

На правах рукописи

Застрожин Михаил Сергеевич

**ПЕРСОНАЛИЗАЦИЯ ТЕРАПИИ АФФЕКТИВНЫХ РАССТРОЙСТВ У ПАЦИЕНТОВ С
АЛКОГОЛЬНОЙ ЗАВИСИМОСТЬЮ НА ОСНОВЕ ОМИКСНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ**

14.03.06 – Фармакология, клиническая фармакология
(медицинские науки)

14.01.27 – Наркология (медицинские науки)

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Москва 2020

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научные консультанты:

член-корреспондент РАН,

доктор медицинских наук, профессор

Сычев Дмитрий Алексеевич

доктор медицинских наук, профессор

Брюн Евгений Алексеевич

Официальные оппоненты:

Спасов Александр Алексеевич академик РАН, Заслуженный деятель науки РФ, доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, кафедра фармакологии и биоинформатики, заведующий кафедрой

Иванова Светлана Александровна доктор медицинских наук, профессор, НИИ психического здоровья Томского НИМЦ РАН, лаборатория молекулярной генетики и биохимии, заведующая лабораторией

Егоров Алексей Юрьевич доктор медицинских наук, профессор, ФГБУН Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН (ИЭФБ РАН), лаборатория нейрофизиологии и патологии поведения, заведующий лабораторией

Ведущая организация: ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России

Защита состоится "24" ноября 2020 года в 14.00 часов на заседании диссертационного совета ДСУ 208.001.11 на базе ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) по адресу: 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ЦНМБ ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119034, г. Москва, Зубовский бульвар, 37/1 и на сайте организации www.sechenov.ru

Автореферат разослан " ____ " _____ 2020 года

Ученый секретарь диссертационного совета

доктор медицинских наук, профессор

Дроздов Владимир Николаевич

Актуальность темы диссертации

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) [WHO. Global status report on alcohol and health 2018. World Health Organization, 2019] и исследования коллабораторов международного проекта Global Burden Disease (GBD) [Rehm J, 2019] доля числа больных алкогольной зависимостью (АЗ) от общего числа населения планеты составляет 8,6% (95% доверительный интервал (ДИ) 8,1-9,1) среди мужчин и 1,7% (95% ДИ 1,6-1,9) среди женщин.

Рекуррентное депрессивное расстройство (РДР) по данным эпидемиологических исследований встречается у 6% мужчин и 15% женщин [Мосолов С.Н., 2016]. Согласно прогнозу ВОЗ, к 2030 г. РДР выйдет на первое место в мире среди показателей причин смертности и инвалидности [WHO. Global status report on alcohol and health 2018. World Health Organization, 2019]. Расстройства, соответствующие диагностическим критериям РДР по DSM-IV и DSM-V, в популяции больных с АЗ, встречаются в 2,3-3,7 раз чаще, чем в основной популяции [Grant BF, 2004], и по данным разных исследований могут достигать от 28% [Yang P, 2018] до 33% [McHugh RK, 2019] от числа пациентов с АЗ. По данным других эпидемиологических исследований, у пациентов с АЗ наблюдается высокая частота встречаемости и других расстройств аффективного спектра (АР), например, тревожного расстройства (ТР) – 42,6% [Gabriels CM, 2019], дистимии – 11% [McHugh RK, 2019].

Наличие коморбидного РДР, как и любого другого АР, ухудшает клиническое течение АЗ [Zarkin G, 2010]. В свою очередь, АЗ ухудшает течение АР. Наличие аффективного коморбидного расстройства также снижает эффективность терапии АЗ [Gimeno C, 2017], что создает предпосылки к разработке двойных программ лечения [Tseng I, 2017].

К сожалению, количество исследований, посвященных таким разработкам, ограничено, а дизайн их не совершенен [Pettinati HM, 2010; Hides LM, 2011]. По данным кокрейновского мета-анализа [Agabio R, 2018] исследования, в которых демонстрируется высокая эффективность двойной терапии АЗ и АР имеют высокий уровень систематической ошибки, а также предвзятости со стороны исследователей. Тем не менее, существующий на сегодняшний день положительный опыт применения двойной терапии в лечении других коморбидных АЗ психических расстройств, в частности, шизофрении [Morrens M, 2011; Bellack AS, 2006], обсессивно-компульсивного расстройства [Fals-Stewart W, 1992], биполярного расстройства [Weiss RD, 2011], посттравматического стрессового расстройства (ПТСР) [McCarthy E, 2010], свидетельствует о возможности создания эффективной и безопасной двойной терапии АЗ и АР.

