

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертационную работу Падериной Дианы Закировны на тему «Ассоциация полиморфных вариантов генов рецепторов дофамина, серотонина и гена пролактина с развитием нейролептической гиперпролактинемии у больных шизофренией», представленную к защите на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.7– Генетика

Актуальность темы исследования

Актуальность изучения механизмов формирования лекарственно-индуцированной гиперпролактинемии обусловлена высокой частотой встречаемости данного осложнения терапии (30–70%) у больных шизофренией, что диктует необходимость разработки методов персонализации применения антипсихотиков, разработки предиктивных и профилактических мероприятий, направленных на предотвращение развития неблагоприятных побочных реакций лекарственной терапии. Длительно существующая гиперпролактинемия сопряжена с такими осложнениями, как нарушение менструального цикла и бесплодие, галакторея, нарушение половой функции, снижение минеральной плотности костной ткани, остеопороз, сердечно-сосудистые заболевания и рак молочной железы. Фактор риска нейролептической гиперпролактинемии имеет существенную генетическую компоненту, что делает актуальным исследование однонуклеотидных полиморфизмов генов, вовлеченных в механизм её развития. Исследование генетических факторов, влияющих на индивидуальную вариабельность клинических результатов антипсихотического лечения и предсказание риска развития побочных эффектов является актуальной и важной задачей фармакогенетики. В зарубежной литературе широко представлены результаты исследований фармакокинетических и фармакодинамических генетических факторов развития побочных эффектов антипсихотической терапии, и, в частности, гиперпролактинемии, тогда как в отечественной литературе встречаются лишь единичные публикации по данной проблематике.

Диссертационная работа Падериной Д.З. посвящена изучению ассоциаций полиморфных вариантов генов рецепторов дофамина, серотонина и гена пролактина с развитием антипсихотик-индуцированной гиперпролактинемии у пациентов с шизофренией. Выбор исследуемых генов хорошо обоснован, так как данные рецепторы являются основными мишенями для действия нейролептиков, а также вовлечены в механизм регуляции секреции пролактина. Основываясь на вышеизложенном, диссертационная работа Дианы Закировны является актуальным и перспективным научным исследованием.

Степень обоснованности научных положений и выводов, сформулированных в диссертационной работе, их достоверность и новизна

Диссертационная работа Падериной Д.З. проведена на высоком методическом уровне. Научные положения и выводы, сформулированные в диссертации, соответствуют поставленным задачам и в полном объеме представляют полученные результаты исследования. Лабораторные, молекулярно-генетические и статистические методы при проведении работы подобраны адекватно поставленной цели и задачам исследования. Достоверность полученных результатов обеспечена достаточным объемом исследуемой

выборки, использованием современных методов исследования, детальным анализом полученных данных и корректными способами статистической обработки. Научная новизна и достоверность исследования, положений и выводов, сформулированных в диссертационной работе, подкреплены полученными результатами интеллектуальной деятельности.

Научная новизна диссертационного исследования

Научная новизна заключается в том, что автором впервые было проведено фармакогенетическое исследование гиперпролактинемии у пациентов с шизофренией Сибирского региона, что позволило выявить генетические маркеры, ассоциированные с развитием изучаемой патологии. Полученные автором результаты могут служить для своевременной оценки риска развития гиперпролактинемии.

В результате проведенного генотипирования автором впервые установлены ассоциации полиморфизмов генов рецепторов дофамина *DRD2* (rs6277), *DRD4* (rs936461), серотонина *HTR2C* (rs3813929, rs569959, rs17326429, rs4911871) и гена *PRL* (rs1341239) с гиперпролактинемией. В работе выявлен гаплотип гена *HTR2C* (rs3813929*T, rs569959*G, rs17326429*A, rs6318*G, rs4911871*G, rs5946189*T) повышающий риск развития изучаемого побочного эффекта нейролептической терапии. В связи с тем, что половые различия также являются одним из факторов вариабельности фармакологического ответа, автором был проведен ассоциативный анализ в группах женщин и мужчин и выявлены гендер-специфические ассоциации маркеров *DRD2* (rs4245147), *DRD3* (rs167771), *DRD4* (rs936461), *HTR2A* (rs6312), *HTR2C* (rs569959, rs4911871) и *PRL* (rs1341239) с развитием гиперпролактинемии. Также автором впервые продемонстрирована связь исследуемых полиморфных вариантов генов *DRD2*, *DRD3*, *HTR1B*, *HTR2C*, *HTR3A* и *PRL* с гиперпролактинемией в зависимости от применяемой антипсихотической терапии (терапия типичными и атипичными антипсихотиками, и, в частности, рisperидоном).

