

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА 24.1.218.01,
СОЗДАННОГО НА БАЗЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО
БЮДЖЕТНОГО НАУЧНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ УФИМСКОГО
ФЕДЕРАЛЬНОГО ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОГО ЦЕНТРА РОССИЙСКОЙ
АКАДЕМИИ НАУК, МИНИСТЕРСТВА НАУКИ И ВЫСШЕГО
ОБРАЗОВАНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ, ПО ДИССЕРТАЦИИ НА
СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ КАНДИДАТА НАУК

аттестационное дело №

решение диссертационного совета от 27 сентября

2023 года № 19

О присуждении Заботиной Анне Михайловне, гражданке Российской Федерации, ученой степени кандидата биологических наук.

Диссертация «Роль рецептора серотонина 2a в патогенезе расстройств шизофренического спектра и прогнозе антипсихотической терапии» по специальности 1.5.4. Биохимия (биологические науки) принята к защите 26 июня 2023 года (протокол заседания № 14) диссертационным советом 24.1.218.01, созданным на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (450054, город Уфа, Проспект Октября, 71, лит. 1Е; сайт организации: <http://ufaras.ru/>). Создание диссертационного совета утверждено приказом Министерства науки и высшего образования Российской Федерации № 271/нк от 13 ноября 2018 года (частичные изменения от 30 октября 2020 года № 661/нк, 03 июня 2021 года № 561/нк, 25 января 2022 года № 75/нк, 22 марта 2022 года №257/нк, 14 февраля 2023 года №216/нк).

Текст диссертации размещен на сайте Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального

исследовательского центра Российской академии наук 19 июня 2023 года (<http://ufaras.ru>)

Соискатель Заботина Анна Михайловна, 1981 года рождения, в 2004 году окончила Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования “Санкт-Петербургский государственный политехнический университет” по специальности Физика. С 07 июля 2004 года по 06 июля 2007 года проходила обучение в очной аспирантуре Федерального государственного бюджетного учреждения «Петербургский институт ядерной физики им. Б.П. Константинова Национального исследовательского центра «Курчатовский институт» по специальности 03.01.04 Биохимия (Архивная справка № 10.4.3-07/26 от 30.05.2023). Сведения о сданных кандидатских экзаменах по дисциплине «Иностранный язык (английский)» от 04 июня 2008 года, кандидатский экзамен по предмету «История и философия науки» от 06 июня 2008 года, кандидатский экзамен по специальности «Биохимия» от 08 июня 2022 года прилагаются к личному делу (удостоверение № 94/2014 от 27 февраля 2014, справка № 73/22 от 05 декабря 2022 года).

В период подготовки диссертации и по настоящее время занимает должность младшего научного сотрудника лаборатории молекулярной генетики человека Федерального государственного бюджетного учреждения «Петербургский институт ядерной физики им. Б.П. Константинова Национального исследовательского центра «Курчатовский институт»

Диссертация выполнена в лаборатории молекулярной генетики человека Федерального государственного бюджетного учреждения «Петербургский институт ядерной физики им. Б.П. Константинова Национального исследовательского центра «Курчатовский институт»

Научный руководитель – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории молекулярной генетики человека Федерального государственного бюджетного учреждения «Петербургский институт ядерной физики им. Б.П. Константинова Национального

исследовательского центра «Курчатовский институт» Тараскина Анастасия Евгеньевна.

Официальные оппоненты

Гареева Анна Эмировна – доктор биологических наук, доцент, ведущий научный сотрудник Института биохимии и генетики – обособленного структурного подразделения Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук;

Танянский Дмитрий Андреевич – доктор медицинских наук, доцент, заведующий отделом биохимии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Институт экспериментальной медицины»

дали положительные отзывы на диссертацию (отзывы прилагаются).

Официальный оппонент, доктор биологических наук, доцент, Гареева Анна Эмировна в своем положительном отзыве, отмечая актуальность, новизну, научную и практическую значимость работы, озвучила следующие замечания и вопросы:

1. Допущена терминологическая неточность при описании результата: «При терапии оланзапином уровень экспрессии гена *HTR2A* снизился с начального 0.70 (0.22÷1.31) до 0.43 (0.14÷1.24), не достигнув статистически значимых различий ($p=0.670$)». В данном случае следует указать, что уровень экспрессии гена оставался неизменным.
2. Была ли корреляция концентрации цитокинов с изучаемыми характеристиками *HTR2A*?
3. Какую роль может играть изменение функций рецептора на лимфоцитах периферической крови?
4. Почему в исследование были включены мужчины? Как оценивалась и набиралась группа сравнения (психически здоровые мужчины)?

