

## **ОТЗЫВ**

официального оппонента Сурина Алексея Константиновича на диссертационную работу Дмитриевой Елены Михайловны «Сравнительный протеомный анализ сыворотки крови больных расстройствами шизофренического спектра», представленную к защите на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 1.5.4 – биохимия

### **Актуальность темы**

Актуальность диссертационного исследования Е.М. Дмитриевой обоснована недостаточным пониманием молекулярных механизмов патогенеза психических расстройств и почти полным отсутствием данных о протеомном профиле сыворотки крови расстройств шизофренического спектра, кроме собственно, шизофрении. Это положение дел напрямую связано с трудностями в создании современных методов дифференциальной диагностики психических расстройств, основанных на параклинических критериях. Большинство современных протеомных исследований проводится на постмортальном материале головного мозга, и выявленные белки не могут быть использованы в качестве биомаркеров, что значительно ограничивает сферу применения данных результатов. Поэтому актуальность работы Дмитриевой также обусловлена использованием сыворотки крови в качестве основного материала исследования.

### **Научная новизна**

Не вызывает сомнения важная фундаментальная значимость и практическая ценность данной диссертации. С помощью современных протеомных методов впервые были охарактеризованы протеомные профили сыворотки крови больных расстройствами шизофренического спектра. В работе получены новые данные о количестве 12-ого белка, содержащего анкириновые повторы, серин/треонин-протеинкиназы 1 и серин/треонин-протеинкиназы DCLK1 в сыворотке крови больных шизофренией. Впервые выявлено увеличение концентраций данных белков у больных простой шизофренией, в отличие от здоровых лиц и лиц с параноидной шизофренией.

### **Теоретическая и практическая значимость полученных результатов**

Полученные в ходе исследования данные расширяют фундаментальные знания о патогенезе и биохимических основах расстройств шизофренического спектра, которые кроме шизофрении, остаются на сегодня практически не изученными. Не смотря на то, что работа имеет в основном теоретическую направленность, ее результаты, несомненно, найдут



широкое практическое применение. Материалы работы уже внедрены в клиническую практику в виде медицинских технологий и патента. Кроме того, анализ специфичных белковых изменений при каждом расстройстве, дает широкий выбор белков для их изучения в качестве возможных параклинических предикторов дифференциальной диагностики.

### **Степень обоснованности цели, задач, результатов и выводов**

Научная состоятельность полученных результатов обоснована комплексным подходом и использованием современных методов масс-спектрометрического анализа сложных белковых смесей. Достоверность результатов обеспечена достаточным объемом клинической выборки, адекватными подобранными методами статистического анализа и использованием актуальных биоинформатических пакетов анализа протеома. Выводы сформированы согласно задачам исследования, и полностью соответствуют полученным результатам.

Результаты диссертационной работы Е.М. Дмитриевой обсуждались на научных форумах разных уровней, включая международные. Результаты опубликованы в ряде российских журналов из перечня ВАК РФ, и статьями в высокорейтинговом зарубежном издании. Работа была поддержана тремя грантами, интеграционным проектом, и именной стипендией президента РФ для молодых ученых и аспирантов, что подчеркивает актуальность, высокий теоретический и практический уровень проведенных исследований.

### **Содержание работы**

Диссертационная работа построена по стандартному образцу, содержит введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, три главы собственных исследований, заключение, выводы, библиографический список, приложения, и оформлена согласно требованиям ГОСТ Р 7.011-2011. Работа содержит 6 рисунков и 41 таблицу, что позволяет ясно представлять целостную картину исследования. Библиографический список содержит 449 источников, основная часть которых опубликована в последние десять лет.

Введение в достаточной степени отражает актуальность работы, новизну и значимость для теоретической и практической медицины. Цель исследования сформулирована четко, поставленные задачи соответствуют цели исследования.

Автором проведен тщательный анализ большого объема научных публикаций, рассматривающих современные взгляды на патогенез расстройств шизофренического спектра, а также отражающих роль протеомных исследований в определении патологических механизмов и



поиске белковых маркеров. Подробно описано состояние исследований в биологической психиатрии направленных на поиск биомаркеров. В первой главе также отражены основные плюсы и минусы масс-спектрометрических подходов к анализу белков, как биологических маркеров заболеваний. В заключении к литературному обзору автор делает вывод о наличии ряда нерешенных проблем и обосновывает необходимость настоящего исследования. В целом данная глава свидетельствует о высокой профессиональной эрудиции автора, и умении анализировать и сопоставлять научные факты.

