

«УТВЕРЖДАЮ»

Заместитель директора по научной работе
НИЦ «Курчатовский институт» -ПИЯФ



д.б.н. С.В. Саранцева

2023 года

М.П.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Федерального государственного бюджетного учреждения «Петербургский институт ядерной физики им. Б.П. Константинова» Национального исследовательского центра «Курчатовский институт» (НИЦ «Курчатовский институт» -ПИЯФ) о диссертации Заботиной Анны Михайловны «Роль рецептора серотонина 2А в патогенезе расстройств шизофренического спектра и прогнозе антипсихотической терапии» представляемой к защите на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.4 Биохимия.

Диссертация Заботиной А.М. «Роль рецептора серотонина 2А в патогенезе расстройств шизофренического спектра и прогнозе антипсихотической терапии» выполнена в лаборатории молекулярной генетики человека Отделения молекулярной и радиационной биофизики (ОМРБ) Федерального государственного бюджетного учреждения «Петербургский институт ядерной физики им. Б.П. Константинова» Национального исследовательского центра «Курчатовский институт» (НИЦ «Курчатовский институт» - ПИЯФ). Заботина А.М. в 2004 году окончила Санкт-Петербургский государственный Политехнический университет по специальности «физика» и в 2004 году поступила в аспирантуру НИЦ «Курчатовский институт» - ПИЯФ.

Удостоверение о сдаче кандидатских экзаменов “английский язык (биологические науки)” и “история и философия науки (биологические науки)” № 94/2014 выдано 27 февраля 2014 года Федеральным государственным бюджетным научным учреждением «Институт экспериментальной медицины». Удостоверение о сдаче экзамена по специальной дисциплине 03.01.03 - молекулярная биология выдано 15 декабря 2015 года Федеральным государственным бюджетным учреждением науки “Институт цитологии” РАН. Удостоверение о сдаче экзамена по специальной дисциплине 1.5.4 – биохимия выдано 8 июня 2022 года Федеральным государственным бюджетным научным учреждением «Институт экспериментальной медицины». В период подготовки диссертации Заботина Анна Михайловна работала в НИЦ «Курчатовский институт» - ПИЯФ в должности младшего научного сотрудника. В настоящее время Заботина А.М. работает в НИЦ «Курчатовский институт» - ПИЯФ в должности младшего научного сотрудника.

Научный руководитель – старший научный сотрудник лаборатории молекулярной генетики человека Отделения молекулярной и радиационной биофизики НИЦ «Курчатовский институт» - ПИЯФ, кандидат биологических наук, Тараскина Анастасия Евгеньевна.

Тема кандидатской диссертации Заботиной А.М. «Роль рецептора серотонина 2A в патогенезе расстройств шизофренического спектра и прогнозе антипсихотической терапии» утверждена на заседании Ученого совета Отделения молекулярной и радиационной биофизики НИЦ «Курчатовский институт» - ПИЯФ 29 ноября 2017 года (протокол №92 заседания Ученого совета ОМРБ НИЦ «Курчатовский институт» - ПИЯФ от 29 ноября 2017 г.) с корректировкой названия темы диссертации решением Ученого совета ОМРБ НИЦ «Курчатовский институт» - ПИЯФ от 2 июня 2023 г. (протокол №139 от 2.06.2023 г.).

По итогам обсуждения Ученым советом ОМРБ НИЦ «Курчатовский институт» - ПИЯФ диссертации Заботиной А.М. «Роль рецептора серотонина 2A в патогенезе расстройств шизофренического спектра и прогнозе антипсихотической терапии» принято следующее заключение:

Актуальность темы исследования

Диссертационная работа А.М. Заботиной посвящена актуальной теме – определению генетических факторов риска развития шизофрении и антипсихотик-индуцированных негативных побочных эффектов. Расстройства шизофренического спектра (РШС) являются одними из распространенных психических расстройств, затрагивая около 1% глобальной популяции. Кроме того, большой процент расстройств остается не диагностированным из-за трудностей медицинской диагностики, опирающейся на симптоматические характеристики. РШС требуют обязательной фармакологической терапии. При этом, около трети пациентов являются резистентными к проводимому лечению или имеют негативные побочные эффекты из-за отсутствия четких критериев для назначения определенного антипсихотического препарата, а также оценки риска возникновения побочных эффектов терапии. В настоящее время в качестве подхода к персонализации терапии рассматривают определение индивидуального фенотипа, реализованного за счет различий в экспрессии гена (уровне мРНК и белка). Важную роль в формировании белка при процессинге мРНК и последующей трансляции отводят событиям альтернативного сплайсинга, имеющим значение для становления функциональных и структурных особенностей белка и развития патологий. В настоящее время альтернативный сплайсинг – одно из наиболее перспективных направлений изучения патогенеза психических расстройств.

