



МИНИСТЕРСТВО НАУКИ И ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
Уфимский федеральный исследовательский центр Российской академии наук
(УФИЦ РАН)

450054, г. Уфа, проспект Октября, 71. Тел./факс: (347) 235-60-22, 284-56-52, e-mail: presidium@ufaras.ru, presid@anrb.ru
Код организации 81, ОГРН 1030204207582, ИНН 0274064870, КПП 027601001

25.04.2024 № 1101-9311-084

На № _____

УТВЕРЖДАЮ

Руководитель

Федерального государственного
бюджетного научного учреждения
Уфимского федерального
исследовательского центра
Российской академии наук
д-р биол. наук, профессор,

В.Б. Мартыненко

2024 г.



ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского
федерального исследовательского центра Российской академии наук
о научно-практической значимости диссертационной работы 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

Актуальность темы исследования

Шизофрения является тяжёлым мультифакторным психическим расстройством, патогенез которого связан как с генетическими, так и экзогенными факторами. Фармакотерапия является основой оказания медицинской помощи пациентам, страдающим шизофренией. Известно, что разные группы нейролептиков и отдельные препараты различаются по влиянию на образование, накопление, высвобождение и метаболизм нейромедиаторов и их взаимодействие с рецепторами в разных структурах мозга, что существенно отражается как на их терапевтических свойствах, так и в возникновении побочных эффектов. Гиперпролактинемия является частым побочным эффектом антипсихотиков, связанным с блокировкой дофаминовых рецепторов тубероинфундибулярного дофаминергического пути, и возникает примерно у 40-80%

пациентов, получающих психофармакотерапию. Особая роль в патогенезе развития данного побочного эффекта принадлежит генетическим факторам. Генетические различия пациентов в биотрансформации лекарственных средств являются основой в гетерогенности клинических исходов нейролептической терапии.

Представленная диссертация посвящена актуальной проблеме – выявлению ассоциации полиморфных вариантов генов рецепторов дофамина, серотонина и гена пролактина с развитием антипсихотик-индуцированной гиперпролактинемии у пациентов с шизофренией.

Рецепторы дофамина, а также серотонина, являются основными мишенями для действия нейролептиков. Дофамин тормозит секрецию пролактина путем связывания с D2-рецепторами лактотрофов гипофиза. Кроме того, важную роль в контроле секреции пролактина играет другой нейромедиатор – серотонин, который оказывает противоположное дофамину влияние. Генетический полиморфизм данных рецепторов обуславливает также различную плотность рецепторов, которая играет значительную роль как в клинической эффективности лекарственных препаратов, так и в развитии неблагоприятных побочных реакций, вызванных антипсихотиками. Несмотря на многочисленные исследования в отношении изучения клинических и фармакологических факторов нейролептической гиперпролактинемии, механизмов её развития и течения данной патологии, крайне актуальным и востребованным является изучение генетической составляющей патогенеза гиперпролактинемии и проведение фармакогенетических исследований антипсихотиков, что позволит прогнозировать ответ на лекарственную терапию и риск развития нежелательных лекарственных реакций у каждого пациента на основе данных о его генотипе.

Наличие лекарственно-индуцированной гиперпролактинемии влияет на приверженность пациента к фармакотерапии и затрудняет её дальнейшее проведение, значительно снижает качество жизни пациента и приводит к дополнительной стигматизации. Исходя из вышесказанного, работа, выполненная Падериной Д.З. на тему «Ассоциация полиморфных вариантов генов рецепторов дофамина, серотонина и гена пролактина с развитием нейролептической гиперпролактинемии у больных шизофренией», является актуальным и перспективным исследованием.

Научная новизна исследования

В представленной диссертации впервые проведено фармакогенетическое исследование лекарственно-индуцированной гиперпролактинемии у пациентов с шизофренией Сибирского региона. На основании результатов исследования могут быть

выделены группы пациентов повышенного риска развития изучаемого осложнения психофармакотерапии, что позволит применять индивидуальный терапевтический подход к каждому пациенту. Впервые показаны ассоциации ряда однонуклеотидных полиморфных вариантов генов рецепторов дофамина (*DRD2*, *DRD4*), серотонина (*HTR2C*) и гена пролактина (*PRL*) с синдромом гиперпролактинемии в исследуемой выборке пациентов. Установлено, что гаплотип гена *HTR2C*TGAGGT* является рисковым в отношении развития нейролептической гиперпролактинемии. Впервые были выявлены гендер-специфические ассоциации полиморфных вариантов генов *DRD2* (rs4245147), *DRD3* (rs167771), *DRD4* (rs936461), *HTR2A* (rs6312), *HTR2C* (rs569959, rs4911871), *PRL* (rs1341239) с гиперпролактинемией. Впервые показан вклад исследуемых полиморфных вариантов генов рецепторов *DRD2*, *DRD3*, *HTR2C*, *HTR3A*, *HTR1B* и гена *PRL* в формирование патологического фенотипа в зависимости от профиля получаемой антипсихотической терапии.