Научная и практическая значимость диссертационного исследования

В диссертационном исследовании получены новые данные, расширяющие представления о генетической компоненте нейролептической гиперпролактинемии, которые могут способствовать разработке новых подходов к предикции и лечению данного осложнения антипсихотической терапии. Результаты работы могут быть включены в учебные программы на факультетах вузов биологического и медицинского профиля.

Практическая значимость диссертационного исследования не вызывает сомнений. Автором разработано пособие для врачей «Гиперпролактинемия у больных шизофренией: клинические особенности и модель прогноза с применением генетического тестирования», которое может быть использовано в лечебном и образовательном процессах. Зарегистрирована база данных «Клинические и фармакогенетические характеристики больных шизофренией с антипсихотик-индуцированной гиперпролактинемией» № 2019621451, применение которой актуально в научных исследованиях для изучения клинических и психофармакологических особенностей гиперпролактинемии у больных шизофренией и прогноза риска развития на основе фармакогенетического тестирования. Результаты проведенного исследования вошли в

создание программы для ЭВМ № 2021614034 «Программа поддержки принятия врачебных решений выбора антипсихотической терапии для лечения больных шизофренией с учётом риска развития гиперпролактинемии».

Структура и содержание диссертационной работы

Диссертация изложена на 208 страницах машинописного текста, построена традиционно и состоит из введения, обзора литературы, описания материала и методов, результатов и обсуждения, заключения, выводов, списка сокращений, списка литературы и четырех приложений. Работа иллюстрирована 8 рисунками и 35 таблицами. Список литературы содержит 287 источников, из них 23 отечественных и 264 зарубежных публикаций.

Во введении описана актуальность темы исследования, степень её разработанности, представлены цель и задачи, описана и обоснована научная новизна, теоретическая и практическая значимость исследования, представлены методология и методы диссертационного исследования, сформулированы положения, выносимые на защиту, степень достоверности результатов проведенных исследований, а также указан личный вклад автора и этапы апробации результатов исследования.

В обзоре литературы рассматриваются этиология и патогенез шизофрении, описаны клинические особенности нейролептической гиперпролактинемии и стратегии её преодоления, представлен аналитический обзор данных литературы о роли исследуемых рецепторов, генов в механизме развития гиперпролактинемии. Затем последовательно рассматриваются исследуемые гены-кандидаты в развитии гиперпролактинемии и других побочных эффектов нейролептиков. Приводятся данные о гене пролактина *PRL*, структуре, функциях и регуляции секреции пролактина. Характер изложения содержания библиографических отечественных и зарубежных источников обосновывает целесообразность выполнения данного исследования.

Материал и методы исследования изложены четко и лаконично, при этом полно отражают все этапы выполненного исследования. Автором охарактеризована группа пациентов, вошедших в исследование, приведен дизайн исследования, описаны применяемая антипсихотическая терапия, использованные в работе методы исследования и статистическая обработка данных.