5. Есть ли данные о корреляции экспрессии рецептора HTR2A в головном мозге и лимфоцитах периферической крови по литературным источникам?
6. Какие перспективы дальнейшего развития этой работы?
7. Какие практические выводы можно сделать из результатов данного исследования?

Официальный оппонент, доктор медицинских наук, доцент, Танянский Дмитрий Андреевич в своем положительном отзыве, отмечая новизну и практическую значимость работы, озвучил следующие замечания и вопросы:
Замечания по диссертации:

1. На мой взгляд, в работе автор недостаточно обосновал включение в исследование группы шизофрении, коморбидной с синдромом алкогольной зависимости (САЗ).
2. Для точной интерпретации результатов в группе коморбидности (изменение экспрессии мРНК *HTR2A*, уровня белкового продукта, распределения альтернативных транскриптов и пр.) не хватает группы САЗ без шизофрении. В частности, снижение уровня в клетках рецептора 5HT_{2a} характерно только для лиц с САЗ, или это происходит лишь у «коморбидных» пациентов? Хотя автор пишет, что, указанный феномен в группе коморбидности является следствием САЗ у этих лиц. В связи с этим возникает вопрос, имеются ли данные по влиянию алкоголя, либо САЗ на экспрессию *HTR2A*? Каковы механизмы этого влияния?
3. На мой взгляд, не достаточно обоснован вывод о том, что в ЛПК у пациентов с шизофренией преобладают *оба* альтернативных транскрипта *HTR2A*. Скорее всего речь может идти только о E2-, но не о Etr транскрипте.
4. По результатам с терапией антипсихотиками (снижение уровня белка HT_{2a}-рецептора в ЛПК): сложно судить об эффекте самих антипсихотиков, не имея группы плацебо-контроля. С другой стороны, полученные данные позволяют сравнивать действие отдельных антипсихотиков.
5. В методах часто используются названия реагентов без описания их содержимого (буфер RTL, раствор А и пр.), дается лишь ссылка на название

набора, откуда такие реактивы. На мой взгляд, в работе лучше указывать, что стоит за этими наименованиями. Иногда приводятся объемы веществ вместо их концентраций или их количеств, когда это требуется. Нет данных о том, каким методом проверяли ли специфичность праймеров и в какой мере специфичен ИФА-метод определения НТ2а-рецепторов, и он не определяет концентрацию его гомологов.

Вопросы:

1. Какая изоформа белка НТ2а в изучаемых клетках преобладает в норме и при шизофрении? Каковы различия в активности рецептора, лишённого 2 экзона? Какой участок белка кодируется экзоном 2, и за что он отвечает?
2. Один из самых ярких результатов – снижение экспрессии мРНК *HTR2A* и повышение экспрессии мРНК всех вариантов E2 изоформ *HTR2A* в мононуклеарах у пациентов с коморбидностью. Как объяснить такие «ножницы»?
3. В некоторых клинических группах ряд полиморфных вариантов *HTR2A* был ассоциирован с изменением белка, но не мРНК этого гена. Это случайность, или как-то это можно объяснить? Каковы предположения о влиянии генотипа *HTR2A* на эффект оланзапина на уровень белкового продукта данного гена?
4. Можно ли ожидать, что на фоне уменьшения оланзапином количества рецепторов НТ2а экспрессия других типов рецепторов серотонина будет возрастать, и скажется ли это на эффектах данного нейротрансмиттера?

Соискатель Заботина Анна Михайловна дала исчерпывающие ответы на вопросы д.б.н. Гареевой Анны Эмировны и д.м.н. Танянского Дмитрия Андреевича, которые полностью удовлетворили оппонентов. При ответе на вопросы оппонента д.б.н. Гареевой Анны Эмировны Заботина Анна Михайловна указала на то, что:

2. В данной работе не было показано корреляции уровня провоспалительных цитокинов с характеристиками рецептора НТ2А.

3. Поскольку рецептор серотонина 2a участвует в производстве хемокинов, можно было бы предположить, что изменение его параметров скажется на уровне провоспалительных цитокинов в плазме крови. Также рецептор серотонина 2a участвует в аутоиммунных процессах и изменение структуры скажется на этих его функциях.

