

Заключение экспертной комиссии диссертационного совета 24.1.218.01 по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук на базе федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук

от 26.06.2023 года (двадцать шестого июня две тысячи двадцать третьего года)

(протокол № 14)

по принятию к защите диссертационной работы Заботиной Анны Михайловны на тему «Роль рецептора серотонина 2a в патогенезе расстройств шизофренического спектра и прогнозе антипсихотической терапии», представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по научной специальности 1.5.4. Биохимия (биологические науки).

Председатель комиссии: д-р биол. наук, проф. Вахитов В.А.

Члены комиссии:

д-р биол. наук, проф. Яруллина Л.Г.

д-р биол. наук, проф. Хидиятова И.М.

Комиссия диссертационного совета 24.1.218.01 рассмотрела документы диссертационной работы о принятии к защите диссертации младшего научного сотрудника лаборатории молекулярной генетики человека Федерального государственного бюджетного учреждения «Петербургский институт ядерной физики им. Б.П. Константинова Национального исследовательского центра «Курчатовский институт» (НИЦ «Курчатовский институт» - ПИЯФ) 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).

Научный руководитель: Тараскина Анастасия Евгеньевна, к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории молекулярной генетики человека Федерального государственного бюджетного учреждения «Петербургский институт ядерной физики им. Б.П. Константинова Национального исследовательского центра «Курчатовский институт» (НИЦ «Курчатовский институт» - ПИЯФ)

Комиссия пришла к следующему заключению:

1. **Актуальность темы**

Расстройства шизофренического спектра (РШС) – комплекс психических патологий, связанных с нарушением процессов мышления, восприятия, эмоций и поведения, поражают трудоспособные слои населения. Хроническое течение заболевания, уровень инвалидизации до 40%, высокий риск суицида приводят к сокращению продолжительности жизни больных на 10-15 лет по сравнению с общей популяцией. РШС требуют обязательной фармакологической терапии, но, несмотря на эволюцию антипсихотических препаратов, около трети пациентов являются резистентными к проводимому лечению или имеют негативные побочные эффекты, что приводит к отказу от приема антипсихотиков. На данный момент нет четких критериев для назначения определенного антипсихотического препарата, а также оценки риска возникновения побочных эффектов терапии при лечении психических расстройств.

Независимым подходом к персонализации терапии является определение индивидуального фенотипа, реализованного за счет различий в биохимических показателях и экспрессии генов (уровне мРНК, белка). Кроме этого, важную роль в формировании белка при процессинге мРНК и последующей трансляции отводят альтернативным событиям сплайсинга, имеющим значение для становления функциональных и структурных особенностей белка и развитию патологий. На данном этапе психические заболевания, в том числе РШС, рассматривают как системные заболевания с вовлечением в патогенез не только клеток ЦНС (в первую очередь, это дисфункции аминергической нейротрансмиссии), но и периферических органов (иммунной и эндокринной систем): нарушение секреции, метаболизма биогенных аминов в периферических тканях. При этом действие антипсихотических препаратов не ограничивается воздействием на нейроны ЦНС, а носит системный характер, подавляя работу рецепторов, в том числе расположенных на иммунных клетках, циркулирующих в кровеносном русле. Рецептор серотонина (5-гидрокситриптамина) 2А (5-НТ2А) – один из основных рецепторов, активируемых серотонином в организме человека, участвующий в патогенезе многих нейропсихических заболеваний и обладающий высоким аффинитетом к антипсихотическим препаратам II поколения. Несмотря на проведение сотен ассоциативных исследований, изучающих вклад вариантов гена HTR2A в развитие РШС, роль генетической составляющей HTR2A при нейропсихиатрических расстройствах и персонализации терапии остается неясной. Данное исследование оценивает характеристики рецептора 5-НТ2А (уровень мРНК, количество белка, паттерн экспрессии изоформ, генетические варианты HTR2A) в ЛПК, в норме и при РШС, а также при терапии антипсихотическими препаратами I и II генерации: галоперидолом и оланзапином

в качестве возможного биомаркера риска развития РШС и прогноза антипсихотической терапии.

2. Личное участие соискателя в получении результатов, изложенных в диссертации

Автор лично выполнил основные запланированные молекулярно-генетические и иммунологические исследования по теме диссертации, статистическую обработку данных, полученных в ходе работы, обобщение и оформление результатов. Все полученные данные и выводы данной работы обсуждались с научным руководителем, а также с соавторами данного исследования.

3. Достоверность результатов проведенных исследований

Степень достоверности результатов, полученных экспериментально, подтверждается репрезентативным и достаточным объемом выборки наблюдений и контрольных исследований, подтверждена методами статистической обработки данных. Математические методы обработки полученных результатов соответствовали поставленным задачам.

Материалы диссертационного исследования представлены на конференциях и конгрессах: Международных конгрессах: 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 конференциях: XIV Курчатовская междисциплинарная молодежная научная школа – 2016 (Москва), IV ежегодный молодежный научный форум Open Science – 2017 (Гатчина, Ленинградская область), 22-ая Международная Пушинская школа-конференция для молодых ученых «Биология-наука XXI века»– 2018 (Пушино), 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).