Несмотря на то, что антидепрессанты являются лекарствами выбора для лечения пациентов с АР [Clevenger SS, 2018], терапия ими нередко сопряжена с развитием нежелательных реакций (головная боль, бессонница, усталость, тревога, сексуальная дисфункция, ожирение и др.)

[Santarsieri D, 2015; Cartwright C, 2016]. В то же время, по данным фармакоэпидемиологических исследований показано, что до 40% пациентов с АР остаются резистентными к стандартной терапии антидепрессантами [Spear BB, 2001]. Отдельной проблемой является высокий риск формирования зависимости к антидепрессантам (например, прегабалину) у пациентов с болезнями зависимости [Пискунов М.В., 2014]. Терапия других АР, например, ТР, бензодиазепиновыми транквилизаторами [Tanguay BM, 2018], или циклотимии [Goodwin GM, Evidence-based guidelines for treating bipolar disorder: revised third edition Recommendations from the British Association for Psychopharmacology, 2016] также сопряжена с высоким риском развития нежелательных лекарственных реакций (НЛР) [Rickels K, 2019].

Кроме того, бензодиазепиновые транквилизаторы применяются не только для лечения ТР на этапе стабилизации ремиссии АЗ, но считаются и «золотым» стандартом терапии синдрома отмены алкоголя (COA) [Sachdeva A, 2015; Bharadwaj B, 2013]. При этом, несмотря на непродолжительную длительность курса, терапия COA бензодиазепиновыми транквилизаторами часто сопряжена с развитием дозозависимых нежелательных реакций (лекарственная зависимость, седация, гипотензия, падения и др.) и фармакорезистентности (ФР) [Myrick et al., 2009, Martinotti et al., 2010, Rubio et al., 2010, Kumar et al., 2009, Crispo et al., 2014].

Таким образом, анализ отечественной и зарубежной литературы свидетельствует о существующей проблеме отсутствия эффективной и безопасной терапии АР у пациентов с АЗ. Но, каким образом возможно найти ее решение, если попытки уже неоднократно предпринимались во всем мире разными исследовательскими группами? Возможно, стоит задуматься о разработке не универсальных (не «шаблонных») подходов к терапии данной группы пациентов, а искать персонализированные пути лечения таких пациентов с учетом индивидуальных особенностей каждого из них?

Степень разработанности проблемы

Персонализированная медицина - междисциплинарное направление, изучающее влияние биомаркеров на безопасность и эффективность медицинского вмешательства [Beitelshees et al., 2015]. Основные инструменты персонализированной медицины – фармакогеномика, эпигенетика, метаболомика, транскриптомика, протеомика. Комплекс данных инструментов получил название - «омиксные» технологии. Фармакогеномика – наука, изучающая комплексное влияние полиморфизмов генов на фармакокинетику и фармакодинамику лекарственного средства [Collins MD, 2015; Yip C, 2015]. Уже получены результаты исследований, демонстрирующие влияние полиморфизма генов, кодирующих изоферменты биотрансформации цитохрома P-450 2D6, 2C19, 3A, и транспортных систем (*ABCB1*, *SLC6A4*) на показатели эффективности и безопасности, а также терапевтического лекарственного мониторинга антидепрессантов из группы СИОЗС [Савельева М.И., 2009; Hicks JK, 2013; Sim SC, 2006; De Vos

A, 2011; Huezo-Diaz P, 2012; Sim SC, 2010; Schenk PW, 2010; Rudberg I, 2008; Zackrisson AL, 2010; Rolla R, 2014; Mrazek DA, 2011; Rau T, 2004; Brandl EJ, 2014] и тетрациклических антидепрессантов [Swen JJ, 2011], антиконвульсантов [Puranik YG, 2013; Xu Zhu 2014; Chbili C, 2016], бензодиазепиновых транквилизаторов [Wong M, 2004; Jang J, 2004; Chan SW, 2016]. Но, не менее важным остается тот факт, что современное исследование персонализации фармакотерапии должно включать, помимо генетических, фенотипические биомаркеры. Это значимо, потому что генотипирование не может с точностью предсказать реальную метаболическую активность изофермента [Shah et al., 2016]. Фармакометабомика - анализ метаболитов с целью определения активности определенных ферментов организма и даже целых клеточных ферментативных циклов [Tosto G, 2016; Karahalil B, 2016].