4. Группы были сформированы из пациентов и здоровых доноров мужского пола, так как считается, что психические заболевания САЗ, РШС имеют гендерные различия в патогенезе. Поскольку сформированные группы не были большими, а объект исследования – нейро-иммуно-эндокринная система, на которую оказывает воздействие гормональный фон в исследование было решено включить только мужчин. Группа сравнения формировалась из психически здоровых мужчин на базе медицинского центра Бехтерев и на базе СПбГМУ им Павлова, была сопоставима по возрасту, мужчины, включенные в нее, не имели психических заболеваний в анамнезе, а также психических заболеваний у родственников 1 линии родства, не употребляли психотропные вещества и не страдали САЗ.

5. На данный момент нет данных о корреляции уровня экспрессии гена *HTR2A* в лимфоцитах периферической крови и каких-либо отделов головного мозга. Однако, была показана корреляция общего уровня экспрессии CpG областей в крови и головном мозге, а также корреляция изменения экспрессии генов при воздействии препаратов.

6. В дальнейшем можно оценивать прогностическую значимость найденных потенциальных биомаркеров эффективности и безопасности терапии. Также планируется оценить экспрессию изоформ с участием третьего и первого экзонов в группах пациентов с психическими патологиями и здоровых доноров.

7. В результате исследования можно сделать вывод о том, что возможно существование биомаркеров прогноза антипсихотической терапии в определенных, выделенных клинических группах пациентов.

В ответе Заботиной Анны Михайловны д.м.н. Танянскому Дмитрию Андреевичу прозвучало, что:

По замечанию 2. Вывод, что именно СА3 влияет на уровень экспрессии гена был сделан на основании того, что показатели уровня экспрессии гена HTR2A в выборке с РШС не отличались от группы контроля. Употребление алкоголя представилось нам наиболее существенным фактором, влияющим на экспрессию. Есть данные о влиянии алкоголя на уровень метилирования CpG областей. А также данные о влиянии СА3 на экспрессию генов дофаминергической нейротрансмиссии как на животных моделях, так и у людей с СА3. Влияние СА3 на организм огромно, существует область медицины, занимающаяся токсикологией этанола. Основное воздействие на организм оказывают этанол и ацетальдегид.

По замечанию 3. Действительно, в обеих группах пациентов преобладает лишь E2- изоформа, но в выборке РШС – преобладают обе изоформы.

По замечанию 4. Организовать плацебо-контролируемое исследование, в данном случае невозможно, поскольку пациенты в остром психозе нуждаются в обязательном лечении антипсихотиками.

По замечанию 5. В главе материалы и методы были изложены протоколы при работе с коммерческими наборами, ссылки на которые указаны, при этом состав и содержание веществ в растворах является коммерческой тайной.

По вопросу 1. Согласно нашему исследованию, при шизофрении преобладают изоформы E2- и E2tr. При этом уровень всех изоформ с участием II экзона также был повышен у пациентов с РШС. Данный факт может указывать на возможное преобладание других изоформ рецептора HTR2A в группе контроля, которые мы не изучали в данном исследовании. Можно предположить, что существуют изоформы с участием 3 экзона. Были описаны изоформы рецептора HTR2A с участием 3 и 1 экзона. Изучаемые варианты сплайсинга затрагивают N-конец рецептора. По данным литературы, при трансляции укороченной изоформы формируется рецептор с 6 ТМ доменами. А при трансляции изоформы с утраченным 2 экзоном формируется белок с 5

TM доменами. Такие белки будут иначе связываться с другими G белок связанными рецепторами, что скажется на передаче сигнала. При этом утрачиваются участки N-гликозилирования, важные для формирования структуры белка на мембране клетки. Сайт связывания с лигандами находится в районе 3-й TM петли, и может также затрагиваться при формировании таких укороченных белков. Известны похожие укороченные белки HEADLESS, например, кальцитонина CALCR, опиоидного рецептора OPRM1, которые потеряли сайт связывания с лигандом.

По вопросу 2. У пациентов с САЗ и РШС наблюдалось снижение экспрессии гена на уровне мРНК и белка и повышение относительного уровня конститутивной и изоформы с вырезанным 2 экз. (E2-, E2+). Данные различия можно объяснить разными методами определения уровня экспрессии по 4 экзону и на стыках 1-3 экзонов. А также возможного существование других альтернативных изоформ.

По вопросу 3. Мы наблюдали повышение уровня белка у носителей минорного варианта rs6311 (6313), который, по данным литературы, влияет на выбор альтернативного сайта начала транскрипции с более длинным 5'UTR регионом и увеличением эффективности трансляции белка (Smith et al, 2013) а 6313(T) влияет на вторичную структуру транскрипта, его стабильность и трансляционную активность (Serreti et al, 2007).

