

ОТЗЫВ

официального оппонента Амстиславской Тамары Геннадьевны
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 изучения расстройств шизофренического спектра обусловлена зачастую их хроническим течением, высоким процентом инвалидизации пациентов в молодом и трудоспособном возрасте и большими затратами на лечение. Современные исследования в области нейронаук достигли огромного прогресса в понимании клеточных и молекулярных процессов, связанных с психическими заболеваниями, тем не менее биохимия и патофизиология этих расстройств остаются малоизученными, что создает объективные ограничения в создании эффективных методов терапии. В связи со схожестью первых клинических проявлений, актуален вопрос своевременной дифференциальной диагностики расстройств шизофренического спектра, что, прежде всего, важно для определения прогноза развития заболевания и выработки адекватного способа лечения.

В настоящее время активно развиваются новые подходы, как к диагностике психических заболеваний, так и поиску биомаркеров психических расстройств, использующие достижения и методы протеомики. Поиск специфических изменений в протеоме сыворотки крови больных, содержащей патологически изменённые белки, связанных с патогенетическими процессами, протекающих в организме больных, является одним из наиболее информативных отражений биологического функционирования организма.

Научная новизна

В работе Е.М. Дмитриевой впервые проведено сравнение протеомных профилей сыворотки крови у больных простой и параноидной шизофренией, шизотипическим расстройством и острым полиморфным психотическим расстройством. К неоспоримым достоинствам работы можно отнести выявление дифференциальных особенностей белковых классов и биологических процессов для используемых в работе нозологических форм. В результате проведенного исследования диссертантом получены новые

данные, отражающие наличие и выраженность определенных молекулярных процессов для каждого заболевания, сопряженных с динамическими патофизиологическими процессами в организме больного. Кроме того, несколько белков обозначены на роль биологических маркеров шизофренического процесса.

Структура и объём работы

Диссертация изложена на 188 страницах машинописного текста и содержит все традиционные пункты. Текст диссертации выдержан в научном стиле, изложен логично и последовательно. В работе приведено достаточное количество иллюстративного материала (41 таблица и 6 рисунков), что способствует целостному восприятию рецензируемой работы. Библиографический указатель состоит из 449 источников, преимущественно из зарубежных журналов, значительная часть которых опубликована в течение последних 5-7 лет.

Во введении обоснована актуальность темы исследования, раскрыта научная новизна, практическая значимость, а также представлены положения, выносимые на защиту. Цель исследования соответствует теме диссертационной работы и в полном объёме раскрыта в поставленных задачах.

В первой главе представлен исчерпывающий аналитический обзор литературы, подробно отражающий современное состояние изучаемой автором проблемы – протеомики психических расстройств. Раскрыты современные точки зрения на патогенез шизофрении. Имеющиеся стилистические погрешности и опечатки не снижают общее благоприятное впечатление от прочтения данной главы.

В главе «Материалы и методы исследования» подробно описан каждый этап проводимого исследования. Методы подобраны согласно поставленным задачам и являются одними из самых высокотехнологичных в современной биохимии. Целевой масс-спектрометрический анализ проводили на тройном квадрупольном масс-спектрометре TSQ Vantage в режиме мониторинга селективных реакций.

Три главы посвящены результатам собственного исследования. В представленной работе выявлены особенности протеомного профиля сыворотки крови у пациентов с расстройствами шизофренического спектра. У больных шизофренией и расстройствами шизофренического спектра выявлены специфичные наборы белков разной функциональной направленности. С помощью биоинформатического анализа показано, что значительная часть белков, характеризующих группу больных простой

шизофренией относится к белкам, регулирующим основные метаболические и транспортные процессы в клетке. Впервые в сыворотке крови больных простой формой шизофрении определено достоверное повышение уровней 12-го белка, содержащего анкириновые повторы, серин/треонин-протеинкиназы DCLK1 и рецепторной серин/треонин-протеинкиназы 1 в сравнении с параноидной формой и с группой контроля. В главе «Заключение» автор четко формулирует свои основные экспериментальные находки. Выводы полностью соответствуют полученным результатам. В целом, диссертационное исследование Е.М. Дмитриевой обладает несомненной научной новизной, как в контексте методологии работы, так и по полученным результатам, которые делают работу уникальной, а выявленные белки могут оказаться перспективными в создании параклинических методов диагностики психических расстройств.

