeting 2021»
 10. Сверхэкспрессия 5-HT7 рецептора в области ядер шва оказывает антидепрессивный эффект и влияет на серотониновую систему мозга у мышей / **А.Я. Родный**, Т.В. Ильчибаева, Е.А. Куликова, Д.В. Базовкина, В.С. Науменко / VIII Международная научно-практическая конференция молодых ученых: биофизиков, биотехнологов, молекулярных биологов и вирусологов — 2021 OpenBio
 11. Эффект сверхэкспрессии гена *Htr7* в среднем мозге на пластичность серотониновой системы мозга у мышей линии ASC - генетической модели депрессии / **Родный А.Я.**, Барабошкина ИА, Ильчибаева ТВ, Антонов ЕВ, Куликова ЕА, Базовкина ДВ, Науменко

ВС. / VII Международная научно-практическая конференция молодых ученых: биофизиков, биотехнологов, молекулярных биологов и вирусологов — 2020 OpenBio

12. Влияние сверхэкспрессии гена 5-HT7 рецепторов в мозге мышей, содержащихся в условиях сокращенной длины светового дня на пластичность серотониновой системы мозга / **А.Я. Родный**, Е.М. Кондаурова, Т.В. Ильчибаева, Е.В. Антонов, В.С. Наumenko / VI Международная научно-практическая конференция молодых ученых: биофизиков, биотехнологов, молекулярных биологов и вирусологов — 2019 OpenBio

Диссертация Родного Александра Ярославовича на тему «Влияние сверхэкспрессии гена 5-HT7 рецепторов в мозге на регуляцию нормального и депрессивноподобного поведения и пластичность серотониновой системы мозга» по специальности *1.5.5 – физиология человека и животных* представляет собой научно-квалификационную работу, в которой решена актуальная научная задача: изучение роли 5-HT7 рецепторов в мозге в регуляции нормального и депрессивноподобного поведения, а также на пластичность серотониновой системы мозга. Работа Родного Александра Ярославовича выполнена на высоком уровне с применением новейших молекулярно-генетических методов. Достоверность полученных результатов не вызывает сомнения. Большой объём проделанной работы дал автору возможность получить результаты, чрезвычайно важные для исследователей, занимающихся молекулярной биологией и нейробиологией. Сформулированные в работе выводы соответствуют полученным результатам. Результаты, представленные в диссертационной работе, получены лично автором. По совокупности полученных результатов диссертация Родного Александра Ярославовича соответствует требованиям п. 9, абзац 2 «Положения о присуждении учёных степеней», так как в диссертации содержится решение задач, имеющих важное значение для понимания механизмов, лежащих в основе депрессивных расстройств. Результаты работы могут представлять интерес для Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского

отделения Российской академии наук», Института биологии и медицины ННГУ им. Н.И. Лобачевского, Новосибирского государственного университета, МГУ им. М.В. Ломоносова, Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт физиологии им. И.П. Павлова Российской академии наук, г. Санкт-Петербург, Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт Высшей Нервной Деятельности и Нейрофизиологии РАН, г. Москва и других организаций, работающих в области нейробиологии и физиологии.

Диссертация «Влияние сверхэкспрессии гена 5-HT7 рецепторов в мозге на регуляцию нормального и депрессивноподобного поведения и пластичность серотониновой системы мозга» Родного Александра Ярославовича рекомендуется к защите на соискание учёной степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.5 – физиология человека и животных (биологические науки).

Заключение принято на заседании межлабораторного семинара отделения генетики животных и человека ИЦиГ СО РАН. Присутствовало на заседании 33 человека. Результаты голосования: "за" – 33 чел., "против" – 0 чел., "воздержалось" – 0 чел. Протокол № 06 от 14 ноября 2022 г.

доктор биологических наук,
председатель межлабораторного
семинара Отделения генетики
животных и человека ИЦиГ СО РАН

Мошкин Михаил Павлович

кандидат биологических наук,
секретарь межлабораторного
семинара Отделения генетики
животных и человека ИЦиГ СО РАН

Колосова Ирина Евстафьевна



Подпись _____
удостоверено _____ канцелярией
ИЦиГ СО РАН
"30 01 2023"