

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 (биологические науки)

Актуальность темы диссертационной работы

Шизофрения представляет собой тяжелое и инвалидизирующее психическое заболевание, которое является предметом обширных исследований. В силу недостаточной изученности этиологии и патогенеза, недостаточной эффективности лечения и социальных последствий шизофрении остается одной из основных проблем психиатрии.

Проблема нейроэндокринных побочных эффектов, развивающихся в процессе нейролептической терапии пациентов с шизофренией, в последние годы неоднократно освещалась в отечественной и зарубежной литературе. Нейролептики или их потенциальные метаболиты оказывают терапевтический эффект, связываясь с мишенями в центральной нервной системе, особенно с дофаминовыми и серотониновыми рецепторами. Данные препараты могут также вызывать разнообразные нежелательные лекарственные реакции, в частности гиперпролактинемия. Особая роль в патогенезе нейролептической гиперпролактинемии принадлежит генетическим факторам, генетическим особенностям пациентов, которые могут определять 20–95% всех неблагоприятных фармакологических ответов. Уточнение многих вопросов, касающихся частоты развития и патогенеза гиперпролактинемии, в определенной степени характерной для каждого из применяемых на сегодняшний день нейролептических препаратов, позволит более взвешенно назначать терапию и минимизировать развитие побочных эффектов. Проведение фармакогенетических исследований и разработка методов, позволяющих индивидуализировать антипсихотическую терапию, является одной из важнейших задач фундаментальной медицины на современном этапе.

Диссертационная работа Падериной Дианы Закировны посвящена изучению молекулярно-генетических факторов патогенеза нейролептической гиперпролактинемии у больных шизофренией в условиях длительной терапии антипсихотическими препаратами. Несомненная актуальность исследования объясняется существованием частых побочных явлений

фармакотерапии, которые приводят к назначению дополнительных корректирующих лекарственных средств и затрудняют продолжение антипсихотической терапии.

Таким образом, выбранная Д.З. Падериной тема диссертационного исследования представляет серьезный научный и клинический интерес.

Степень обоснованности научных положений и выводов, сформулированных в диссертационной работе

Цель исследования, поставленная автором диссертации, отражает актуальность проблемы. Степень обоснованности и достоверности результатов исследования, научных положений, выносимых на защиту, выводов обусловлена высоким уровнем проведенного анализа литературных данных, большим объемом выборки, четко выстроенной методологией и дизайном исследования. Работа выполнена на высоком методическом уровне с применением современных и адекватных молекулярно-генетических методов и статистических алгоритмов обработки полученных данных.

По теме диссертационного исследования опубликовано 28 работ, из которых 7 статей в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК и в изданиях, индексируемых в базах Web of Science и Scopus, получено два свидетельства о регистрации базы данных и программы для ЭВМ, опубликовано пособие для врачей. Материалы диссертации были представлены на многочисленных конференциях различного уровня.

Научная новизна диссертационного исследования

Автором впервые проведено фармакогенетическое исследование нейролептической гиперпролактинемии у пациентов с шизофренией Сибирского региона. Продемонстрированы клинико-демографические характеристики пациентов и выявлены клинические факторы риска развития гиперпролактинемии у больных шизофренией, длительно получающих нейролептическую терапию. Впервые установлены маркеры генов рецепторов дофамина *DRD2*, *DRD4*, рецептора серотонина *HTR2C*, а также гена *PRL*, ассоциированные с развитием гиперпролактинемии. Показано, что гаплотип X-сцепленного гена *HTR2C* (rs3813929*T, rs569959*G, rs17326429*A, rs6318*G, rs4911871*G, rs5946189*T) является рисковым в отношении развития нейролептической гиперпролактинемии. Автором впервые были выявлены гендер-специфические ассоциации с изучаемым синдромом для полиморфных вариантов генов *DRD2*, *DRD3*, *DRD4*, *HTR2A*, *HTR2C*, *PRL*. Также была установлена связь ряда молекулярно-генетических маркеров генов *DRD2*, *DRD3*, *HTR2C*, *HTR3A*, *HTR1B* и *PRL* с

гиперпролактинемией в зависимости от профиля получаемой антипсихотической терапии. Впервые была изучена зависимость уровня пролактина от полиморфных вариантов изучаемых генов у больных шизофренией. Автором была рассчитана прогностическая модель риска развития гиперпролактинемии на основании клинических и генетических данных, что позволяет использовать персонализированную тактику в отношении назначения психофармакотерапии.