По вопросу 4. Нами показано снижение концентрации белка HTR2A, ассоциированное с аффинностью препарата. Ранее было продемонстрировано снижение количества HTR2A в постмортальных образцах префронтальной коры пациентов, принимавших оланзапин (Lewis, Buchanan, 2015). В работе Wysokinski с соавт., 2021 года было показано снижение уровней мРНК рецепторов серотонина 5-HT_{1A}, 5-HT_{2A}, 5-HT_{3A}, а также повышение уровней экспрессии генов дофаминовых рецепторов D1, D2, D4 у пациентов, больных шизофренией и получавших лечение более 10 лет. Результаты моей работы являются частью более крупного исследования экспрессии рецепторов моноаминов в лимфоцитах периферической крови, включавшем изучение

экспрессии рецепторов моноаминов (дофамина, адреналина, гистамина), проведенного в нашей лаборатории, в результате которого было обнаружено аффинитет-сцепленное снижение уровней белка рецепторов D1 и HTR2A, однако повышения уровня экспрессии других изучаемых рецепторов в течение 28 дней антипсихотической терапии не наблюдалось. Таким образом, изменения экспрессии генов моноаминов под действием антипсихотиков активно изучаются, но точный ответ на данный вопрос пока не получен.

В отзывах официальных оппонентов дано заключение, что диссертационная работа Заботиной Анны Михайловны на тему «Роль рецептора серотонина 2a в патогенезе расстройств шизофренического спектра и прогнозе антипсихотической терапии» по специальности 1.5.4. Биохимия (биологические науки) является законченной научно-квалификационной работой, выполненной под руководством кандидата биологических наук Тараскиной Анастасии Евгеньевны, в которой представлено решение крупной научной проблемы, имеющей важное фундаментальное и прикладное значение в области изучения экспрессии рецепторов моноаминов в лимфоцитах периферической крови при психических заболеваниях. Диссертационная работа Заботиной Анны Михайловны отвечает критериям п. 9, 10,11,13,14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением правительства РФ от 24 сентября 2013 года № 842, предъявляемым к диссертациям на соискание степени кандидата наук, а ее автор Заботина Анна Михайловна заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.4. Биохимия (биологические науки).

Ведущая организация – Федеральное государственное бюджетное учреждение «Федеральный научно-клинический центр физико-химической медицины имени академика Ю.М. Лопухина Федерального Медико-биологического Агентства» в своем положительном отзыве, составленным

заведующим лабораторией молекулярной генетики человека кандидатом биологических наук Эдуардом Викторовичем Генерозовым и утвержденным временно исполняющим обязанности Генерального директора Федерального государственного бюджетного учреждения «Федеральный научно-клинический центр физико-химической медицины имени академика Ю.М. Лопухина Федерального Медико-биологического Агентства» доктором биологических наук, доцентом Лазаревым Василием Николаевичем, указала, что в итоге работы с одной стороны, на основе кумулятивных знаний о транскрипционном профиле гена *HTR2A*, количестве зрелого белка, который он кодирует, и характеристик психического статуса (проявление позитивных, негативных и когнитивных симптомов) оценена биологическая роль альтернативных событий сплайсинга, как фундаментального механизма фенотипического разнообразия белков, на примере расстройств шизофренического спектра. С другой стороны, данная разработка предиктивного и персонифицированного подходов к профилактике и терапии на основе биомаркеров развития заболеваний и назначения антипсихотических препаратов может значительно повысить эффективность проводимого лечения. Диссертационная работа и отзыв обсуждены и одобрены на заседании межлабораторного семинара Федерального государственного бюджетного учреждения «Федеральный научно-клинический центр физико-химической медицины имени академика Ю.М. Лопухина Федерального Медико-биологического Агентства», протокол № 28/8-23 от 28 августа 2023 г. В отзыве ведущей организации подробно проанализированы все аспекты работы, были высказаны замечания по диссертации, связанные с формулировкой цели, опечаток и практических рекомендаций и заданы следующие вопросы:

1. Зачем была включена в исследование группа пациентов с коморбидным течением расстройств шизофренического спектра с синдромом алкогольной зависимости? В тексте диссертации не приведено обоснование для ее изучения.