4. Научная новизна и практическая значимость

Впервые было проведено исследование, сочетающие в себе две схемы: проспективного лонгитудинального наблюдения пациентов с РШС на фоне антипсихотической терапии и

исследования типа «случай-контроль» с анализом характеристик рецептора 5-HT_{2A} (носительство генетических вариантов *HTR2A* rs6311, rs6313, уровень мРНК, количество белка, паттерн экспрессии изоформ с участием II экзона) в ЛПК. Выбранный дизайн позволил как оценить факторы риска развития психических патологий, формирования негативных побочных эффектов, так и изменение изучаемых показателей рецептора 5-HT_{2A} при фармакотерапии острых психических состояний. Кроме того, преимуществом данной работы является то, что в исследование были включены пациенты с первым психотическим эпизодом, не подвергавшиеся воздействию антипсихотиков ранее, что позволило исключить их влияние на изучаемые параметры рецептора 5-HT_{2A}. Получено первое экспериментальное доказательство, что при терапии оланзапином происходит снижение количества рецепторов 5-HT_{2A} на лимфоцитах периферической крови. Причем, антипсихотические препараты, не зависимо от их фармакодинамики, модулируют транскрипцию и/или трансляцию гена *HTR2A* генотип rs6311 (rs6313) зависимым образом, что влияет на эффективность терапии.

Впервые был охарактеризован профиль изоформ транскриптов II экзона гена *HTR2A* в лимфоцитах крови как периферических биомаркеров развития РШС и эффективности антипсихотической терапии. У пациентов с РШС по сравнению с контрольной группой наблюдался более высокий уровень экспрессии всех изоформ с участием II экзона *HTR2A*, а также изменение паттерна (соотношения) их экспрессии за счет преобладания альтернативных изоформ (E2tr, E2-).

5. Полнота изложения материалов диссертации в работах, опубликованных соискателем

По материалам диссертационного исследования опубликованы 23 научные работы, 4 из них – публикации в рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК при Министерстве образования и науки Российской Федерации, а также 2 статьи в зарубежных изданиях, индексируемых в базах данных Scopus и Web of Science.

Научные статьи:

1. Насырова, Р.Ф. Инструменты персонализированной 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
2. Белинская, М.А. Рецептор серотонина 5-HT_{2A} лимфоцитов периферической крови у пациентов с расстройствами шизофренического спектра: влияние терапии

- оланзапином / М.А. Белинская, А.М. Заботина, А.Е. Тараскина // Сборник «Рецепторы и внутриклеточная сигнализация». – 2017. – С. 679-684.
3. Заботина, А.М. Влияние полиморфных вариантов rs6311 и rs6313 гена рецептора серотонина 2А (*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.
(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. – V.12. – P. 382–390)
 4. 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
 5. Заботина, А.М. Снижение количества рецептора серотонина 2А 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.
 6. 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.
 7. 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
 8. Grunina, M.N. Aberrant alternative splicing of *HTR2A* exon II in peripheral blood lymphocytes of drug-naïve schizophrenic patients / Grunina M.N., Belinskaya M.A., Zhuravlev A.S., Nasyrova R.F., Krupitsky E.M., Taraskina A.E., Zabotina A.M. // Heliyon. – 2020. – 6(12). – P. e05809.

6. Специальность, которой соответствует диссертация

Диссертационная работа «Роль рецептора серотонина 2а в патогенезе расстройств шизофренического спектра и прогнозе антипсихотической терапии» соответствует паспорту научной специальности 1.5.4. Биохимия (биологические науки), так как биохимия изучает живой организм как систему взаимосвязанных и взаиморегулируемых химических процессов, исходя из представлений о структуре входящих в него компонентов, в области исследований «Биохимические/метаболические/энергетические процессы в тканях и органах организма норме и при патологии...» и «Биохимия нуклеиновых кислот в норме и при патологии...», поскольку посвящена изучению процессов изменения характеристик рецептора серотонина 2А, а также концентрации провоспалительных цитокинов при нормальном патологическом состоянии организма.

7. Ценность научных работ соискателя.

Полученные данные могут быть использованы для создания панели биохимических маркеров эффективности терапии и оценки риска развития экстрапирамидных побочных эффектов (акатизии, паркинсонизма), разработки критериев для оценки результатов терапии антипсихотиками, а также, могут лечь в основу назначения терапевтических программ, что, в свою очередь, послужит базисом персонифицированной терапии. Также полученные в ходе работы результаты помогут развитию фундаментальных аспектов биомедицины в области клинической фармакологии, биологической наркологии и психиатрии: будут способствовать раскрытию патогенетических основ возникновения побочных эффектов и терапевтической резистентности при применении антипсихотических препаратов в клинической практике.

