

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ НАУКИ

**ИНСТИТУТ
ХИМИЧЕСКОЙ БИОЛОГИИ
И ФУНДАМЕНТАЛЬНОЙ
МЕДИЦИНЫ**

**СИБИРСКОГО ОТДЕЛЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК
(ИХБФМ СО РАН)**

Просп. ак. Лаврентьева, 8, г. Новосибирск, 630090
тел. (383) 363-51-50
факс (383) 363-51-53
E-mail: nibochn@nibochn.snc.ru
http://www.nibochn.snc.ru

01.12.2021. № 15245 - 01-02/575

На № _____

Утверждаю

Директор ИХБФМ СО РАН

член-корреспондент РАН,

профессор РАН, д.х.н.

Д.В. Пышный

«30» нояб 2021



ОТЗЫВ

ведущей организации о научно-практической ценности диссертационной работы Дмитриевой Елены Михайловны «Сравнительный протеомный анализ сыворотки крови больных расстройствами шизофренического спектра», представленной к защите на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности
1.5.4 – биохимия

Актуальность темы диссертационной работы

Диссертационное исследование Е.М. Дмитриевой посвящено актуальной проблеме – изучению особенностей протеомного профиля сыворотки крови у больных расстройствами шизофренического спектра. Актуальность данной работы определяется важностью понимания молекулярных механизмов формирования и развития заболеваний, выявления общих и специфических биологических закономерностей у пациентов с разным течением шизофренического процесса как с точки зрения фундаментальной науки, так и для применения в будущем новых знаний на практике – для разработки новых методов диагностики, новых лекарственных препаратов с направленным действием, новых персонализированных терапевтических программ и т.п. Актуальность работы не вызывает сомнений, так как она основана на протеомных исследованиях, которые относятся к новой, активно развивающейся области знаний,

требующей умения работать с большим массивом экспериментальных результатов, их обобщением, классификацией, интерпретацией и требуют навыков работы в области биоинформатики и современных статистических программ.

Научная новизна исследования

Результаты проведенного исследования впервые показали достоверные различия в протеомных профилях больных шизофренией и расстройствами шизофренического спектра. Также для каждого вида расстройства выявлены специфичные наборы белков с совершенно разной функциональной направленностью. Подробно описанные особенности биологических процессов для каждой изучаемой нозологии подтверждают данную специфичность. Количественный анализ ряда наиболее интересных белков позволил подтвердить выявленные отличия и обнаружить концентрационные диапазоны содержания предполагаемых значимых маркеров.

Обоснованность и достоверность полученных автором результатов

Методы исследования адекватны поставленным задачам и соответствуют современным методам, применяемым в протеомике. Обоснованность полученных результатов подтверждается статистической обработкой полученных результатов с использованием классических статистических методов и современных методов биоинформатического анализа данных.

Результаты диссертационной работы Е.М. Дмитриевой обсуждались на научных форумах разных уровней включая международные конференции с очным участием, представлены в 39 публикациях, из которых 5 статей в журналах, рекомендованных ВАК РФ, и одна статья в высокорейтинговом зарубежном издании, индексируемом в международной базе Web of Science. Работа была поддержана тремя грантами, интеграционным проектом СО РАН и именной стипендией президента РФ для молодых ученых и аспирантов, что подчеркивает актуальность новизну, высокий теоретический и практический уровень проведенных исследований.

Значимость полученных результатов для науки и практики

Работа Дмитриевой Е.М. имеет важное фундаментальное значение для молекулярной биологии, биохимии и биологической психиатрии. Полученные в работе научные данные расширяют понимание молекулярных механизмов развития разных форм шизофрении и расстройств шизофренического спектра.

Результаты, полученные в данном исследовании, также имеют важное значение для разработки подходов персонализированной медицины, и могут лечь в основу разработки новых параклинических методов дифференциальной диагностики. На основании этих результатов в клиническую практику внедрены две новые медицинские технологии и подан патент «Белки DCLK1 и RIPK биомаркеры простой шизофрении», получена приоритетная справка. Все это говорит о высокой значимости полученных результатов.

Структура и общая характеристика работы

Диссертационная работа Дмитриевой Е.М. изложена на 188 страницах машинописного текста, иллюстрирована 41 таблицей и 6 рисунками. Библиографический список включает 449 источников. Текст диссертации содержит традиционные пункты, введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, главы результатов собственных исследований, заключение, выводы, список сокращений, список литературы и приложения.

