

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА 24.1.215.03,
СОЗДАННОГО НА БАЗЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО
БЮДЖЕТНОГО НАУЧНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ «ТОМСКИЙ
НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЦЕНТР
РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК», МИНИСТЕРСТВО НАУКИ И
ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ, ПО
ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ
УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ КАНДИДАТА НАУК

аттестационное дело № _____

решение диссертационного совета от 31.05.2024 № 10

О присуждении Падериной Диане Закировне, гражданке Российской Федерации, ученой степени кандидата биологических наук.

Диссертация «Ассоциация полиморфных вариантов генов рецепторов дофамина, серотонина и гена пролактина с развитием нейрорептической гиперпролактинемии у больных шизофренией» по специальности 1.5.7 Генетика (биологические науки) принята к защите 12 октября 2023 г. (протокол заседания № 6) диссертационным советом 24.1.215.03, созданным на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Министерство науки и высшего образования Российской Федерации; 634050, г. Томск, ул. Набережная реки Ушайки, д. 10; Приказ Минобрнауки России от 24.01.2017 г. №19/нк (с изменениями Приказ Минобрнауки России № 568/нк от 07.06.2017 г.; Приказ Минобрнауки России № 1203/нк от 12.12.2019 г.; Приказ Минобрнауки России № 561/нк от 03.06.2021 г.; Приказ Минобрнауки России № 760/нк от 11.04.2023 г.; Приказ Минобрнауки России №1492/нк от 12.07.2023 г.; Приказ Минобрнауки России №1955/нк от 12.10.2023 г.; Приказ Минобрнауки России № 219/нк от 12.03.2024 г.). Деятельность диссертационного совета 24.1.215.03, была приостановлена (Приказ Минобрнауки России №1955/нк от 12.10.2023 г.), в

марте 2024 года деятельность диссертационного совета 24.1.215.03 была возобновлена (Приказ Минобрнауки России №219/нк от 12.03.2024 г.).

Соискатель Падерина Диана Закировна, «21» октября 1991 года рождения, в 2016 году окончила Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Национальный исследовательский Томский государственный университет» по направлению подготовки «06.04.01 Биология». В 2020 году соискатель окончила аспирантуру в Федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Национальный исследовательский Томский государственный университет» по направлению подготовки 06.06.01 Биологические науки, специальность 1.5.7 Генетика. Соискатель работает научным сотрудником в лаборатории молекулярной генетики и биохимии Научно-исследовательского института психического здоровья Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Министерство науки и высшего образования Российской Федерации.

Диссертация выполнена на базе кафедры генетики и клеточной биологии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Национальный исследовательский Томский государственный университет» и в лаборатории молекулярной генетики и биохимии Научно-исследовательского института психического здоровья Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Министерство науки и высшего образования Российской Федерации.

Научный руководитель – доктор медицинских наук, профессор Иванова Светлана Александровна, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Научно-исследовательский институт

психического здоровья, заместитель директора по научной работе, руководитель лаборатории молекулярной генетики и биохимии.

Официальные оппоненты:

Асадуллин Азат Раилевич, доктор медицинских наук, доцент, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, профессор кафедры психиатрии, наркологии, психотерапии и клинической психологии;

Амстиславская Тамара Геннадьевна, доктор биологических наук, доцент, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт нейронаук и медицины», главный научный сотрудник, заведующая лабораторией экспериментальных моделей нейropsychиатрических нарушений

дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация – Федеральное государственное бюджетное научное учреждение Уфимский федеральный исследовательский центр Российской академии наук, г. Уфа, в своем положительном отзыве, подписанном Гареевой Анной Эмировной, доктором биологических наук, ведущим научным сотрудником лаборатории молекулярной генетики человека Института биохимии и генетики – обособленного структурного подразделения Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук, указала, что теоретическая значимость результатов исследования заключается в получении новых фундаментальных знаний о значении исследуемых генетических маркеров в патогенезе нейрорепроductive гиперпролактинемии. На основе результатов исследования зарегистрирована база данных и программа для ЭВМ, которые могут быть использованы в клинической практике и научных исследованиях для изучения клинических, психофармакологических и молекулярно-