На данном этапе психические заболевания, в том числе, РШС, рассматривают как системные заболевания, с вовлечением в патогенез не только клеток ЦНС, но и иммунной и эндокринной систем. Расстройства психики ассоциированы с нарушением секреции, метаболизма биогенных аминов в периферических тканях. При этом фармакологическое действие антипсихотических препаратов не ограничивается воздействием на нейроны ЦНС, а носит системный характер. Мы предполагаем, что поиск индивидуальных фенотипов ЛПК, отражающих

изменения в экспрессии генов и ключевых белков клеток и их изоформ, является актуальным направлением в изучении патогенеза психических расстройств и прогнозировании эффективности антипсихотической терапии. Рецептор 5-гидрокситриптамина 2А (5-НТ2А) – один из основных рецепторов, активируемых серотонином в организме человека, участвующий в патогенезе многих нейropsychических заболеваний и обладающий высоким аффинитетом к антипсихотическим препаратам II генерации. Данное исследование посвящено оценке уровня экспрессии гена *HTR2A* на уровнях транскрипции и трансляции в ЛПК в норме и при патологии (РШС), а также при терапии антипсихотическими препаратами I и II генерации. Ранее оценка экспрессии гена *HTR2A* и синтез рецептора в лимфоцитах периферической крови в норме и при РШС, в том числе в ходе терапии антипсихотическими препаратами I и II поколения, не проводилась.

Научная новизна исследования

Впервые было проведено исследование, сочетающее в себе две схемы: проспективного лонгитудинального наблюдения психически больных на фоне антипсихотической терапии и исследования типа «случай-контроль», с анализом комплекса молекулярно-генетических характеристик рецептора серотонина 5-НТ2А в ЛПК. Выбранный дизайн позволил как оценить факторы риска развития психических патологий, формирования негативных побочных эффектов, так и динамику изучаемых показателей рецептора 5-НТ2А при фармакотерапии острых психических состояний. В данное исследование были включены пациенты первого психотического эпизода, ранее не подвергавшиеся медикаментозному антипсихотическому воздействию. Впервые установлено, что при терапии антипсихотиками происходит снижение количества рецепторов моноаминов на клетках периферического русла, ассоциированных с аффинитетом применяемого препарата. Причем, антипсихотические препараты, не зависимо от их фармакодинамики, модулируют транскрипцию и/или трансляцию гена *HTR2A*

генотип rs6311 (rs6313) зависимым образом, и могут влиять на эффективность терапии.

Впервые в работе был охарактеризован профиль изоформ транскриптов II экзона гена *HTR2A* в лимфоцитах крови как периферических биомаркеров развития психических патологий и эффективности антипсихотической терапии. Было показано увеличение уровня их экспрессии у психически больных по сравнению с контрольной группой и изменение паттерна (соотношения) за счет преобладания альтернативных форм транскриптов у психически больных.

Личное участие автора в получении результатов

Автор лично выполнил основные запланированные биохимические, молекулярно-генетические и иммунологические исследования по теме диссертации, статистическую обработку полученных в ходе работы данных, обобщение и оформление результатов. Оценка эффективности терапии и появление негативных побочных эффектов проводилось врачами Национального медицинского исследовательского центра психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева. Все полученные результаты и выводы данной работы обсуждались с научным руководителем, а также с соавторами данного исследования.

Достоверность и надежность результатов исследования а также обоснованность обобщений и выводов, представленных в диссертации, обеспечивается четко продуманным дизайном исследования, использованием современных молекулярно-генетических методов, грамотной статистической обработкой результатов; обсуждением основных положений работы на научных всероссийских и международных конференциях и их публикацией в рецензируемых журналах, содержащихся в перечне Высшей Аттестационной Комиссии Российской Федерации.