2. Поясните, почему срок наблюдения пациентов с психотическим эпизодом в вашем исследовании ограничивался 28 днями? Когда курс антипсихотической терапии обычно составляет 2-3 месяца.
3. Объясните, пожалуйста, в чем новизна раздела диссертационного исследования, посвященного определению концентрации провоспалительных цитокинов в сыворотке крови? Какими параметрами Вы руководствовались для выбора изучаемых иммунологических показателей?
4. Большой раздел Вашей работы посвящен сплайсинг вариантам второго экзона гена *HTR2A*. Известно ли, как данные изучаемые альтернативные формы транскриптов влияют на структуру белка рецептора?

Отвечая на вопросы ведущей организации, Заботина А.М. отметила, что

1. Действительно, детально в данной работе патогенез РШС не изучался, но данные, полученные в ходе работы вносят вклад в изучение патогенеза расстройств шизофренического спектра, а исследуемые параметры рецептора изучались как факторы риска развития РШС.
2. Практические рекомендации формулировать пока преждевременно. Данная работа была поисковой, далее необходимо провести исследования по оценке прогностической значимости найденных биомаркеров.
3. Благодарю за замечание, действительно, во вводной части диссертации не описана группа пациентов с шизофренией и синдромом алкогольной зависимости. Хотя изначально планировалось сформировать группу САЗ без РШС, но изменились рекомендации и таким пациентам было запрещено назначать нейролептики. При этом, полученные данные о экспрессии *HTR2A* привели нас к мысли, что объединять данные выборки не следует.
4. Срок наблюдения пациентов составил 28 дней, поскольку основной целью исследования был поиск биомаркеров эффективности и развития ранних нежелательных явлений терапии. Более того, пациенты находились в стационаре под наблюдением и получали все препараты в указанной дозировке, что сложно отследить после выписки.

5. В работе изучалась концентрация цитокинов IL-6, IL-1 β , TGF- β 1, повышение уровня которых ассоциируется с 1-м психотическим эпизодом. По данным литературы, при воздействии рисперидона в течение 3 месяцев при нормализации психотического статуса, их концентрация в плазме крови снижалась. Новизна исследования заключалась в поиске ассоциаций между изучаемыми параметрами рецептора и концентрации цитокинов и ответом на терапию. Искомых ассоциаций обнаружено не было, что может быть связано со сроком лечения, а также действием применяемых препаратов.

4. Изучаемые варианты сплайсинга затрагивают N-конец рецептора. По данным литературы, при экспрессии укороченной изоформы формируется рецептор с 6 ТМ доменами. А при экспрессии изоформы с утраченным 2 экзоном, формируется белок с 5 ТМ доменами. Такие белки будут иначе связываться с другими G белок связанными рецепторами, что скажется на передаче сигнала. При этом утрачиваются участки N-гликозилирования, важные для формирования структуры белке на мембране клетки. Сайт связывания с лигандами находится в районе 3 ей ТМ петли, и может также затрагиваться при формировании таких укороченных белков. Известны похожие укороченные белки HEADLESS, например, кальцитонина CALCR, мю опиоидного рецептора OPRM1, которые потеряли сайт связывания с лигандом.

В заключении отмечается, что диссертационная работа Заботиной Анны Михайловны «Роль рецептора серотонина 2a в патогенезе расстройств шизофренического спектра и прогнозе антипсихотической терапии» на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.4. Биохимия (биологические науки) является законченной, самостоятельной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной задачи, имеющей важное значение для молекулярной биологии и биохимии, определение факторов риска развития расстройств шизофренического спектра и негативных побочных эффектов антипсихотической терапии на основе анализа биохимических и молекулярно-

генетических характеристик рецептора серотонина 2A (5-HTR_{2A}) лимфоцитов периферической крови. В частности, получены новые сведения о роли альтернативных форм транскриптов гена *HTR2A* в формировании расстройств шизофренического спектра и антипсихотик-индуцированной акатизии. Полученные результаты предполагают новые персонифицированные подходы к назначению антипсихотической терапии. Диссертационная работа соответствует требованиям п.9-11,13,14, установленным «Положением о порядке присуждения ученых степеней», утвержденным постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842, а ее автор Заботина Анна Михайловна заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.4. Биохимия (биологические науки).

Соискатель имеет 23 опубликованных работы, из которых 7 статей в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК МОН РФ, в том числе 5 статей, индексируемых в международных базах Web of Science и Scopus. В диссертации отсутствуют недостоверные сведения об опубликованных соискателем ученой степени кандидата наук работах, в которых изложены основные научные результаты диссертации. Публикации посвящены изучению экспрессии рецептора HTR2A (мРНК, белок, изоформы с участием II экзона) в лимфоцитах периферической крови как биомаркера развития расстройств шизофренического спектра и прогноза антипсихотической терапии.