Информации о генетическом полиморфизме у пациента часто недостаточно, чтобы спрогнозировать фармакокинетику, эффективность и безопасность лекарственного средства [Francisco Shah et al., 2016, Siller-Matula et al., 2013]. Помимо рутинных методик определения активности изоферментов цитохрома P450 по соотношению метаболитов в моче, имеются и более современные технологии. Фармакотранскриптомика - раздел персонализированной медицины, посвященный изучению ассоциации транскриптов (РНК, в т.ч. микроРНК) с эффективностью и безопасностью лекарственного средства [Karahalil B, 2016]. В настоящий момент экспериментальные работы противоречивы. Получены данные как об ассоциации экспрессии ферментов CYP3A с уровнями специфичных микро-РНК: *miR-30c-1-3p* [Vachirayonstien and Yan, 2016], *miR-27b* [Ekström et al., 2015], *miR-27a* [Shi et al., 2013], *miR-223* [Takahashi et al., 2014], *miR-34a* [Lamba et al., 2014], *miR-148a* [Takagi et al., 2008], *miR-155* [Vuppalanchi et al., 2016], так и об отсутствии ассоциаций [Wei et al., 2013]. Также показано, что *miR-130b* влияет на экспрессию сразу нескольких ферментов: CYP2C9, CYP2A6, CYP2C19 [Rieger et al., 2015]. На экспрессию гена *CYP2C19* влияют *hsa-miR-29a-3p* [Yu et al., 2015] и *miR-34a* [Lamba et al., 2014]. Приведенные исследования были проведены на культурах человеческих гепатоцитов. Практически не встречается работ, посвященных изучению влияния плазменных уровней специфичных микроРНК с генотипической и фенотипической активностью изоферментов системы цитохрома P450.

При этом персонализация лекарственных средств с использованием только одной "омиксной" технологии невозможна - требуется сочетание методов для получения наиболее полного профиля эффективности и безопасности [Denny JC, 2016; Shah SH, 2016; McMurry AJ, 2016].

Оценка вышеописанных биомаркеров, их роли в формировании индивидуального ответа на ЛС, будет способствовать персонализации лечения АР у пациентов с АЗ, что позволит снизить риск развития НЛР и ФР терапии. С целью поиска и изучения комплексного влияния данных

биомаркеров и была предпринята данная работа. В соответствии с этим были сформулированы цель и задачи исследования.

Цель исследования: разработать персонализированный подход к терапии аффективных расстройств у пациентов с алкогольной зависимостью на основе омиксных технологий.

Задачи исследования:

1. Выявить фармакогеномные биомаркеры, определяющие эффективность и безопасность фармакотерапии аффективных расстройств у пациентов с алкогольной зависимостью.
2. Оценить влияние активности изофермента CYP2D6 (оцененной с помощью метаболического отношения эндогенного субстрата пинолина и метаболита 6-гидрокси-1,2,3,4-тетрагидро-бета-карболина в моче) на риск развития нежелательных лекарственных реакций и резистентности психофармакотерапии аффективных расстройств у пациентов с алкогольной зависимостью.
3. Оценить влияние активности изоферментов подсемейства CYP3A (оцененной с помощью метаболического отношения эндогенного субстрата кортизола и метаболита 6-β-гидрокортизола в моче) на риск развития нежелательных лекарственных реакций и резистентности психофармакотерапии аффективных расстройств у пациентов с алкогольной зависимостью.
4. Определить фармакотранскриптомные биомаркеры, связанные с эффективностью и безопасностью психофармакотерапии аффективных расстройств у пациентов с алкогольной зависимостью.
5. Разработать и внедрить в клиническую практику систему поддержки принятия решений, основанную на фармакогеномных биомаркерах, с целью повышения эффективности и безопасности терапии аффективных расстройств у пациентов с алкогольной зависимостью.
6. Оценить влияние фармакогеномных биомаркеров на эффективность и безопасность терапии аффективных расстройств, а также на результаты терапевтического лекарственного мониторинга бромдигидрохлорфенилбензодиаземина аффективных расстройств у пациентов с алкогольной зависимостью на этапе лечения синдрома отмены.
7. Изучить взаимосвязь активности изоферментов цитохрома P450 с эффективностью и безопасностью терапии аффективных расстройств и уровнем равновесной концентрации бромдигидрохлорфенилбензодиаземина аффективных расстройств у пациентов с алкогольной зависимостью на этапе лечения синдрома отмены.
8. Разработать персонализированный подход к назначению терапии аффективных расстройств у пациентов с алкогольной зависимостью на этапе лечения синдрома отмены и

имплементировать его в клинику с помощью фармакогенетической системы поддержки принятия решений.

Научную новизну диссертационного исследования составляют следующие положения:

Применение предложенных алгоритмов персонализации позволит снизить риск развития нежелательных лекарственных реакций и фармакорезистентности терапии АР у пациентов с АЗ.