Научная ценность и практическая значимость работы

Работа представляет собой исследование, сочетающие две схемы: проспективного лонгитудинального наблюдения психически больных на фоне антипсихотической терапии и «случай-контроль», с анализом комплекса молекулярно-генетических характеристик рецептора серотонина 5-HT_{2A} в ЛПК. Были оценены факторы риска развития психических патологий, формирования негативных побочных эффектов, а также динамика изучаемых показателей рецептора 5-HT_{2A} при терапии острых психических состояний. В исследование включены пациенты первого психотического эпизода, ранее не получавшие терапию. Впервые установлено, что при терапии антипсихотиками происходит снижение количества рецепторов моноаминов на клетках периферического русла, ассоциированных с аффинитетом применяемого препарата. Антипсихотические препараты, не зависимо от их фармакодинамики, модулируют транскрипцию и/или трансляцию *HTR2A* генотип rs6311 (rs6313) зависимым образом. Впервые охарактеризован профиль изоформ транскриптов II экзона гена *HTR2A* в лимфоцитах крови как периферических биомаркеров развития психических патологий и эффективности антипсихотической терапии. Было показано увеличение уровня их экспрессии у психически больных по сравнению с контрольной группой и изменения паттерна (соотношения) за счет преобладания альтернативных форм транскриптов у психически больных.

Полученные результаты могут быть использованы для создания панели маркеров эффективности терапии, а также развития экстрапирамидных побочных эффектов акатизии и паркинсонизма, объективизировать критерии оценки результатов назначаемой фармакотерапии и могут использоваться для назначения дифференцированных терапевтических программ, что, в свою очередь, может послужить базисом персонализированной терапии антипсихотическими препаратами. Результаты работы помогают раскрыть патогенетические основы возникновения побочных эффектов и резистентности при применении антипсихотических препаратов в клинической практике.

**Полнота изложения материалов диссертации в работах, опубликованных
соискателем**

Основное содержание диссертации изложено в следующих статьях в журналах, входящих в перечень ВАК:

1. А.Е. Тараскина, А.М. Заботина, Р.Ф. Насырова, Д.Н. Сосин, К.А. Сосина, Е.Е. Ершов, М.Н. Грунина, Е.М. Крупицкий. Влияние антипсихотических препаратов на рецепторы моноаминов мононуклеарных клеток периферической крови: аффинитет-сцепленный механизм. Биомедицинская химия, 2018 Т. 64, вып. 2, с.201-207
2. Грунина М.Н., Заботина А.М., Журавлев А.С., Насырова Р.Ф., Тараскина А.Е. Вклад изоформ транскриптов экзона II гена HTR2a в риск развития психических патологий и прогноз антипсихотической терапии. Медицинская генетика. 2020. 19(4): 24-26
3. Заботина А.М., Грунина М.Н., Волкова Е.В., Насырова Р.Ф., Тараскина А.Е. Снижение количества рецептора серотонина 2A в лимфоцитах периферической крови при антипсихотической терапии – маркер безопасности проводимого лечения. Медицинская генетика. 2020;19(4):58-59
4. Насырова Р.Ф., Тараскина А.Е., Сосин Д.Н., Сосина К.А., Ершов Е.Е., Заботина А.М., Грунина М.Н., Крупицкий Е.М. Инструменты персонифицированной оценки эффективности антипсихотической терапии: рецепторы нейротрансмиссии на лимфоцитах периферической крови. Сибирское медицинское обозрение. 2016. №2(98). С. 57-64

В статьях в журналах, цитируемых в базах Web of Science, Scopus:

1. Grunina MN, Belinskaia MA, Zhuravlev AS, Nasyrova RF, Krupitsky EM, Taraskina AE, Zabolina AM. Aberrant alternative splicing of HTR2A exon II in peripheral blood lymphocytes of drug-naïve schizophrenic patients. Heliyon. 2020 Dec 24;6(12): e05809
2. A.E. Taraskina, R.F. Nasyrova, A.M. Zabolina, D.N. Sosin, K.A. Sosina, E.E. Ershov, M.N. Grunina, E.M. Krupitsky. Potential diagnostic markers of olanzapine efficiency

for acute psychosis: a focus on peripheral biogenic amines. BMC psychiatry 2017 17:394

Прочих журналах:

1. Белинская М.А., Заботина А.М., Тараскина А.Е. Рецептор серотонина 5- HT2A лимфоцитов периферической крови у пациентов с расстройствами шизофренического спектра: влияние терапии оланзапином. В сборнике «Рецепторы и внутриклеточная сигнализация». 2017. С. 679-684