Наиболее значимые научные работы по теме диссертации:

1. Grunina, M.N. Aberrant alternative splicing of HTR2A exon II in peripheral blood lymphocytes of drug-naïve schizophrenic patients // Grunina M.N. Belinskaia M.A., Zhuravlev A.S., Nasyrova R.F., Krupitsky E.M., Taraskina A.E., Zabolina A.M. // *Heliyon*. – 2020. – 6(12). – P. e05809.
2. Taraskina, A.E. Potential diagnostic markers of olanzapine efficiency for acute psychosis: a focus on peripheral biogenic amines // Taraskina A.E., Nasyrova R.F.,

Zabotina A.M., Sosin D.N., Sosina K.A., Ershov E.E., Grunina M.N., Krupitsky E.M. // BMC psychiatry. – 2017. – P. 17:394.

3. Тараскина, А.Е. Влияние антипсихотических препаратов на рецепторы моноаминов мононуклеарных клеток периферической крови: аффинитет-сцепленный механизм. / А.Е. Тараскина, А.М. Заботина, Р.Ф. Насырова, Д.Н. Сосин, К.А. Сосина, Е.Е. Ершов, М.Н. Грунина, Е.М. Крупицкий // Биомедицинская химия. – 2018. – Т. 64 (2). – С. 201-207.

4. Насырова, Р.Ф. Инструменты персонифицированной оценки эффективности антипсихотической терапии: рецепторы нейротрансмиссии на лимфоцитах периферической крови / Р.Ф. Насырова, А.Е. Тараскина, Д.Н. Сосин, К.А. Сосина, Е.Е. Ершов, А.М. Заботина, М.Н. Грунина, Е.М. Крупицкий // Сибирское медицинское обозрение. – 2016. – №2(98). – С. 57-64.

5. Грунина, М.Н., Вклад изоформ транскриптов экзона II гена HTR2a в риск развития психических патологий и прогноз антипсихотической терапии / М.Н. Грунина, А.М. Заботина, А.С. Журавлев, Р.Ф. Насырова, А.Е. Тараскина // Медицинская генетика. – 2020. – 19(4). – С. 24-26.

6. Заботина, А.М. Снижение количества рецептора серотонина 2A в лимфоцитах периферической крови при антипсихотической терапии – маркер безопасности проводимого лечения / А.М. Заботина, М.Н. Грунина, Е.В. Волкова, Р.Ф. Насырова, А.Е. Тараскина // Медицинская генетика. – 2020. – 19(4). – С. 58-59.

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

A.M., Belinskaya, M.A., Zhuravlev, A.S. Nasyrova R. F., Sosin D. N., Ershov E. E., Taraskina A. E., and Krupitskii E. M. // Cell Tiss. Biol. – 2018. – 12. – P. 382–390.

На диссертацию и автореферат поступило 4 отзыва:

Все полученные отзывы положительные, их прислали:

1. Отзыв доктора биологических наук, член-корреспондента РАН, главного научного сотрудника Федерального бюджетного учреждения науки «Научно-исследовательский институт системной биологии и медицины» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека **Елены Николаевны Ильиной**. Отзыв положительный без замечаний.
2. Отзыв доктора биологических наук, заведующего лабораторией биохимической генетики Федерального Бюджетного Государственного Научного Учреждения «Институт экспериментальной медицины» **Соколова Алексея Викторовича**. Отзыв положительный, без замечаний.
3. Отзыв доктора медицинских наук, профессора кафедры профессионального образования и довузовской подготовки Частного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский медико-социальный институт» **Морозова Виталия Ивановича**. Отзыв положительный без замечаний.
4. Отзыв доктора биологических наук, декана факультета биомедицинских наук, профессора кафедры лабораторной медицины с клиникой института медицинского образования федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации **Сироткиной Ольги Васильевны**. Отзыв положительный, без замечаний.

Во всех отзывах на автореферат отмечается, что работа Заботиной Анны Михайловны является законченной, самостоятельной научно-

квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной задачи, имеющей важное значение для биологической науки. Отмечено, что диссертационная работа выполнена в полном объеме на высоком научном и методическом уровне, выводы диссертации достоверны и полностью отражают поставленные задачи. Во всех отзывах указано, что диссертационная работа отвечает критериям п. 9-11, 13-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением правительства РФ от 24 сентября 2013 года № 842, предъявляемым к диссертациям на соискание степени кандидата наук, а ее автор Заботина Анна Михайловна заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.4. Биохимия (биологические науки) (отзывы прилагаются).

