

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Падериной Дианы Закировны на тему «Ассоциация полиморфных вариантов генов рецепторов дофамина, серотонина и гена пролактина с развитием нейролептической гиперпролактинемии у больных шизофренией», представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.7 Генетика

Шизофрения представляет собой распространенное, полифакторное расстройство ЦНС, а её терапия – серьезную биомедицинскую и социальную проблему. Общеизвестным способом лечения шизофрении является длительная терапия нейролептиками. Данные препараты, помимо своего основного клинического действия, обладают широким спектром побочных эффектов, которые затрудняют дальнейшее проведение терапии и существенно ухудшают качество жизни пациента. Одним из частых и серьезных побочных эффектов антипсихотической терапии является гиперпролактинемия. Патогенез её развития при психофармакотерапии до настоящего времени не известен, однако, с учетом генетической детерминированности самой шизофрении, важной может быть роль генетических факторов, обуславливающих чувствительность к ответу на терапию и развитию побочных эффектов.

Поэтому диссертационная работа Падериной Дианы Закировны, направленная на изучение генов рецепторов дофамина, серотонина и гена пролактина, а также их ассоциаций с развитием гиперпролактинемии в условиях длительной антипсихотической терапии, является актуальной и представляет большой научный интерес.

В работе использованы современные методы молекулярно-генетических исследований: метод масс-спектрометрии MALDI-TOF, метод цифровой ПЦР и ПЦР в реальном времени. Достоверность полученных результатов не вызывает сомнений в связи с большим объемом выборки пациентов, корректными методами исследования и грамотным статистическим анализом.

В рамках диссертационной работы было проведено обследование 446 пациентов с диагнозом шизофрении (МКБ-10: F20). Автором было выявлено, что женский пол, молодой возраст и, выраженные в хлорпромазиновом эквиваленте, высокие дозы антипсихотиков являются клиническими факторами риска развития гиперпролактинемии. Проведённое фармакогенетическое исследование показало, что в формировании генетической предрасположенности к нейролептической гиперпролактинемии участвуют следующие полиморфные варианты генов: в общей группе пациентов – *DRD2* (rs6277), *DRD4* (rs936461), *HTR2C* (rs3813929, rs569959, rs17326429, rs4911871) и *PRL* (rs1341239); в группе женщин – *DRD2* (rs4245147), *HTR2A* (rs6312); в группе мужчин – *DRD2* (rs4245147), *DRD3* (rs167771), *DRD4* (rs936461), *HTR2C* (rs569959, rs4911871), *PRL* (rs1341239). Анализ гаплотипов позволил выявить гаплотип TGAGGT гена *HTR2C*, повышающий риск развития нейролептической гиперпролактинемии. По результатам исследования вклад в формирование патологического фенотипа в зависимости от антипсихотической терапии вносят ряд маркеров генов дофаминовых рецепторов *DRD2*, *DRD3*, серотониновых рецепторов *HTR2C*, *HTR3A*, *HTR1B* и гена пролактина *PRL*. Автором также показана связь некоторых полиморфных вариантов исследуемых генов с уровнем сывороточного пролактина.

Результаты работы Падериной Д.З. не только важны в теоретическом аспекте, но и имеют практическую значимость, которая определяется возможностью использования полученных данных диссертационной работы для разработки лечебно-диагностических мероприятий. Автором разработана прогностическая модель риска развития антипсихотик-индуцированной гиперпролактинемии. В данной модели факторами, влияющими на риск развития данного осложнения, являются пол, возраст и SNP-маркеры rs4911871 (*HTR2C*), rs1341239 (*PRL*). Использование прогностической модели в психиатрической практике позволит своевременно выявить пациентов, с повышенным риском развития гиперпролактинемии, и определить дальнейшую тактику ведения пациента.

В целом, при анализе автореферата диссертации можно заключить, что работа Падериной Д.З. является законченным трудом, выполненным на высоком и современном методическом уровне. Учитывая объём выборки, методы проведенного исследования и корректный статистический анализ, полученные результаты представляются новыми, оригинальными и сомнений не вызывают. Положения, выносимые на защиту, и выводы объективно обоснованы автором и грамотно, корректно сформулированы.

Автореферат написан хорошим научным языком, классически изложен и содержит 4 рисунка, 11 таблиц. Материалы диссертации опубликованы в 28 научных работах, в том числе 4 статьи в журналах, индексируемых в базах данных Web of Science, Scopus и 3 статьи в российских журналах, включенных в список ВАК, тезисы, пособие для врачей, свидетельства о государственной регистрации базы данных и программы для ЭВМ. Принципиальных замечаний по автореферату диссертации Падериной Д.З. и его оформлению не имеется.

Таким образом, анализ автореферата позволяет сделать вывод, что диссертационная работа Падериной Дианы Закировны «Ассоциация полиморфных вариантов генов рецепторов дофамина, серотонина и гена пролактина с развитием нейрорептической гиперпролактинемии у больных шизофренией», представленная на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.7. Генетика, является самостоятельной законченной научно-квалификационной работой, имеющей существенное значение для развития фармакогенетики.

По своей актуальности, новизне, практической ценности полученных результатов, методическому уровню и объему проведенных исследований, представленная диссертационная работа полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013 г. (в редакции от 25.01.2024 г.), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук и соответствует шифру специальности 1.5.7 Генетика, а её автор – Падерина Диана Закировна заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.7 Генетика.

Согласен на сбор, обработку, хранение и передачу моих персональных данных в работе диссертационного совета 24.1.215.03 на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук».

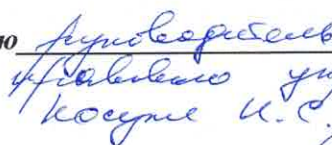
Руководитель группы направления
«Нейробиология» Научного центра генетики и
наук о жизни АНО ВО «Научно-
технологический университет «Сириус»,
д.б.н., профессор РАН


Калуев Алан Валерьевич

16.4.2024 г.

Автономная некоммерческая образовательная организация высшего образования
«Научно-технологический университет «Сириус», Научный центр генетики и наук о жизни
354340, Российская Федерация, Краснодарский край, пгт. Сириус, Олимпийский пр-т, д. 1,
Университет «Сириус». Телефон: + 7 931 362 40 61, e-mail: avkalueff@gmail.com

Подпись Калуева Алана Валерьевича заверяю


Косов И.С.