генетических особенностей нейролептической гиперпролактинемии. Рассчитана прогностическая модель риска развития гиперпролактинемии, которая может быть рекомендована к клиническому применению для выделения группы пациентов, нуждающихся в проведении мониторинга уровня пролактина ещё на начальных этапах лекарственной терапии, что будет способствовать повышению эффективности и безопасности нейролептической терапии пациентов с шизофренией. Диссертационная работа Падериной Дианы Закировны «Ассоциация полиморфных вариантов генов рецепторов дофамина, серотонина и гена пролактина с развитием нейролептической гиперпролактинемии у больных шизофренией» является самостоятельной законченной научно-квалификационной работой, которая решает важную научную задачу – идентификации генетических предикторов риска развития лекарственно-индуцированной гиперпролактинемии у пациентов с шизофренией. Представленная к защите диссертационная работа Дианы Закировны Падериной полностью соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.7 Генетика (биологические науки).

Отзыв 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» обсужден на семинаре лаборатории молекулярной генетики человека Института биохимии и генетики – обособленного структурного подразделения Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук.

Соискатель имеет 92 опубликованные работы, в том числе по теме диссертации опубликовано 28 работ, из них в рецензируемых научных изданиях опубликовано 7 работ, 1 пособие для врачей, зарегистрирована 1 база данных и 1 программа для ЭВМ. Работы, написанные при

непосредственном личном участии соискателя, посвящены изучению клинических факторов риска развития гиперпролактинемии у пациентов с шизофренией и исследованию однонуклеотидных полиморфизмов генов дофаминергической и серотонинергической систем, гена *PRL* в качестве генов-кандидатов в развитии изучаемого осложнения фармакотерапии.

В опубликованных работах соискателя надлежащим образом отражены все основные результаты диссертации и положения, выносимые на защиту.

Список основных работ:

1. Ivanova S.A., **Osmanova D.Z. (Paderina D.Z.)**, Freidin M.B., Fedorenko O.Yu., Boiko A.S., Pozhidaev I.V., Semke A.V., Bokhan N.A., Agarkov A.A., Wilffert B., Loonen A.J.M. Identification of 5-hydroxytryptamine receptor gene polymorphisms modulating hyperprolactinaemia in antipsychotic drug-treated patients with schizophrenia // World Journal of Biological Psychiatry. – 2017. – Vol. 18. – № 3. – P. 239-246 (Web of Science)
2. Ivanova S.A., **Osmanova D.Z. (Paderina D.Z.)**, Boiko A.S., Pozhidaev I.V., Freidin M.B., Fedorenko O.Yu., Semke A.V., Bokhan N.A., Kornetova E.G., Rakhmazova L.D., Wilffert B., Loonen A.J.M. Prolactin gene polymorphism (–1149 G/T) is associated with hyperprolactinemia in patients with schizophrenia treated with antipsychotics // Schizophrenia Research. – 2017. – Vol.182. – P. 110-114 (Web of Science)
3. Fedorenko O.Y., Loonen A.J.M., Vyalova N.M., Boiko A.S., Pozhidaev I.V., **Osmanova D.Z. (Paderina D.Z.)**, Rakhmazova L.D., Bokhan N.A., Ivanov M.V., Freidin M.B., Ivanova S.A. Hyperprolactinemia and *CYP2D6*, *DRD2* and *HTR2C* genes polymorphism in patients with schizophrenia // Physiology and pharmacology. – 2017. – Vol. 1. – P. 25-33 (Web of Science)
4. **Osmanova D.Z. (Paderina D.Z.)**, Freidin M.B., Fedorenko O.Yu., Pozhidaev I.V., Boiko A.S., Vyalova N.M., Tiguntsev V.V., Kornetova E.G., Loonen A.J.M., Semke A.V., Wilffert B., Bokhan N.A., Ivanova S.A. A pharmacogenetic study of patients with schizophrenia from West Siberia gets

insight into dopaminergic mechanisms of antipsychotic-induced hyperprolactinemia // BMC Medical Genetics. – 2019. –Vol. 20. –№ 1. –P.47 (Scopus)