Научная и практическая значимость исследования

В работе продемонстрирован вклад исследуемых молекулярно-генетических маркеров в патогенез нейролептической гиперпролактинемии. Результаты исследования дополняют фундаментальные знания о гиперпролактинемии и могут служить основой для дальнейшего исследования молекулярных механизмов развития эндокринных побочных эффектов.

Практическая значимость подтверждена разработанным пособием для врачей «Гиперпролактинемия у больных шизофренией: клинические особенности и модель прогноза с применением генетического тестирования», зарегистрирована база данных «Клинические и фармакогенетические характеристики больных шизофренией с антипсихотик-индуцированной гиперпролактинемией» и программа для ЭВМ «Программа поддержки принятия врачебных решений выбора антипсихотической терапии для лечения больных шизофренией с учётом риска развития гиперпролактинемии». В перспективе, полученные данные могут послужить основой разработки индивидуальных подходов для диагностики и профилактики нейролептической гиперпролактинемии у больных шизофренией, что является перспективным направлением персонализированной медицины.

Общая характеристика диссертационной работы

Диссертационная работа Падериной Дианы Закировны включает 208 страниц машинописного текста. Работа построена по традиционной схеме и состоит из «Оглавления», «Введения», «Обзор литературы», «Материал и методы», «Результаты и обсуждение», «Заключения», «Выводов», «Списка сокращений», «Списка литературы» и «Приложения». Работа содержит 8 рисунков, 35 таблиц и 4 приложения. Библиографический указатель содержит 287 источников, среди которых 23 отечественных источника и 264 зарубежных. Текст диссертации выполнен в научном стиле, хорошо структурирован, изложен последовательно и логично.

В разделе «Введение» отражена актуальность, степень разработанности темы исследования, научная новизна и значимость исследования, сформулированы цель, задачи и положения, выносимые на защиту, описан личный вклад автора, степень достоверности и апробация результатов.

В главе «Обзор литературы» автором проводится анализ отечественной и зарубежной научной литературы по теме исследования. Рассматриваются генетические основы, этиология и патогенез шизофрении. Представлен анализ научных данных о клинических и генетических особенностях антипсихотик-индуцированной гиперпролактинемии. Описана роль полиморфизма исследуемых генов дофаминергической и серотонинергической систем, а также гена пролактина в развитии побочных эффектов фармакотерапии.

В главе «Материал и методы» приведен дизайн исследования, критерии исключения, обозначены характеристики выборок. Дано описание используемых в работе методов выделения ДНК, определения уровня сывороточного пролактина, молекулярно-генетических методов. Методы исследования, выбранные автором, являются современными и высокоинформативными. Приведены методы статистической обработки данных.

Результаты собственных исследований представлены в третьей главе, которая включает несколько разделов в соответствии с поставленными задачами. В первом разделе представлена характеристика обследованных пациентов и описаны факторы риска развития гиперпролактинемии. Следующий раздел посвящен подробному описанию и характеристике 50 исследуемых в работе полиморфных вариантов генов рецепторов дофамина, серотонина и гена пролактина. Далее следуют несколько разделов, посвященных результатам ассоциативного анализа по вовлеченности изученных маркеров в генах рецепторов дофамина, серотонина и гена пролактина в развитие нейролептической гиперпролактинемии у пациентов с шизофренией. В четвертом разделе автор приводит результаты касательно вклада исследуемых маркеров с учетом полового диморфизма и профиля получаемой антипсихотической терапии. Пятый раздел посвящен исследованию уровня пролактина в зависимости от генотипов полиморфных вариантов исследуемых генов в группах женщин и мужчин с шизофренией. В шестом разделе автором приводятся данные по оценке прогностической эффективности исследуемых маркеров и построена прогностическая модель риска развития гиперпролактинемии на основании клинических и генетических данных.