Выбор официальных оппонентов обосновывается следующим:

Гареева Анна Эмировна – доктор биологических наук, доцент, ведущий научный сотрудник Института биохимии и генетики – обособленного структурного подразделения Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук, является высококвалифицированным специалистом в биологической психиатрии, молекулярной генетике, фармакогенетике, членом Международного консорциума по психиатрической генетике PGC, Российского Национального Консорциума по психиатрической генетике, автором более 80 трудов по данной тематике, что предполагает возможность всестороннего анализа оппонируемой работы.

Танянский Дмитрий Андреевич – доктор медицинских наук, доцент, заведующий отделом биохимии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Институт экспериментальной медицины», является высококвалифицированным специалистом в области изучения метаболических процессов, кардиологии, является автором ряда статей по нейроэндокринологии, посвященных взаимосвязи метаболических нарушений

с психическими заболеваниями.

Оппоненты имеют соответствующие публикации в журналах из Перечня ВАК и дали свое согласие быть оппонентами диссертационной работы Заботиной Анны Михайловны.

Выбор ведущей организации обусловлен тем, что в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Федеральный научно-клинический центр физико-химической медицины имени академика Ю.М. Лопухина Федерального Медико-биологического Агентства» проводят научные исследования, включающие изучение физико-химических основ развития социально-значимых заболеваний человека; создание и внедрение оригинальных методов диагностики, основанных на новых данных о физико-химических закономерностях развития заболеваний человека; разработку и внедрение новых методов лечения, направленных на восстановление внутренней среды организма. Основной вектор научных интересов лаборатории молекулярной медицины направлен на изучение биологических маркеров заболеваний, исследования молекулярных механизмов, биохимических маркеров и причин развития патологического состояния, особенно в отношении сложных многофакторных нозологий. Перечисленные направления деятельности Центра соответствуют теме диссертационного исследования. Результаты работ сотрудников данного учреждения широко известны как в российских, так и международных научных кругах.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

предложены потенциальные биомаркеры эффективности и безопасности терапии галоперидолом и оланзапином;

показано, что пациенты с расстройствами шизофренического спектра имеют отличный от лиц контрольной группы транскрипционный профиль изоформ с участием II экзона гена HTR2A в лимфоцитах периферической крови;

отмечено, что коморбидное течение расстройств шизофренического спектра с синдромом алкогольной зависимости ассоциировано со снижением экспрессии гена *HTR2A* на уровнях мРНК и белка в лимфоцитах периферической крови;

представлены сведения о том, что отсутствие побочных эффектов терапии (акатизия, паркинсонизм, антипсихотик индуцированный набор веса) ассоциировано со снижением количества белка *HTR2A* через 28 дней терапии оланзапином и галоперидолом;

доказано, что при воздействии оланзапина в течение 28 дней происходит снижение количества белка *HTR2A* в лимфоцитах периферической крови.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

доказана роль рецептора *HTR2A* лимфоцитов периферической крови в формировании нейро-иммунного фенотипа расстройств шизофренического спектра, что может способствовать развитию фундаментальных аспектов медицины в области клинической фармакологии и биологической наркологии, а также психиатрии, и составлять патогенетические основы возникновения побочных эффектов и терапевтической резистентности при применении антипсихотических препаратов в клинической практике;

применительно к проблематике диссертации результативно использован комплекс современных биохимических, молекулярно-генетических, иммуноферментных и статистических методов анализа;

изложены результаты, которые углубляют и расширяют представления о роли альтернативного сплайсинга гена *HTR2A* в лимфоцитах периферической крови при психических патологиях;

раскрыты закономерности в представленности *HTR2A* на уровне белка в лимфоцитах периферической крови, ассоциированные с эффективной антипсихотической терапией галоперидолом и оланзапином;

изучена ассоциация развития побочных эффектов под действием галоперидола и оланзапина в течение 28 дней с характеристиками рецептора *HTR2A* в лимфоцитах периферической крови пациентов с расстройствами

шизофренического спектра.

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

разработаны основы персонализированной терапии (дифференцированных терапевтических программ) при назначении антипсихотической терапии на основе характеристик рецепторов нейротрансмиссии в лимфоцитах периферической крови;

показана роль рецептора HTR2A в прогнозе антипсихотической терапии: для создания панели маркеров эффективности терапии, а также развития экстрапирамидных побочных эффектов акатизии и паркинсонизма;

определена перспективность использования результатов исследования для разработки диагностических подходов оценки развития нежелательных эффектов при терапии оланзапином и галоперидолом;

представлены: методы и результаты проведения биохимического, молекулярно-генетического, иммуноферментного анализа, характеристика исследуемой выборки пациентов с психическими патологиями и лиц контрольной группы, результаты статистической обработки полученных данных.