5. **Падерина Д.З.**, Тигунцев В.В., Стегний В.Н. Аллельные варианты генов *DRD2* и *COMT* и антипсихотик-индуцированная гиперпролактинемия у больных шизофренией // Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Серия Естественные и Технические Науки. – 2020. – №1. –С. 201-204 (ВАК)
6. Бойко А.С., Пожидаев И.В., **Падерина Д.З.** Роль генов нейромедиаторных рецепторов в развитии антипсихотик-индуцированных побочных эффектов при шизофрении // Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Серия Естественные и Технические Науки. – 2020. – №3. –С. 17-22 (ВАК)
7. **Падерина Д.З.**, Фрейдин М.Б., Федоренко О.Ю., Стегний В.Н., Иванова С.А. Прогностическая модель риска развития гиперпролактинемии у пациентов с шизофренией на фоне антипсихотической терапии // Медицинская генетика. – 2020. –Т. 19. – № 2. – С. 3-10. (ВАК)

На диссертацию и автореферат поступили отзывы:

1. Руководителя группы направления «Нейробиология» Научного центра генетики и наук о жизни Автономной некоммерческой образовательной организации высшего образования «Научно-технологический университет «Сириус», доктора биологических наук, профессора РАН Калугева Алана Валерьевича (г. Сочи).
Отзыв положительный, замечаний не содержит.
2. Ректора Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующего кафедрой клинической фармакологии и терапии имени

академика Б.Е. Вотчала, доктора медицинских наук, профессора РАН, академика РАН Сычева Дмитрия Алексеевича (г. Москва).

Отзыв положительный, замечаний не содержит.

3. Руководителя Института персонализированной психиатрии и неврологии, главного научного сотрудника Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В.М. Бехтерева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктора медицинских наук Насыровой Регины Фаритовны (г. Санкт-Петербург).

Отзыв положительный, замечаний не содержит.

4. Заведующей лабораторией клинической генетики Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный центр психического здоровья», доктора биологических наук, профессора Голимбет Веры Евгеньевны (г. Москва).

Отзыв положительный, замечаний не содержит.

5. Заведующего сектором генетических коллекций нейропатологий Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», главного научного сотрудника, доктора биологических наук Куликова Александра Викторовича (г. Новосибирск).

Отзыв положительный, замечаний не содержит.

6. Заведующего кафедрой медицинской генетики и клинической нейрофизиологии Института последипломного образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, доктора медицинских наук, доцента Дмитренко Дианы Викторовны (г. Красноярск).

Отзыв положительный, замечаний не содержит.

7. Руководителя лаборатории патологии мозга Московского научно-исследовательского института психиатрии – филиала Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии имени В.П. Сербского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктора медицинских наук, профессора Узбекова Марата Галиевича (г. Москва).

Отзыв положительный, замечаний не содержит.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации, в которой работают ученые, являющиеся ведущими специалистами по теме защищаемой диссертаций, обосновывался их научным авторитетом, широкой известностью и достижениями в данной отрасли науки, их компетентностью для определения научной и практической ценности диссертации и наличием научных направлений исследований (генетика многофакторных заболеваний, медицинская генетика и фармакогенетика), которые активно разрабатываются учеными и коллективами ученых, имеющими достаточное количество профильных публикаций в Перечне ведущих российских рецензируемых журналов и изданий в международных базах цитирования, что подтверждено представленными сведениями об оппонентах и ведущей организации. Официальные оппоненты являются специалистами в данной отрасли науки, имеют высокорейтинговые публикации в соответствующей сфере исследования и способны определить научную новизну и практическую ценность диссертации. Ведущая организация широко известна своими научными исследованиями в области генетики многофакторных заболеваний и медицинской генетики. Соискатель и научный руководитель не работают в данной организации и не являются участниками научно-исследовательских работ, ведущихся в этой организации.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

разработаны новые положения, расширяющие фундаментальные знания о генетической компоненте нейролептической гиперпролактинемии;

предложена прогностическая модель риска развития лекарственно-индуцированной гиперпролактинемии, в которую вошли в качестве значимых факторов показатели пола, возраста и полиморфные варианты генов *HTR2C*, *PRL*;

доказан вклад полиморфных вариантов генов *DRD2*, *DRD3*, *DRD4*, *HTR1B*, *HTR2A*, *HTR2C*, *HTR3A*, *PRL* в формирование генетической предрасположенности к синдрому гиперпролактинемии у пациентов с шизофренией.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

доказана научная гипотеза о вовлеченности генов дофаминергической (*DRD2*, *DRD3*, *DRD4*), серотонинергической (*HTR1B*, *HTR2A*, *HTR2C*, *HTR3A*) систем и гена пролактина (*PRL*) в формирование гиперпролактинемии, индуцированной приемом антипсихотических препаратов;