Установлено, что эффективность и безопасность терапии АР у пациентов с АЗ флувоксамином и миртазапином снижается у носителей минорного аллеля *CYP2D6*4* (1846G>A, rs3892097) ($p < 0,001$), карбамазепином - *CYP3A5*3* (6986A>G, rs77646) ($p < 0,001$) и *ABCB1*6* (3435C>T, rs1045642) ($p < 0,001$). Эффективность терапии бромдигидрохлорфенилбензодиазепином снижается у носителей минорного аллеля *CYP2C19*17* (-806C>T, rs12248560) ($p < 0,01$) и *CYP3A5*3* (6986A>G, rs77646) ($p < 0,001$), а носительство минорного аллеля *CYP2C19*2* (681G>A, rs4244285) ухудшает профиль безопасности бромдигидрохлорфенилбензодиаземина ($p < 0,001$).

Определено, что активность *CYP2D6*, оцененная по метаболическом отношении эндогенного субстрата пинолина и 6-гидрокси-1,2,3,4-тетрагидро- β -карболина в моче, влияет на эффективность терапии флувоксамином АР у пациентов с АЗ ($r_s = -0,467$, $p < 0,05$), но не на безопасность ($r_s = 0,173$, $p > 0,05$). Активность *CYPD6* влияет как на эффективность терапии миртазапином АР у пациентов с АЗ ($r_s = -0,278$, $p < 0,05$), так и на ее безопасность ($r_s = 0,274$, $p < 0,05$).

Показано, что эффективность терапии бромдигидрохлорфенилбензодиазепином АР у пациентов с АЗ зависит от активности *CYP3A*, оцененной по метаболическому отношению эндогенного субстрата кортизола и 6- β -гидрокортизола в моче ($r_s = -0,399$, $p < 0,05$), но не безопасность ($r_s = 0,04$, $p > 0,05$). Активность *CYP3A* влияет как на эффективность терапии карбамазепином АР у пациентов с АЗ ($r_s = -0,31$, $p < 0,05$), так и на его безопасность ($r_s = -0,464$, $p < 0,05$).

Доказано отсутствие связи между уровнем экспрессии *CYP2C19*, оцененной по уровню плазменной концентрации микро-РНК *miR-34a*, и эффективностью терапии бромдигидрохлорфенилбензодиазепином ($r_s = 0,13$, $p > 0,05$), а также безопасностью терапии ($r_s = -0,32$, $p > 0,05$).

Использование системы поддержки принятия решений, основанной на фармакогеномных биомаркерах, позволяет повысить как эффективность терапии АР у пациентов с АЗ ($p < 0,001$), так и ее безопасность ($p < 0,001$).

Носительство минорного аллеля по полиморфному маркеру *CYP3A5*3* может приводить к повышению плазменной концентрации бромдигидрохлорфенилбензодиаземина в плазме крови ($p = 0,042$), что подчеркивает влияние *CYP3A5*3* на скорость элиминации

бромдигидрохлорфенилбензодиаземина. Эффективность терапии бромдигидрохлорфенилбензодиазепином у пациентов с АЗ на этапе лечения СОА ниже у пациентов с высокой активностью CYP3A ($r_s = -0,426$, $p < 0,05$), но не безопасность ($r_s = -0,213$, $p > 0,05$). Это необходимо учитывать при назначении бромдигидрохлорфенилбензодиаземина пациентам с СОА: пациентам с высокой активностью CYP3A необходимо назначать более высокие дозы бромдигидрохлорфенилбензодиаземина, чтобы снизить риск ФР.

Эффективность терапии у пациентов с АЗ на этапе лечения СОА при назначении фармакотерапии с использованием фармакогенетической системы поддержки принятия решений, формирующей врачебные рекомендации по выбору лекарства и дозы на основе анализа омиксных биомаркеров, улучшается ($p < 0,001$), как и профиль безопасности ($p < 0,001$).

Теоретическая значимость работы

Сформулирована концепция персонализированного подхода к терапии АР у пациентов с АЗ. Предложена идея использования омиксных технологий, включающая комплексную оценку фармакогенетических (полиморфизмы генов *CYP2D6*, *CYP3A4*, *CYP3A5*, *CYP2C19*, *CYP2C9* и *ABCB1*) и фармакометаболических (активность *CYP2D6* и *CYP3A4*), а также фармакотранскриптомных (плазменные концентрации микро-РНК: *miR-27b* и *miR-34a*) биомаркеров с целью решения проблемы повышения эффективности и безопасности терапии антидепрессантами, бензодиазепинами и антиконвульсантами АР у пациентов с АЗ. Научная идея позволит осуществлять подбор лекарственной терапии АР у пациентов с АЗ на основе алгоритмов персонализации, включающих результаты фармакогенетического, фармакометаболического и фармакотранскриптомного исследований.