Степень обоснованности научных положений и выводов, сформулированных в диссертации, их достоверность

Научные положения и выводы, сформулированные в диссертации, соответствуют поставленным задачам, являются аргументированными и в полном объеме представляют полученные в работе результаты.

Достоверность результатов проведенного исследования обеспечивается достаточным объёмом исследуемой выборки (446 пациентов с диагнозом шизофрении (МКБ-10: F20)). Использованные в работе молекулярно-генетические методы и статистические алгоритмы обработки полученных данных соответствуют уровню современных исследований.

Значимость полученных результатов для науки и практики

Теоретическая значимость результатов исследования заключается в получении новых фундаментальных знаний о значении исследуемых генетических маркеров в патогенезе нейролептической гиперпролактинемии. Результаты, полученные в представленной работе, могут служить основой для дальнейшего исследования молекулярных механизмов развития нейролептической гиперпролактинемии, что имеет значение для развития медицинской генетики.

Практическая значимость работы связана с созданием базы данных «Клинические и фармакогенетические характеристики больных шизофренией с антипсихотик-

индуцированной гиперпролактинемией» и программы для ЭВМ «Программа поддержки принятия врачебных решений выбора антипсихотической терапии для лечения больных шизофренией с учётом риска развития гиперпролактинемии», которые могут быть использованы в клинической практике и научных исследованиях для изучения клинических, психофармакологических и молекулярно-генетических особенностей нейролептической гиперпролактинемии. Кроме того, автором была 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.

Материалы работы могут быть внедрены в научно-образовательный процесс при обучении студентов медицинского и биологического профиля, что подтверждается разработанным пособием для врачей «Гиперпролактинемия у больных шизофренией: клинические особенности и модель прогноза с применением генетического тестирования» (2019).

Таким образом, научная и практическая значимость работы не вызывает сомнений.

Общая характеристика работы

Диссертационная работа изложена на 208 страницах машинописного текста. Состоит из «Оглавления», «Введения», трех глав «Обзор литературы», «Материал и методы», «Результаты и обсуждение», а также «Заключения», «Выводов», «Списка сокращений», «Списка литературы», «Приложения». Работа проиллюстрирована 8 рисунками и 68 таблицами (33 из которых находятся в Приложении Г). Библиографический указатель содержит 287 источников, из них 23 отечественных и 264 зарубежных.

Во «**Введении**» автор обосновывает актуальность и степень научной разработанности выбранной темы исследования, формулирует цель и задачи исследования, дает оценку научной новизны, а также теоретической и практической значимости исследования. В этом же разделе кратко изложены методология и методы диссертационного исследования, сформулированы положения, выносимые на защиту. Описано личное участие автора, степень достоверности результатов проведенных исследований и способы их апробации.

Глава «**Обзор литературы**» включает шесть разделов, приведены современные представления как о генетических основах и патогенезе шизофрении, так и о синдроме

гиперпролактинемии, как побочном эффекте нейролептической терапии. Описана роль генов дофаминергической и серотонинергической систем в механизме развития изучаемой патологии. Подробно описаны данные современных молекулярно-генетических исследований роли рецепторов дофамина, серотонина и гена пролактина в развитии гиперпролактинемии. Обзор литературы составлен полно, логично и дает представление о современных направлениях при изучении молекулярно-генетических основ развития пролактинемии при приеме нейролептиков.

Глава **«Материал и методы»** содержит дизайн исследования, подробные характеристики выборки, которая была включена в диссертационную работу. Объем исследуемой выборки репрезентативен и достаточен для проведения исследования и составляет 446 пациентов с диагнозом шизофрении (МКБ-10: F20). Дано описание используемых в диссертационной работе методов, которые включают в себя определение концентрации гормона пролактина в сыворотке крови методом твёрдофазного иммуноферментного анализа, выделение ДНК, генотипирование методом MALDI-TOF масс-спектрометрии, цифровой полимеразной цепной реакции (ПЦР) и ПЦР в режиме реального времени. Приведены методы статистического анализа данных, которые являются современными и достаточными для выполнения поставленных задач.

Глава **«Результаты и обсуждение»** посвящена подробному описанию и обсуждению результатов собственных исследований. Полученные данные можно разделить на шесть логично связанных разделов. Первый описывает характеристику обследованных пациентов и факторы риска развития гиперпролактинемии у больных шизофренией. Следующий раздел посвящен подробной характеристике исследуемых полиморфных вариантов генов рецепторов дофамина, серотонина и гена пролактина. Третий раздел включает анализ ассоциации исследуемых полиморфных вариантов генов нейротрансмиттерных систем и гена пролактина с фенотипом нейролептической гиперпролактинемии. В четвертом разделе приведены результаты вклада исследуемых маркеров в развитие гиперпролактинемии с учетом полового диморфизма и профиля получаемой антипсихотической терапии на основе проведенного анализа ассоциаций. Пятый раздел представлен результатами анализа уровня пролактина в зависимости от генотипов полиморфных вариантов исследуемых генов рецепторов дофамина, серотонина и гена пролактина в группах женщин и мужчин с шизофренией. Шестой раздел посвящен оценке прогностической эффективности исследуемых полиморфных вариантов генов в отношении риска развития нейролептической гиперпролактинемии.