применительно к проблематике диссертации результативно использован комплекс методов исследования, в том числе, лабораторные, молекулярно-генетические, статистические методы для изучения факторов риска развития и диагностики предрасположенности к развитию нейролептической гиперпролактинемии;

Аргументированы и изложены результаты, подтверждающие вклад полиморфных вариантов генов *DRD2*, *DRD3*, *HTR1A*, *HTR1B*, *HTR2A*, *HTR2C*, *PRL* в формирование уровня сывороточного пролактина;

раскрыты факты, свидетельствующие о гендерных различиях в формировании генетической предрасположенности к синдрому гиперпролактинемии;

изучен вклад отдельных генетических маркеров в формирование фенотипа гиперпролактинемии в зависимости от получаемой терапии.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что:

разработана программа для ЭВМ; «Программа поддержки принятия врачебных решений выбора антипсихотической терапии для лечения больных шизофренией с учётом риска развития гиперпролактинемии» регистрационное свидетельство № 2021614034 от 18.03.2021 г.;

определены перспективы практического использования результатов исследования, связанные с разработкой методов прогноза риска развития антипсихотик-индуцированной гиперпролактинемии у больных шизофренией на основе фармакогенетического тестирования;

создана база данных: «Клинические и фармакогенетические характеристики больных шизофренией с антипсихотик-индуцированной гиперпролактинемией», регистрационное свидетельство № 2019621451 от 13.08.2019 г.;

представлены новые данные, которые могут быть использованы для изучения молекулярных механизмов развития эндокринных побочных эффектов нейролептической терапии. Результаты исследования могут быть востребованы при чтении лекционных курсов по генетике, биологии, психиатрии и эндокринологии в высших учебных заведениях.

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

работа проведена на высоком методическом уровне с применением современных молекулярно-генетических методов, с использованием сертифицированного научного оборудования со специализированным программным обеспечением;

теория построена на современных представлениях о связи генов рецепторов дофамина, серотонина, являющихся основными мишенями для

действия нейролептиков, и гена пролактина с развитием осложнений на фоне фармакотерапии шизофрении;

идея базируется на анализе данных современных публикаций в области генетики многофакторных заболеваний, фармакогенетики, медицинской генетики и психиатрии;

использованы собственные авторские данные в сравнении с результатами мировых научных исследований и баз данных;

установлено соответствие ряда данных о вкладе изученных полиморфных вариантов генов в развитие побочных эффектов антипсихотиков, в том числе нейролептической гиперпролактинемии, опубликованными в мировой литературе;

использованы современные методы сбора и обработки информации, образцы биологического материала были получены от пациентов с установленным диагнозом после их комплексного клинического и лабораторного обследования.

Личный вклад соискателя состоит в непосредственном участии на всех этапах процесса выполнения диссертационной работы, включая планирование исследования, определение цели и задач работы, изучение современных отечественных и зарубежных литературных источников, лабораторные исследования, проведение молекулярно-генетических исследований, статистического анализа и обобщения экспериментальных данных, подготовку публикаций по теме выполненной работы, представление полученных результатов на конференциях регионального, всероссийского и международного уровня, написание и оформление диссертационной работы.

Основные результаты настоящего исследования получены автором либо самостоятельно, либо в ходе совместной работы с коллегами из лаборатории молекулярной генетики и биохимии НИИ психического здоровья Томского НИМЦ (зав. – д.м.н., профессор Иванова С.А.).

В ходе защиты диссертации критические замечания высказаны не были. Соискатель Падерина Д.З. ответила на заданные ей в ходе заседания вопросы.

На заседании 31.05.2024 г. диссертационный совет принял решение: за решение актуальной научной задачи по изучению роли генов дофаминергической, серотонинергической систем и гена пролактина в патогенезе гиперпролактинемии на фоне антипсихотической терапии у пациентов с шизофренией, присудить Падериной Диане Закировне ученую степень кандидата биологических наук по специальности 1.5.7 Генетика.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 15 человек, из них 15 докторов наук, участвовавших в заседании, из 17 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за – 15, против – 0, недействительных бюллетеней – 0.

Председатель
диссертационного совета,
академик РАН



Степанов Вадим Анатольевич

Ученый секретарь
диссертационного совета,
доктор медицинских наук

Назаренко Мария Сергеевна

«31» мая 2024 г.