В главе «Материалы и методы исследования» представлена детализированная информация о каждом этапе проводимого исследования. Приведенное описание масс-спектрометрического анализа, говорит, о соответствии исследования международным стандартам. Используемые методы анализа полученных результатов также представляют собой современный исследовательский инструмент, основанный на методах биоинформатики.

Результаты работы оформлены в виде нескольких глав, что позволило автору последовательно отразить значимость всех полученных результатов. В третьей главе описаны и обсуждены результаты сравнительного протеомного анализа у больных расстройствами шизофренического спектра. Автором был проведен тщательный анализ идентифицированных белков, который показал молекулярные сходства и различия в биологических процессах у больных расстройствами шизофренического спектра. Также в виде таблиц представлены списки идентифицированных белков для каждой группы расстройств, из которых ясно, какими белками обусловлены различия в биологических процессах. Дальнейший анализ белков с использованием ресурсов, таких как Gen Ontology, STRING и базы данных ассоциаций генов и болезней DisGeNET, позволил выделить из общего массива потенциальные белки-биомаркеры. Следующая часть работы была связана с количественной оценкой данных белков. В четвертой главе представлены результаты количественной масс-спектрометрии белков серин/треонин-протеинкиназы DCLK1 и рецепторной серин/треонин-протеинкиназы 1, которые свидетельствуют о повышении их концентрации в сыворотке крови больных простой шизофренией. Пятая глава отражает повышение концентрации другого белка – 12-ого белка, содержащего анкириновые повторы, в сыворотке крови больных простой шизофренией. Для этого был применен метод иммуноферментного анализа, что позволяет производить количественную оценку этого белка в условиях клинических лабораторий, в отличие от дорогостоящего и сложного масс-



спектрометрического анализа. Полученные результаты в целом лягут в основу диагностической панели простой шизофрении.

В автореферате отражены основные положения диссертации.

#### **Замечания по диссертации:**

В работе встречаются грамматические и стилистические ошибки.

Кроме того, на стр. 62, при подсчете процентов, видимо, допущена арифметическая ошибка в продолжении: «В группе пациентов с параноидной шизофренией у большей части длительность заболевания находилась в диапазоне от года до 5 лет (82%) и от 6 до 10 лет (28%).»

Термин медиана обсуждается в гл. 2.5 (стр. 60), где используется обозначение Me [Q1; Q3], при этом далее в таблицах используется Me [Q25; Q75].

Некоторую неразбериху вносит использование термина «Score» как для критерия качества определения белка (например Таб.13 на стр.74), так и для значений достоверности взаимодействий белков (Таб.17 на стр.75). В то время, как их значения имеют разные числовые диапазоны и разные методы определения.

#### **В качестве вопросов для дискуссии:**

1. Объясните преимущество использования масс-спектрометрии перед другими методами для качественного и количественного анализа белков?
2. Почему на этапе разделения белков методом электрофореза был выбран одномерный (1-D) электрофорез, а не двумерный (2-D)?
3. Объясните смысл термина «специфические белки», который используется в таблицах 13-16. В чем специфичность этих белков?

#### **Заключение**

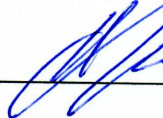
Диссертационная работа Дмитриевой Елены Михайловны «Сравнительный протеомный анализ сыворотки крови больных расстройствами шизофренического спектра», представленная на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 1.5.4 – биохимия, является законченной научно-квалификационной работой, содержащей решение современной актуальной проблемы. По актуальности, методическому уровню, научной новизне, практической и теоретической значимости, диссертационная работа Дмитриевой Е.М. полностью соответствует требованиям, изложенным в п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013г. № 842 (в ред. от

11.09.2021), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения искомой учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 1.5.4 – биохимия.

**Официальный оппонент**

Кандидат физико-математических наук, старший научный сотрудник  
лаборатории биоинформатических и протеомных исследований  
Федерального государственного бюджетного  
Института белка Российской академии наук

Сурин Алексей Константинович



2021 г.

Адрес организации: 142290, Московск  
Институтская 4. Федеральное государственн  
Институт белка Российской академии наук.  
Тел.: +7 903 675 01 58, e-mail: alexey\_surin@

но, ул.  
ие науки



О. В.