В **«Заключении»** обобщены все полученные в работе результаты и приведена генная сеть взаимодействий исследуемых генов. Ряд полученных ассоциаций объяснены с

точки зрения функциональной значимости исследуемых полиморфных вариантов генов. По итогам проведенного исследования сформулированы 6 выводов, которые полностью соответствуют поставленным задачам, аргументированы, логичны и обоснованы результатами.

Рукопись диссертации завершается «Списком литературы» и «Приложением». В «Приложении» приведен большой объем нужной и полезной информации, которая может представлять интерес для других исследователей. В частности, приведено информированное согласие пациента, протокол определения концентрации гормона пролактина в сыворотке крови методом твёрдофазного иммуноферментного анализа, протокол выделения геномной ДНК стандартным фенол-хлороформным методом. «Приложение» содержит 33 таблицы, содержащие результаты с третьего, четвертого и пятого разделов диссертационной работы.

Аннотация в краткой форме отражает суть диссертационной работы, содержит положения, выносимые на защиту, основные результаты исследования, выводы и список работ, опубликованных по теме диссертации.

Полнота изложения результатов в опубликованных работах

По теме диссертации опубликовано 28 работ, из них 7 статей в журналах, включенных в перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук (в том числе 3 статьи в зарубежных научных журналах, входящих в Web of Science; 1 статья в зарубежном научном журнале, входящем в Scopus), 4 статьи в прочих рецензируемых научных журналах, 14 тезисов в материалах отечественных и зарубежных конференций. Опубликовано пособие для врачей, получены свидетельства о регистрации базы данных и программы для ЭВМ.

По содержанию и оформлению диссертации принципиальных замечаний нет.

Диссертационная работа Падериной Дианы Закировны на тему «Ассоциация полиморфных вариантов генов рецепторов дофамина, серотонина и гена пролактина с развитием нейрорепродуктивной гиперпролактинемии у больных шизофренией» вызывает очень хорошее впечатление: грамотно спланирована, выполнена на высоком методическом уровне с привлечением обширного спектра методов и подходов. Репрезентативность выборок, достоверность результатов, обоснованность выводов, глубина проработки и обсуждения научных публикаций, широкий кругозор автора не вызывают сомнений.

При чтении рукописи возникли вопросы, которые не снижают научную ценность данной работы, а носят уточняющий характер:

1. Почему при анализе связи между гиперпролактинемией и гаплотипами гена *HTR2C* вы рассматривали все 6 исследуемых полиморфных варианта, а не включили в анализ только 4 полиморфных варианта, для которых была показана ассоциация с побочным эффектом?

2. Каков алгоритм применения прогностической модели в практическом здравоохранении?

Заключение

Диссертация 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, выполненной на высоком научном и методическом уровне и решает важную научную задачу – идентификации генетических предикторов риска развития лекарственно-индуцированной гиперпролактинемии у пациентов с шизофренией. Результаты исследования дополняют существующие представления о молекулярных механизмах развития нейролептической гиперпролактинемии, а также выявляют новые генетические предикторы данной патологии. Диссертационная работа обладает теоретической и практической значимостью и имеет существенное значение для расширения фундаментальных знаний в области медицинской генетики, фармакогенетики. Представленные в исследовании методы и подходы, могут найти своё применение при планировании и реализации других исследований.

Диссертация по своей актуальности, научной новизне, теоретической и практической ценности полученных результатов, методическому уровню и объему проведенных исследований полностью соответствует требованиям п. 9 Положения о присуждении ученых степеней Постановление Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 (в редакции с изменениями, утвержденными Постановлением Правительства РФ от 26.01.2023г. № 101, от 25.01.2024г.), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а её автор – Падерина Диана Закировна заслуживает присуждения искомой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.7 – Генетика.

Диссертационная работа Падериной Дианы Закировны и отзыв обсуждены на семинаре лаборатории молекулярной генетики человека Института биохимии и генетики – обособленного структурного подразделения ФГБНУ Уфимского федерального исследовательского центра РАН, протокол № 3 от 24.04.2024 года.

Ведущий научный сотрудник
лаборатории молекулярной генетики человека
Института биохимии и генетики – обособленного
структурного подразделения ФГБНУ
Уфимского федерального исследовательского центра РАН,
д.б.н., к.м.н., доцент

Гареева Анна Эмировна



Подпись Гареевой А.Э. заверяю:

И.о. заместителя директора по научной работе Института биохимии и генетики – обособленного структурного подразделения ФГБНУ Уфимского федерального исследовательского центра РАН, доктор биологических наук

Карунас Александра Станиславовна



Федеральное государственное бюджетное научное учреждение Уфимский федеральный исследовательский центр Российской академии наук.

Адрес: 450054 г. Уфа, ул. Проспект Октября, д.71;

E-mail: presid@anrb.ru, presidium.@ufaras.ru;

Тел.: +7 347 235 60 22;

Сайт: <http://ufaras.ru/>.