Практическая значимость работы

Доказана важность проведения фармакогенетического тестирования перед назначением психофармакотерапии АР у пациентов с АЗ. По результатам исследования была разработана, апробирована и внедрена в работу Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Московский научно-практический центра наркологии Департамента здравоохранения города Москвы» (ГБУЗ «МНПЦ наркологии ДЗМ») «Система поддержки принятия решений» для оптимизации режима дозирования психофармакотерапии АР у пациентов с АЗ с целью повышения ее эффективности и безопасности (акт внедрения № 1). Получены результаты проспективных испытаний преимущества использования фармакогенетических систем поддержки в терапии АР у пациентов с АЗ, в сравнении с эмпирическим подбором лекарств и их дозы. Результаты исследования включены в соответствующие разделы основной образовательной программы и используются в педагогическом процессе обучения ординаторов и клинических фармакологов, врачей психиатров, психиатров-наркологов в рамках циклов повышения квалификации на кафедре наркологии и кафедре клинической фармакологии и

терапии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ДПО «РМАНПО» Минздрава России) (акт внедрения № 1).

Указанные выше положения подтверждаются патентами на изобретения: Свидетельство о государственной регистрации базы данных "Таблица обнаружения взаимосвязи между лекарственным средством и генами, отвечающими за синтез белков, участвующих в его биотрансформации и транспорте" (№ 2017620614 от 15 июня 2017 г.), "Система поддержки принятия решения для оптимизации режима дозирования лекарственных средств (TheGene)" (№ 2017663565 от 07 декабря 2017 г.).

Основные положения, выносимые на защиту

Эффективность и безопасность терапии АР у пациентов с АЗ флувоксамином и миртазапином снижается у носителей минорного аллеля *CYP2D6**4, карбамазепином - *ABCB1**6. Эффективность терапии бромедгидрохлорфенилбензодиазепином снижается у носителей минорного аллеля *CYP2C19**17 и *CYP3A5**3, а носительство минорного аллеля *CYP2C19**2 ухудшает профиль безопасности бромедгидрохлорфенилбензодиаземина.

Высокая активность *CYP2D6* снижает эффективность терапии флувоксамином АР у пациентов с АЗ, но не влияет на риск развития НЛР. Низкая активность *CYPD6* ухудшает как профиль эффективности терапии АР у пациентов с АЗ миртазапином, так и профиль безопасности. Эффективность терапии бромдигидрохлорфенилбензодиазепином снижается у пациентов с высокой активностью *CYP3A*, но не безопасность. В то же время, профиль эффективности и безопасности терапии карбамазепином снижается у пациентов с низкой активностью *CYP3A*. Плазменная концентрация микро-РНК не оказывает влияния на эффективность и безопасность терапии АР у пациентов с АЗ бромдигидрохлорфенилбензодиазепином, а также на уровень его равновесной концентрации.

Разработана «Система поддержки принятия решений» для оптимизации фармакотерапии АР у пациентов с АЗ, основанная на анализе фармакогенетических биомаркеров.

Доказано, что выбор лекарственной терапии АР у пациентов с АЗ с использованием рекомендаций фармакогенетической системы поддержки принятия решений позволяет снижать риск развития НЛР и ФР.

Степень достоверности и апробация работы

Достоверность полученных в ходе диссертационного исследования результатов обусловлена применением международных валидизированных психометрических шкал: госпитальная шкала тревоги и депрессии HADS, шкала депрессии Гамильтона HAM-D, шкала депрессии Бека, пенсильванская шкала крейвинга PACS (Pensilvanian Alcohol Craving Scale),

визуально-аналоговая шкала оценки выраженности влечения к алкоголю, шкала общего клинического впечатления CGI-S (clinical global impression state) и шкала общего впечатления об улучшении состояния CGI-I (clinical global impression improvement), шкала тревоги Бека (The Beck Anxiety Inventory — BAI), шкала тревоги Кови (Covy Anxiety Scale — CARS), шкала самооценки тревоги Цунга (The Zung Self-rating Anxiety Scale — ZARS) и шкал оценки выраженности НЛР: шкала оценки побочного действия (UKU Side-Effect Rating Scale), в клинической части работы, использованием новейших методов оценки активности изоферментов, применением рекомендованных методов генотипирования, а также выбором и использованием адекватных методов медико-биологической статистики (для проверки на нормальность W-тест Шапиро-Уилка; для сравнения двух зависимых выборок тест Уилкоксона, независимых — U-тест Манна-Уитни; для сравнения нескольких выборок H-тест Крускала-Уоллиса).