Во введении приводятся аргументы, обосновывающие актуальность диссертационной работы, подробно раскрывается научная новизна и практическая значимость исследования. Положения выносимые на защиту логично вытекают из основных результатов работы, подробно отражена степень достоверности результатов. Задачи работы логично вытекают из поставленной цели.

Представленный обзор литературы подробно описывает современное состояние исследований направленных на решение проблем взаимосвязи особенностей белков сыворотки крови с клиническими характеристиками

психических расстройств. Системное представление информации позволило автору связать между собой множественные молекулярные механизмы расстройств шизофренического спектра и интегрировать их с полученными в ходе исследования результатами.

В главе «Материалы и методы исследования» структурированно представлена информация о дизайне исследования, использованных методах, статистическом и биоинформатическом анализе. Научно-исследовательская работа выполнена с использованием современных методов протеомики и обладает большим потенциалом для понимания биологических основ психических расстройств.

Результаты исследований описаны в трех главах, каждая глава содержит характеристику обследованных лиц, основные результаты и их обсуждение. В третьей главе описаны результаты протеомного профилирования сыворотки крови пациентов каждой исследуемой группы. В четвертой и пятой главах представлены результаты количественных измерений выявленных специфических белков. Полученные в диссертационном исследовании результаты, могут стать основой для разработки параклинических методов дифференциальной диагностики расстройств шизофренического спектра.

Основные положения диссертации полностью отражены в автореферате.

Замечания

На странице 55 в предложении «Сканирование MS сопровождалось MS/MS спектрами пяти наиболее родительских ионов в одном цикле» пропущено слово «интенсивных». На странице 56 в предложении «Параметры работы программы Mascot определяли для масс-спектров, полученных с Фурье-преобразованием, значение, значение допуска на расхождение между теоретической и экспериментальной массой пептида» лишнее слово «значение». Также на странице 56 в предложении «При проведении идентификации допускалось не более одного внутреннего участка гидролиза

на пептид» отсутствует слово «пропущенного». На странице 58 в предложении «Изменение цвета детектируют спектрофотометрически при длине волны 450 ± 10 нм.» не совсем понятно на какой именно длине волны происходит измерение, надо либо точно указывать длину волны, либо диапазон длин волн, если значение бралось как усредненное по нескольким длинам волн. На странице 64 на рисунке 1 показано распределение идентифицированных белков между экспериментальными группами, однако не показано насколько пересекаются идентифицированные белки между группами. В таблицах 13-16 указан параметр Score, который не расшифрован. Так как по тексту диссертации встречается параметр score в несколько другом значении, необходимо уточнить значение данных параметров. На странице 93 в описании к таблице 22 сказано, что «максимальные концентрации белка DCLK1 встречаются у лиц в возрастном диапазоне 31-50 лет, как для группы контроля, так и для группы больных шизофренией», тогда как судя по значениям в таблице в контроле концентрации выше в группе моложе 30 лет. Также формулировка «максимальные концентрации белка» несколько вводит в заблуждение, так как в таблице указаны средние значения концентраций. На странице 107 в легенде к рисунку 6 «Концентрация ANKRD12 нг/мл» пропущена запятая. На странице 108 в таблице 40 в обозначении столбца «ANKRD12 нг/мл» пропущена запятая.

Тем не менее, указанные замечания не умаляют научной ценности проделанной работы.

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 задача установления различий в протеомных профилях лиц с

расстройствами шизофренического спектра. По объему, актуальности, практической значимости и научной новизне полученных результатов, 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.

Отзыв заслушан, обсужден и утвержден на заседании ученого совета Института химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН (протокол № 15 от 30.11.21).

Черноносков Александр Анатольевич,
к.х.н., старший научный сотрудник
лаборатории «Центр масс-спектрометрического анализа»
Института химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН



30.11.21

дата

1.

Ученый
к.х.н. 1.

А. заверяю
СО РАН,
евич

30.11.21

дата



подпись
Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
Институт химической биологии и фундаментальной медицины
Сибирского отделения Российской академии наук (ИХБФМ СО РАН)
630090, Новосибирск, пр. Ак. Лаврентьева 8
Тел.: 8 (383) 363-51-50
e-mail: niboch@niboch.nsc.ru