2. А.М. Заботина, М.Н. Белинская, А.С. Журавлев, Р.Ф. Насырова, Д.Н. Сосин, Е.Е. Ершов, А.Е. Тараскина, Е.М. Крупицкий. Влияние полиморфных вариантов rs6311 и rs6313 гена рецептора серотонина 2A (HTR2A) на уровень его мРНК и белка в лейкоцитах периферической крови при терапии антипсихотиками. 2018 Цитология Т.60 №5, стр.381-389

Zabotina, A.M., Belinskaya, M.A., Zhuravlev, A.S. et al. The Influence of Rs6311 and Rs6313 Polymorphisms of Serotonin 2a Receptor Gene (HTR2A) on Its mRNA and Protein Levels in Peripheral Blood Leukocytes in Treatment with Antipsychotics. 2018 Cell Tiss. Biol. 12, 382–390

Апробация работы

Материалы диссертационного исследования представлены на конференциях и конгрессах:

международных - 29-й – 33-й Конгресс Европейской коллегии нейропсихофармакологии (29th - 33th European College of Neuropsychopharmacology (ECNP) Congress) – 2016 (Австрия), 2017(Франция), 2018(Испания), 2019(Дания), 2020 (Virtual); XXIV Всемирный конгресс по психиатрической генетике (XXIV World Congress of Psychiatric Genetics) - 2016 (Израиль);

российских - XIV Курчатовская междисциплинарная молодежная научная школа – 2016 (Москва); IV ежегодный молодежный научный форум Open Science - 2017 (Гатчина, Ленинградская область); 22-ая Международная Пущинская школа-конференция молодых ученых «Биология-наука XXI века»– 2018 (Пу-

щино); VI Молодежная конференция по молекулярной и клеточной биологии Института цитологии РАН - 2018 (Санкт-Петербург); V Международная конференция «ПОСТГЕНОМ 2018» - 2018 (Казань); XIX и XXI Зимняя молодежная школа ПИЯФ по биофизике и молекулярной биологии – 2018 (Рошино, Ленинградская область), 2020 (Репино, Ленинградская область); VII Съезд Вавиловского общества генетиков и селекционеров (ВОГиС) - 2019 (Санкт-Петербург); V Российский конгресс с международным участием «Молекулярные основы клинической медицины – возможное и реальное» - 2020 (Санкт-Петербург).

Соответствие диссертации специальности

Диссертация Заботиной А.М. является самостоятельной и законченной научно-квалификационной работой. По объему полученных результатов и их значимости работа Заботиной А.М. удовлетворяет требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.4 биохимия, так как «биохимия – область науки, занимающаяся исследованием и выявлением закономерностей химических процессов жизнедеятельности, распределения, состава, структуры, функции, свойств и превращений веществ, присущих живым организмам, связи этих превращений с деятельностью клеточных структур, органелл, клеток, тканей и органов, целостных организмов, их сообществ и всей биосферы ... », в области исследований: «Биохимические/метаболические/энергетические процессы в тканях и органах организма в норме и при патологии ...» и «Биохимия нуклеиновых кислот в норме и при патологии».

Заключение

Диссертация Заботиной Анны Михайловны «Роль рецептора серотонина 2A в патогенезе расстройств шизофренического спектра и прогнозе антипсихотической терапии» по актуальности, объёму выполненных

исследований, методическому уровню, научной новизне и практической значимости полученных результатов полностью соответствует требованиям пунктов 9-14 «Положения о присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ №842 от 24.09.2013 в редакции от 01.10.2018 г., паспорту специальности 1.5.4 – биохимия, а так же к требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата биологических наук и рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.4 биохимия.

Заключение принято на заседании Ученого совета Отделения молекулярной и радиационной биофизики НИЦ «Курчатовский институт» - ПИЯФ 2 июня 2023 года.

Присутствовало на заседании 18 из 23 членов Ученого совета.

Результаты голосования: «ЗА» – 18, «ПРОТИВ» – 0, «ВОЗДЕРЖАЛСЯ» – 0., протокол № 139 от 2 июня 2023 года.

Заместитель председателя
Ученого совета ОМРБ

к.ф.-м.н.



Д.В. Лебедев

Ученый секретарь ОМРБ
к.ф.-м.н.



К.А. Шабалин