Автореферат диссертации оформлен в соответствии с общепринятыми требованиями, соответствует содержанию диссертации и дает полное представление об основных положениях работы.

Достоверность и обоснованность положений, результатов и выводов

Огромный объем обработанных с помощью методов биоинформатики и статистики данных подтверждает обоснованность полученных результатов и высокий уровень достоверности проведенного исследования. Положения, выносимые на защиту, выводы полностью соответствуют полученным результатам и свидетельствуют о достижении цели и решении всех заявленных в работе задач. Результаты диссертационной работы широко представлены на научных конференциях разных уровней, включая международные симпозиумы, опубликованы в российских и международных профильных журналах, входящих в Перечень ВАК РФ. Работа поддержана несколькими грантами РНФ и стипендией Президента, что указывает на актуальность и востребованность выбранной автором тематики.

Теоретическая и практическая значимость

Полученные в работе результаты, вне всякого сомнения, носят фундаментальный характер и могут составить базу в изучении новых моментов патогенеза психических расстройств. Кроме этого, на основании полученных результатов уже разработан и ряд медицинских технологий.

Результаты количественного анализа 12-го белка, содержащего анкириновые повторы, серин/треонин-протеинкиназы DCLK1 и рецепторной серин/треонин-протеинкиназы 1, могут быть рекомендованы для разработки параклинических лабораторных методов диагностики, которые в

совокупности с клиническими критериями позволят улучшить дифференциальную диагностику и долгосрочный прогноз развития шизофрении и расстройств шизофренического спектра. В совокупности это дает право говорить об успешном достижении цели и решении задач исследования, о высокой значимости его результатов для науки и клинической практики.

При чтении работы возникли следующие замечания:

1. В списке основных методов исследования (Раздел 2.3.) психометрический метод указан как в первом, так и втором пунктах.
2. В названии глав, представляющих результаты, отсутствует обозначение раздела диссертационной работы в виде слова «Результаты».
3. В тексте сказано «из таблицы 22 видно, что максимальные концентрации белка DCLK1 встречаются у лиц в возрастном диапазоне 31-50 лет, как для группы контроля, так и для группы больных шизофренией». Однако для контрольной группы (судя по данным таблицы 22) максимальные концентрации белка DCLK1 встречаются у лиц младше 30 лет.
3. «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%).» Правильно ли указаны проценты? С. 62
4. В подписи к рисунку 7 автореферата указан не тот белок.

Предлагаю автору следующие **вопросы в формате научной дискуссии** по проблематике работы:

1. Насколько правомерно использование в названии к таблицам 13-16 термина «специфичные белки», а, например, не «белки, связанные с психопатологией», а также правомерность обозначения F20 (параноидная шизофрения) в таблицах 21-25, 27-31 и 35-40 для общей группы больных шизофренией, как это указано в таблицах 20, 33, 34?
2. Каковы предпосылки проведения анализа межбелковых взаимодействий и вовлечения, таким образом, в работу обсуждения функциональной значимости дополнительных (помимо выделенных в протеомном исследовании) белковых молекул?
3. Какие преимущества, с вашей точки зрения, даёт использование параклинических методов дополнительно к клиническим в диагностике психических расстройств на примере таких заболеваний как шизофрения и расстройства шизофренического спектра? Обоснуйте необходимость использования параклинического лабораторного метода исследования белков

ANKRD12, DCLK1 и RIPK1 в качестве биомаркеров шизофрении в клинике и фундаментальной медицине?

4. Чем сыворотка крови отличается от плазмы?


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, в которой решена научная проблема, имеющая важное медицинское значение. По совокупности научных результатов, форме, содержанию и актуальности, 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 2013 г. № 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

Доктор биологических наук, главный научный сотрудник, доцент,
заведующая лабораторией трансляционной биопсихиатрии
ФГБНУ НИИ нейронаук и медицины

Амстиславская Тамара Геннадьевна

 26.11.2021

Адрес организации: 630117, г
государственное бюджетное
исследовательский институт нейро.
Тел.: (383) 373-01-85, e-mail: amstislav.

Чмакова, 4. Федеральное
«Научно-

Подпись д.б.н. Амстиславской Т.Г. подтверждает
начальник отдела кадров НИИНМ