Оценка достоверности результатов исследования выявила, что:

для экспериментальных работ

Достоверность полученных результатов подтверждается проведением исследования на достаточном для поставленных задач количестве образцов, полученных от пациентов с расстройствами шизофренического спектра, включающем 111 человек и 144 психически здоровых добровольцев. Экспериментальная работа выполнена на сертифицированном лабораторном оборудовании с применением комплекса современных биохимических, иммуноферментных, молекулярно-генетических методов и сертифицированных реактивов, коммерческих тест-систем, адекватно подобранных статистических методов анализа. Полученные результаты

сопоставимые с другими авторами указывают на правильность сформулированных выводов, результаты опубликованы в ведущих научных изданиях;

теория работы основана на анализе существенного объема научной литературы по изучаемой тематике работы, на известных данных и фактах, согласующихся с ранее опубликованными материалами по теме диссертации;

идея базируется на анализе современной отечественной и зарубежной литературы по изучению взаимодействия нервной, иммунной и эндокринной систем организма, участия рецепторов моноаминов в данных взаимодействиях;

использованы современные данные научно-исследовательских работ, связанные с темой диссертации и опубликованные в рецензируемых научных изданиях;

установлена сопоставимость полученных результатов настоящего исследования с данными, опубликованными в более ранних работах зарубежных и отечественных научных авторов. Вместе с тем, полученные в проведенном исследовании результаты по ряду пунктов отличаются научной новизной;

использованы современные методы лабораторных исследований, а также методы статистической обработки результатов. Для интерпретации результатов привлечены сведения из многих литературных источников.

Личный вклад соискателя заключается в непосредственном участии в выполнении всех этапов исследования. Формулировка научной проблемы и основной идеи, планирование научного исследования осуществлялись совместно с научным руководителем, кандидатом биологических наук А.Е. Тараскиной. Обзор литературы, проведение биохимических и иммуноферментных, молекулярно-генетических исследований, анализ и статистическая обработка полученных результатов, оформление диссертационной работы проводились соискателем самостоятельно.

Публикации результатов работы в научной литературе, представление их в виде докладов на конференциях осуществлялись при непосредственном участии автора.

В ходе защиты диссертации критические замечания высказаны не были, заданы вопросы уточняющего и конкретизирующего характера.


Соискатель Заботина Анна Михайловна ответила на все вопросы в ходе заседания.

На заседании 27 сентября 2023 года Диссертационный совет пришел к выводу, что совокупность защищаемых положений позволяет заключить, что диссертация Заботиной Анны Михайловны «Роль рецептора серотонина 2a в патогенезе расстройств шизофренического спектра и прогнозе антипсихотической терапии» имеет важное научное и практическое значение для решения ряда фундаментальных проблем изучения особенности экспрессии рецепторов моноаминов в лимфоцитах при психических патологиях. Диссертация является цельным и законченным научным исследованием, обладающим внутренним единством изложения, выводы полностью соответствуют поставленным задачам и подчинены единству концепции диссертационного исследования.

Диссертационная работа Заботиной Анны Михайловны представляет собой научно-квалификационную работу, которая полностью соответствует критериям п. 9-11, 13, 14 «Положения о присуждении ученых степеней» утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 года № 842. В диссертации отсутствуют недостоверные сведения об опубликованных соискателем ученой степени работах, в которых изложены основные научные результаты диссертации.

На заседании 27 сентября 2023 года диссертационный совет 24.1.218.01 принял решение присудить Заботиной Анне Михайловне ученую степень кандидата биологических наук по специальности 1.5.4. Биохимия (биологические науки).

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 18 человек, из них 6 докторов наук по специальности 1.5.4. Биохимия (биологические науки), участвовавших в заседании, из 22 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за – 18, против – нет, недействительных бюллетеней – нет.

<p>Председатель диссертационного совета 24.1.218.01, д.б.н., профессор, член-корреспондент РАО</p>	 <p><i>Эльза Камилевна</i> / Жусупудинова Эльза Камилевна</p>
<p>Ученый секретарь диссертационного совета 24.1.218.01, д.б.н., доцент</p>	<p><i>Гульназ Фаритовна</i> / Коротина Гульназ Фаритовна</p>
	<p>«27» сентября 2023 года</p>