

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 к защите на соискание ученой степени кандидата
биологических наук по специальности 1.5.7. – Генетика

Использование антипсихотических средств при терапии шизофрении зачастую связано с развитием побочных эффектов, в частности с гиперпролактинемией. Подобное осложнение может нарушать функционирование репродуктивной, эндокринной и метаболической систем. Патогенез развития лекарственно-индуцированной гиперпролактинемии изучен недостаточно, однако известно, что факторами, влияющими на уровень пролактина, являются применяемая антипсихотическая терапия, некоторые демографические и клинические характеристики, а также генетический профиль пациента.

Диссертационная работа Падериной Дианы Закировны посвящена изучению генетических маркеров, участвующих в механизме терапевтического ответа или развитии побочных эффектов. В связи с существующей необходимостью разработки подходов к персонализации фармакотерапии, в свете повышения эффективности и безопасности терапии шизофрении, актуальность диссертационного исследования не вызывает сомнений.

Учитывая актуальность и степень разработанности темы научного исследования, соискатель четко формулирует цель и задачи для её реализации. В рамках диссертационной работы впервые проведено фармакогенетическое исследование нейролептической гиперпролактинемии у пациентов с шизофренией Сибирского региона. Основу для исследования составили образцы ДНК 446 пациентов. В работе использованы современные молекулярно-генетические методы исследования, в частности, генотипирование аллельных вариантов изучаемых генов проводилось с использованием метода масс-спектрометрии MALDI-TOF, ПЦР в режиме реального времени. Дизайн исследования основан на изучении генов-кандидатов дофаминовых и серотониновых рецепторов, и гена пролактина в общей когорте пациентов, а также в зависимости от пола и применяемой терапии.

В работе проведено исследование ряда генетических маркеров (*DRD1*, *DRD2*, *DRD3*, *DRD4*, *HTR1A*, *HTR1B*, *HTR2A*, *HTR3A*, *HTR2C*, *HTR6*, *PRL*) у пациентов с шизофренией. Впервые установлены ассоциации с синдромом гиперпролактинемии как в общей группе пациентов (*DRD2* (rs6277), *DRD4* (rs936461), *HTR2C* (rs3813929, rs569959, rs17326429,

rs4911871), *PRL* (rs1341239)), так и в зависимости от полового диморфизма (*DRD2* (rs4245147), *DRD3* (rs167771), *DRD4* (rs936461), *HTR2A* (rs6312), *HTR2C* (rs569959, rs4911871), *PRL* (rs1341239)) и профиля получаемой терапии (*DRD2* (rs6277, rs2283265, rs1076560), *DRD3* (rs167771, rs324035), *HTR2C* (rs569959), *HTR3A* (rs1176713), *HTR1B* (rs6298, rs6296), *PRL* (rs1341239)). Показаны ассоциации двух гаплотипов гена *HTR2C* с гиперпролактинемией, гаплотип rs3813929*T, rs569959*G, rs17326429*A, rs6318*G, rs4911871*G, rs5946189*T повышает риск развития данной патологии. Кроме того, статистический анализ показал, что уровень сывороточного пролактина формируется, в том числе, под влиянием ряда полиморфных вариантов генов *DRD2*, *DRD3*, *HTR1A*, *HTR1B*, *HTR2A*, *HTR2C* – у женщин; *DRD3*, *HTR2C*, *PRL* – у мужчин.

В исследовании также были выявлены прогностические факторы, влияющие на риск развития нейролептической гиперпролактинемии: пол, возраст и полиморфные варианты rs1341239 (*PRL*), rs4911871 (*HTR2C*). Использование в психиатрической практике предлагаемой автором прогностической модели позволит выделить группу пациентов с высоким риском развития гиперпролактинемии на фоне терапии антипсихотиками.

Диссертационная работа Д.З. Падериной выполнена на современном методологическом уровне и демонстрирует высокую достоверность полученных результатов, что обусловлено достаточным объемом и репрезентативностью выборки пациентов, грамотно продуманным дизайном исследования, корректным использованием инструментов статистического анализа. Полученные результаты представляются новыми, оригинальными и сомнений не вызывают. Положения, выносимые на защиту, и выводы сформулированы четко и грамотно, хорошо аргументированы и отвечают поставленным цели и задачам исследования.

Автореферат оформлен в соответствии с требованием ВАК, построен традиционно. В тексте структурированно изложены основные результаты и положения выполненной работы.

Результаты диссертационной работы представлены на многочисленных научных конференциях. Опубликовано 28 работ, из которых 7 статей в рецензируемых журналах (в том числе 4 из них индексируются в Web of Science/Scopus, 3 статьи в российских журналах, включенных в список ВАК по специальности «генетика»), пособие для врачей, свидетельство о государственной регистрации базы данных РФ и свидетельство о регистрации программы для ЭВМ.

Принципиальных замечаний по автореферату диссертации нет.

Таким образом, диссертационная работа Падериной Дианы Закировны на тему «Ассоциация полиморфных вариантов генов рецепторов дофамина, серотонина и гена

пролактина с развитием нейролептической гиперпролактинемии у больных психозами», является законченным научно-квалификационным исследованием. Актуальность исследования, новизна, теоретическая и практическая значимость работы позволяют сделать вывод о том, что диссертация полностью соответствует требованиям п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ №842 от 24.09.2013 г. (с изменениями в редакции постановления Правительства РФ от 25.01.2024 г.), предъявляемым к диссертациям на соискание учёной степени кандидата наук, а её автор Падерина Диана Закировна заслуживает присуждения учёной 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».

Доктор медицинских наук, профессор РАН,
академик РАН, заведующий кафедрой
клинической фармакологии и терапии имени
академика Б.Е. Вотчала,
ректор



Д. А. Сычев

Подпись д.м.н., профессора, академика РАН Д.А. Сычева заверяю

Учёный секретарь

ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России



Чеботарева

« 7 » мая 2024г.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Адрес: 125993, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1.

Телефон: 8 (495) 680-05-99;

Сайт: <https://rmapo.ru/>;

E-mail: dmitry.alex.sychev@gmail.com.