Глава «Результаты и обсуждение» разделена на 6 подглав. В первом разделе приводится клиническая характеристика обследованных пациентов, описаны основные закономерности, наблюдающиеся при нейролептической гиперпролактинемии. Во втором разделе представлена характеристика полиморфных вариантов исследуемых генов. Третий раздел посвящен описанию и обсуждению результатов ассоциативного анализа, выполненного на общей выборке исследования. В четвертом разделе представлены результаты исследования вклада генетических маркеров в развитие гиперпролактинемии с учетом половой принадлежности пациентов и получаемой антипсихотической терапии. Пятый раздел посвящен анализу уровня пролактина в зависимости от генотипов полиморфных вариантов исследуемых генов рецепторов дофамина, серотонина и гена пролактина в общей группе сравнения, а также в группах пациентов, принимающих различную антипсихотическую терапию. Заканчивается данный раздел обсуждением и обобщением результатов, полученных в ходе ассоциативного анализа и исследования уровня пролактина. В последнем разделе результатов собственных исследований

приведена оценка прогностической эффективности полиморфных вариантов, ассоциированных с фенотипом гиперпролактинемии и построена прогностическая модель риска развития нейролептической гиперпролактинемии на основании клинических и генетических данных.

В заключении представлен анализ работы с позиции полученных результатов исследования. Автором сформированы шесть выводов, которые сопоставлены задачам проведенного исследования.

Сведения о полноте опубликованных научных работ

По теме диссертации опубликовано 28 работ, в том числе 3 статьи в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России, и 4 статьи в изданиях, индексируемых в международных базах Web of Science и Scopus, 4 статьи в прочих рецензируемых научных журналах, 14 тезисов в материалах отечественных и зарубежных конференций, 1 пособие для врачей. Автором получено свидетельство о государственной регистрации базы данных, а также свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ.

Соответствие автореферата основным положениям диссертации

Автореферат диссертации Падериной Дианы Закировны отражает основные положения диссертационной работы. В автореферате отражены актуальность исследования, степень разработанности темы, цель и задачи, научная новизна, теоретическая и практическая значимость исследования, сформулированы положения, выносимые на защиту и приведены полученные результаты, выводы.

Личный вклад автора несомненен и подтверждается достаточным количеством публикаций по теме исследования. Работа изложена последовательно, логично, хорошим научным языком.

Замечания

В диссертации имеются незначительные стилистические и пунктуационные погрешности, что в целом не нарушает общего положительного впечатления от данной работы. Существенных и принципиальных замечаний к структуре работы и ее содержанию нет.

При ознакомлении с работой возник вопрос: чем продиктовано проведение генотипирования несколькими методами, тогда как большая часть исследуемых однонуклеотидных полиморфизмов анализировались с помощью масс-спектрометрии MALDI-TOF?

Заключение

Диссертационная работа Падериной Дианы Закировны на тему «Ассоциация полиморфных вариантов генов рецепторов дофамина, серотонина и гена пролактина с развитием нейролептической гиперпролактинемии у больных шизофренией», представленная на соискание ученой степени кандидата биологических наук по

специальности 1.5.7 – Генетика, является самостоятельной, законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научно-практической задачи, имеющей существенное значение для развития медицинской генетики, фармакогенетики – изучение генетических предикторов риска развития нейрорепрогенеративной гиперпролактинемии.

По своей актуальности, научной новизне, теоретической и практической ценности полученных результатов, достоверности результатов и обоснованности выводов, методическому уровню и объему проведенных исследований, диссертационная работа Падериной Дианы Закировны полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013 г. (ред. от 25.01.2024 г.), предъявляемым к кандидатским диссертациям и соответствует формуле специальности 1.5.7 – Генетика, а сам автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.7 – Генетика.

Официальный оппонент

Главный научный сотрудник, заведующая лабораторией экспериментальных моделей нейropsychиатрических нарушений
Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт нейронаук и медицины»,
доктор биологических наук, доцент



Т.Г. Амстиславская

24.04.2024

Подпись официального оппонента д.б.н. Амстиславской Т.Г. заверяю:

Директор ИИИИМ
Л.И. Артанос
24.04.2024

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт нейронаук и медицины».

Адрес: 630117, г. Новосибирск, ул. Тимакова, 4.

Тел. (383) 373-01-85; e-mail: inm@neuronm.ru; электронный адрес: <https://www.neuronm.ru/>.

Адрес электронной почты оппонента: amstislavskayatg@neuronm.ru.