Основные результаты научной работы доложены на 13th World Congress of Biological Psychiatry (18-22 июня 2017 года, Копенгаген, Дания), 19th International Conference on Biochemical Pharmacology and Pharmacogenomics (13-14 января 2017 года, Цюрих, Швейцария), European Association for Clinical Pharmacology and Therapeutics Congress (24-27 июня 2017 года, Прага, Чехия), 17th World Congress of Psychiatry (07-12 октября 2017 года, Берлин, Германия), Клиническая протеомика. Постгеномная медицина (30 октября — 01 ноября 2017 года, Москва, Российская Федерация), 26th Congress of the European Psychiatric Association (03-06 марта 2018 года, Ницца, Франция), ECNP Workshop for Early Career Scientists in Europe (15-18 марта 2018 года, Ницца, Франция), 18th World Congress of Psychiatry (27-30 сентября 2018 года, Мексика, Мехико), 9th Santorini Conference Systems Medicine and Personalised Health and Therapy (30 сентября — 03 октября 2018 года, Санторини, Греция), 31st Congress European College of Neuropsychopharmacology (06-09 октября 2018 года, Испания, Барселона), 27th Congress of the European Psychiatric Association (05-09 апреля 2019 года, Варшава, Польша), European School of Neuropsychopharmacology (29 июня — 05 июля 2019 года, Оксфорд, Великобритания).

Исследование осуществлялось при поддержке грантового проекта Совета по грантам Президента Российской Федерации для государственной поддержки молодых ученых МК-2406.2018.7 «Персонализированная фармакотерапия транквилизаторами пациентов с тревожными расстройствами, коморбидными с алкогольной зависимостью, на основе фармакогенетических, фармакокинетических и фармакометаболических биомаркеров», а также гранта Российского научного фонда для молодых ученых 18-75-10073 «Персонализированная фармакотерапия антидепрессантами пациентов с депрессивными расстройствами, коморбидными с алкогольной зависимостью, на основе фармакогенетических,

фармакометаболических и фармакотранскрипционных биомаркерах», руководителем которых был диссертант.

Научные публикации по теме диссертации

Опубликовано 50 научных работ, из которых 49 в рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки России (статей 38, тезисов 8, патентов 3). Из них 24 в журналах, индексируемых SCOPUS (статей 16, тезисов 8). Патенты РФ на изобретения: № 2017620614 от 15.06.2017, № 2017663565 от 07.12.2017, № 2717245 от 19.03.2020.

Личный вклад автора

Личный вклад автора в получении результатов, изложенных в диссертации, является основным на всех этапах работы – анализ научной отечественной и зарубежной литературы, обоснование актуальности темы диссертационной работы и степени разработанности проблемы, разработка идеи работы, формулировка цели и задач, определение методологического подхода и методов их решения; непосредственное участие в получении исходных данных. Самостоятельно выполнена основная часть работы – обследование 851 пациента в динамике заболевания. Проведен анализ и статистическая обработка полученных данных, обобщение результатов, формулировка положений, выносимых на защиту, выводов и практических рекомендаций, подготовка публикаций, апробация результатов исследования.

Соответствие диссертации Паспорту научной специальности

Диссертационное исследование Застрожина М.С. соответствует формуле специальности 14.03.06 - Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки) и областям исследований: п. 7 «Исследование фармакокинетики лекарственных средств у здоровых добровольцев и пациентов.»; п. 14 – «Исследование нежелательного действия лекарственных средств, разработка методов их профилактики и коррекции»; п. 16 – «Изучение структуры назначения лекарственных средств при профилактике и лечении различных заболеваний путем проведения ретроспективных и проспективных фармакоэпидемиологических исследований»; п. 18 – «Разработка и оптимизация методов фармакотерапии и профилактики заболеваний у различных групп пациентов с учетом их индивидуальных особенностей, включая исследование приверженности фармакотерапии (комплаентности)», формуле специальности 14.01.27 - Наркология (медицинские науки) и областям исследований: п. 1.6 «Разработка в условиях эксперимента новых фармакологических средств и методов для профилактики и лечения зависимости от психоактивных веществ, апробация и внедрение их в клиническую практику»; п. 2.7 «Разработка новых форм организации наркологической помощи, профилактики и реабилитации больных с зависимостью от психоактивных веществ».

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 320 страницах машинописного текста и состоит из 15 глав: введения, обзора литературы, материала и методов исследования, 8 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, включающего 489 источников: 37 отечественных и 452 зарубежных авторов, списка сокращений. Работа иллюстрирована 70 таблицами, 78 рисунками.