В «Заключении» отображены основные итоги проведенного исследования. Диссертация завершается шестью выводами, соответствующими цели и задачам исследования.

Степень достоверности результатов исследований

Достоверность результатов исследования обеспечивается достаточным объемом исследуемой выборки, использованием современных молекулярно-генетических методов и статистических алгоритмов обработки полученных данных.

Соответствие автореферата основным положениям диссертации

Автореферат диссертации Падериной Дианы Закировны соответствует основным положениям диссертации и отражает содержание выполненной работы. Диссертация и автореферат оформлены в соответствии с ГОСТ Р 7.0.11-2011.

Личное участие автора в исследовании несомненно: диссертантом разработан дизайн исследования, в соответствии с целью и задачами работы сделан выбор методов и методик исследования. Автором лично проведены определение концентрации гормона пролактина в сыворотке крови, выделение ДНК, генотипирование по исследуемым однонуклеотидным полиморфизмам и статистическая обработка результатов. Данные исследования проанализированы и представлены в тексте диссертации, публикациях в зарубежной и отечественной печати, представлены на конференциях различного уровня в виде устных и стендовых докладов.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Результаты диссертационного исследования могут быть использованы в учебном процессе на факультетах вузов биологического и медицинского профиля, а также в качестве теоретических данных для разработки методов прогнозирования риска развития нейрорепродуктивной гиперпролактинемии.

Работа изложена грамотно, хорошим научным языком. Принципиальных замечаний по оформлению и содержанию диссертации нет.

Заключение

Диссертационная работа Падериной Дианы Закировны на тему «Ассоциация полиморфных вариантов генов рецепторов дофамина, серотонина и гена пролактина с развитием нейрорепродуктивной гиперпролактинемии у больных шизофренией», представленная на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.7 – Генетика (биологические науки) является самостоятельно выполненной и законченной научно-квалификационной работой, в которой решена

актуальная научно-практическая задача по изучению молекулярно-генетических маркеров, способных предсказать риск развития нейрорепродуктивной гиперпролактинемии у больных шизофренией. Результаты исследования обладают теоретической, практической значимостью и имеют существенное значение для расширения фундаментальных знаний в области медицинской генетики, фармакогенетики и психиатрической генетики.

Диссертационное исследование Падериной Дианы Закировны по своему объему, актуальности, научной новизне, методологическому уровню, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов и обоснованности выводов полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013 г. (в редакции с изменениями, утвержденными Постановлением Правительства РФ от 30.07.2014 №723; от 21.04.2016 г. №335; от 02.08.2016 г. №748; от 29.05.2017 №650; от 28.08.2017 №1024, от 01.10.2018 г. №1168; от 20.03.2021 №426; от 11.09.2021 №1539 и др.), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук и соответствует формуле специальности 1.5.7 – Генетика (биологические науки).

Автор диссертационной работы, Падерина Диана Закировна, заслуживает присуждения искомой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.7 – Генетика (биологические науки).

Официальный оппонент:

Профессор кафедры психиатрии, наркологии,
психотерапии и клинической психологии

ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России
доктор медицинских наук, 3.1.17 – Психиатрия и наркология

Асадуллин Азат Раилевич

«26» апреля 2024г.



Подпись доктора медицинских наук, доцента Асадуллина А.Р. заверяю.

Ученый секретарь совета ФГБОУ ВО

«Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского»

Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор

Липатова Татьяна Евгеньевна

Адрес: 410012, г. Саратов, ул. Большая Казачья, д. 112, телефон : +7 (8452) 49-33-70

E-mail: meduniv@sgmu.ru