8. Научная зрелость соискателя

Заботина А.М. выполнила большой объём экспериментальной и теоретической работы по изучению характеристик рецептора серотонина 2А в лимфоцитах периферической крови норме и при патологии (РШС). При непосредственном участии Заботиной А.М. были получены все результаты экспериментальных исследований по данной теме, проведены их обработка, анализ, а также публикация результатов в научных изданиях. Заботина А.М. показала себя как грамотный и ответственный специалист, имеющий высокий уровень профессиональной подготовки, обладающий необходимыми знаниями и навыками, присущими исследователям в области биохимии.

9. Проверка диссертации на заимствованного материала без ссылки на авторов.

В тексте диссертации соискатель ссылается на авторов и источники заимствования материалов и отдельных результатов, также отмечает полученные лично и (или) в соавторстве результаты, что соответствует п. 14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842. Итоговая оценка оригинальности по системе проверки использования заимствованного материала без ссылки на автора составила 83,4 % (заключение экспертной комиссии и автоматический отчет прилагаются).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ:

Экспертная комиссия единогласно решила, что диссертационная работа Заботиной Анны Михайловны «Роль рецептора серотонина 2a в патогенезе расстройств шизофренического спектра и прогнозе антипсихотической терапии», представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.4. Биохимия (биологические науки) представляет собой научно-квалификационную работу, которая полностью соответствует критериям п.9-11,13,14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842, в диссертации отсутствуют недостоверные сведения об опубликованных соискателем ученой степени работах, в которых изложены основные научные результаты диссертации, отмечено отсутствие в диссертации заимствованного материала без ссылок на авторов или источники заимствования. Диссертационная работа Заботиной Анны Михайловны «Роль рецептора серотонина 2a в патогенезе расстройств шизофренического спектра и прогнозе антипсихотической терапии» может быть рекомендована к официальной защите на Диссертационном совете 24.1.218.01, по специальности 1.5.4. Биохимия (биологические науки).

Экспертная комиссия диссертационного совета 24.1.218.01 единогласно решила:

Рекомендовать представляемую диссертацию Заботиной Анны Михайловны к официальной защите на Диссертационном совете 24.1.218.01 при Уфимском федеральном исследовательском центре Российской академии наук по специальности 1.5.4. Биохимия (биологические науки).

Утвердить официальных оппонентов, обратив внимание на их научные публикации:

Гарееву Анну Эмировну – доктора биологических наук, ведущего научного сотрудника Института биохимии и генетики – обособленного структурного подразделения Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимский федеральный исследовательский центр Российской академии наук (450054, Республика

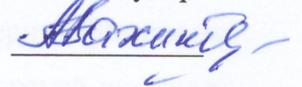
Башкортостан, г. Уфа, проспект Октября, 71) тел.: +7(347) 2356022, e-mail: presid@anrb.ru, сайт: <http://ufaras.ru>, руководитель: д.б.н. Мартыненко Василий Борисович.

Таянскогo Дмитрия Андреевича – доктора медицинских наук, заведующего отделом биохимии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Институт экспериментальной медицины» (197022, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, 12), тел: +7(812) 234-68-68, e-mail: iem@iemspb.ru, сайт: <https://iemspb.ru/>, и.о. директора: д.м.н., профессор Шевченко Сергей Борисович.

Утвердить ведущую организацию, обратив внимание на то, что одно из основных направлений научно-исследовательской деятельности структурного подразделения, где будет проходить обсуждение, соответствует тематике диссертации соискателя: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Федеральный научно-клинический центр физико-химической медицины имени академика Ю.М. Лопухина Федерального Медико-биологического Агентства» (ФГБУ ФНКЦ ФХМ им. Ю.М. Лопухина ФМБА России), 119435, г. Москва ул. Малая Пироговская дом 1а, тел.: +7 (499) 246-4409, e-mail: niifhm@fmbamail.ru, сайт: <http://rcpcm.org/>, генеральный директор: доктор биологических наук, Член-корр. РАН, Лагарькова Мария Андреевна

Председатель экспертной комиссии Диссертационного совета 24.1.218.01 при Уфимском федеральном исследовательском центре Российской академии наук:

д-р биол. наук, проф. Вахитов В.А. (по специальности 1.5.3. Молекулярная биология)

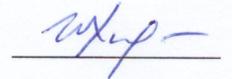


Члены комиссии:

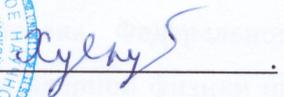
д-р биол. наук, проф. Яруллина Л.Г. (по специальности 1.5.4. Биохимия)



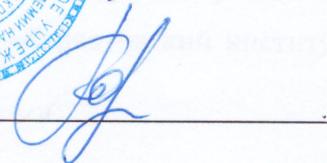
д-р биол. наук, проф. Хидиятова И.М. (по специальности 1.5.7. Генетика)



Председатель диссертационного совета 24.1.218.01
д.б.н., проф. член корр. РАО Хуснутдинова Э. К.

Ученый секретарь диссертационного совета 24.1.218.01
д.б.н., доцент Корытина Г. Ф.



Дата: 26.06.2023 (Двадцать шестое июня две тысячи двадцать третьего года)