Материалы и методы исследования

Работа выполнена в период с 2017 по 2020 гг. Клиническое обследование и лечение пациентов проведено на базе ГБУЗ «МНПЦ наркологии ДЗМ» и его клинических филиалах № 1 и № 2. Методики генотипирования и оценки плазменной концентрации микро-РНК разработаны и проведены при участии сотрудников отдела молекулярной медицины научно-исследовательского института (НИИ) молекулярной и персонализированной медицины ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России д.б.н., зам. руководителя НИИ Гришиной Е.А., н.с. Рыжиковой К.А., с.н.с. к.б.н. Буре И.В., м.н.с. Пименовой Ю.А. Фенотипирование проведено в лаборатории клинической фармакологии Федерального государственного бюджетного учреждения государственного научного центра «Институт иммунологии» Федерального медико-биологического агентства России при участии заведующего лабораторией к. фарм. н. Смирнова В.В, а также сотрудников НИИ молекулярной и персонализированной медицины ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России с.н.с. к.б.н. Бочкова П.О. и н.с. к.б.н. Шевченко Р.В. Терапевтический лекарственный мониторинг проводился на базе химико-токсикологической лаборатории ГБУЗ «МНПЦ наркологии ДЗМ» (заведующий лабораторией к. фарм. н. Смирнов А.В.) с участием сотрудников: врача клинической лабораторной диагностики к. фарм. н. Петуховым А.Е. и лаборанта-исследователя Панкратенко Е.П.

Предметом исследования явилась проблема повышения эффективности терапии АР у пациентов с АЗ. Анализировались клиничко-психопатологические особенности у данной категории больных, фармакогеномные (полиморфизм генов цитохрома P-450 2D6, 2C19, 3A4/5, а также гена ABCB1 (MDR1), кодирующего переносчик - гликопротеин P), фармакометаболизм (активность изоферментов CYP2D6 и подсемейства CYP3A с помощью метаболического отношения концентраций эндогенных субстратов (пинолин и кортизол) и метаболитов изоферментов (6-гидрокси-1,2,3,4-тетрагидро-бета-карболин и 6-бета-гидроксикортизол в моче), фармакотранскриптомные (уровень экспрессии CYP3A4 и CYP2C19, оцененный с помощью плазменных концентраций микро-РНК miR-27b и mir-34a) и фармакокинетические (уровни равновесных концентраций ЛС в плазме крови, оцененные с помощью терапевтического лекарственного мониторинга) биомаркеры.

Объектом исследования явились 851 пациент с алкогольной зависимостью (F10.212 Психические и поведенческие расстройства, вызванные употреблением алкоголя. Синдром зависимости средней стадии. Воздержание в условиях, исключающих употребление алкоголя), у которых были диагностированы различные симптомы аффективного спектра, среди которых отмечались тревога, дисфория, аффективная лабильность или пониженное настроение, либо их сочетание. Если тревога диагностировалась в рамках синдрома отмены алкоголя, то пациенту назначался бромдигидрохлорфенилбензодиазепин в дозе 2-8 мг/сут с 1 по 5 день стационарного лечения (N=246). Если тревога, пониженное настроение или дисфория диагностировались после купирования синдрома отмены, то с 5 по 21 день стационарного лечения назначался флувоксамин в дозе 50-150 мг/сут (N=192) или мirtазапин в дозе 15-45 мг/сут (N=137), обладающие седативным действием. При выявлении аффективных вспышек в подострый период и период ранней ремиссии назначался карбамазепин в дозе 100-200 мг/сут с 5 по 21 день стационарного лечения (N=101). При выявлении тяжелых аффективных расстройств с преобладанием психопатологической симптоматики в период терапии синдрома отмены алкоголя и выраженной тревоги в постабстинентном периоде (баллы по госпитальной шкале тревоги и депрессии HADS 11 и выше - клинически выраженная тревога/депрессия) назначался бромдигидрохлорфенилбензодиазепин в дозе 2-8 мг/сут с 5 по 21 день стационарного лечения (N=175).

Возраст больных находился в интервале от 18 до 60 лет, средний возраст составил $40,83 \pm 12,92$ лет. Все пациенты были мужского пола.

Объем выборки пациентов каждой группы представлен на рисунках 1 и 2.



Рисунок 1. Общее количество пациентов, принимавших участие в исследовании

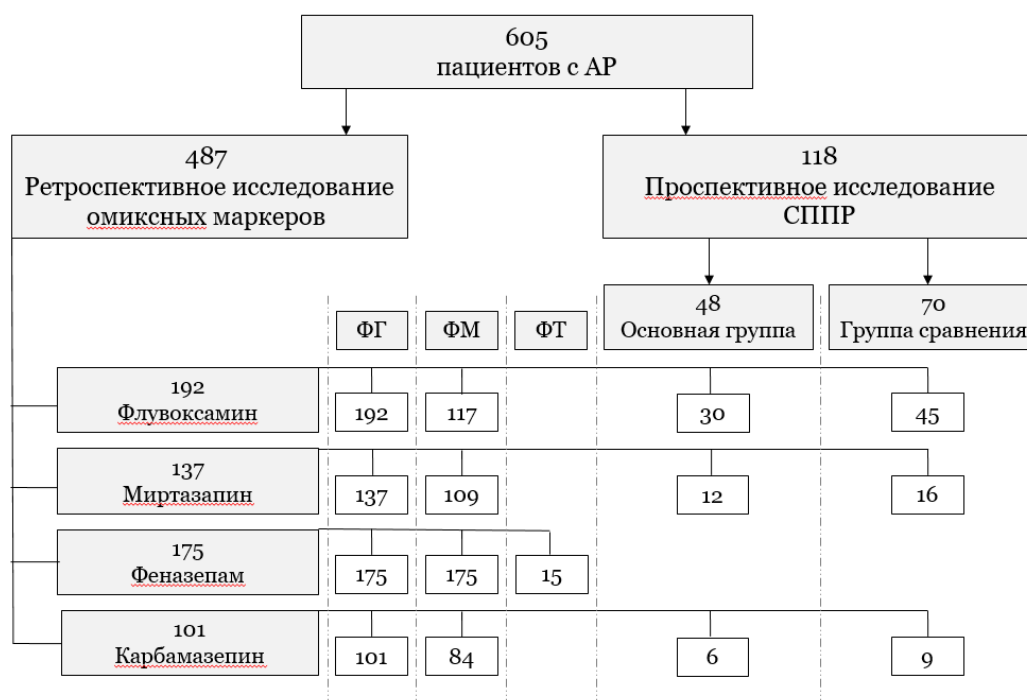


Рисунок 2. Количество пациентов с АР, принимавших участие в исследовании

Для оценки состояния здоровья пациентов, оценки степени репрезентативности набранных выборок, перед включением в исследование были собраны клинико-демографические данные (таблица 1).

Таблица 1.

Результаты клинико-демографического исследования пациентов

Показатель	ДР	ТР	АР	СОА
Возраст, лет	39,67±12,67	42,59±13,81	42,26±12,95	41,49±12,5
Масса, кг	84,33±10,03	79,05±10,69	82,36±10,13	77,63±8,87
Рост, м	1,78±1,12	1,81±0,09	1,8±0,09	1,79±1,1
Индекс массы тела (ИМТ), кг/м ²	26,62±3,98	24,26±3,06	25,57±3,42	24,37±2,63
Алкогольный стеатогепатит (АСГ), N (%)	321 (97,6%)	216 (98,2%)	100 (99,0%)	51 (100,0%)
Токсическая энцефалопатия (ТЭ), N (%)	318 (96,7%)	215 (97,7%)	99 (98,0%)	48 (94,1%)
Токсическая полинейропатия (ТПН) верхних конечностей, N (%)	47 (14,3%)	39 (17,7%)	12 (11,9%)	10 (19,6%)
ТПН нижних конечностей, N (%)	38 (11,6%)	22 (10,0%)	12 (11,9%)	6 (11,8%)
Токсическая кардиомиодистрофия (ТКМ), N (%)	51 (15,5%)	25 (11,4%)	11 (10,9%)	7 (13,7%)
Вирусный гепатит С (HCV), N (%)	5 (1,5%)	2 (0,9%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Язвенная болезнь желудка (ЯБЖ), N (%)	33 (10,0%)	19 (8,6%)	11 (10,9%)	4 (7,8%)

Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки (ЯБДПК), N (%)	24 (7,3%)	11 (5,0%)	5 (5,0%)	2 (3,9%)
Артериальная гипертензия (АГ), N (%)	38 (11,6%)	25 (11,4%)	6 (5,9%)	6 (11,8%)
Активное курение, N (%)	305 (92,7%)	208 (94,5%)	97 (96,0%)	47 (92,2%)

Критерии включения: 1. Подтвержденный диагноз F10.212 Психические и поведенческие расстройства, вызванные употреблением алкоголя. Синдром зависимости средней стадии. Воздержание в условиях, исключающих употребление алкоголя. Либо пациенты с синдромом отмены алкоголя (F10.30) в части исследования, посвященным терапии с данным диагнозом, 2. Суммарный балл по госпитальной шкале тревоге и депрессии HADS выше 10 (субклинически и клинически выраженная тревога / депрессия) или для пациентов с синдромом отмены балл по шкале CIWA-Ar выше 15 (умеренный / тяжелый абстинентный синдром), 3. Пациенты, получающие по показаниям миртазапин (Каликста®, производитель БЕЛУПО, республика Хорватия) или флувоксамин (Феварин®, производитель Эбботт Хелскеа САС, Франция) в форме таблеток, либо бромдигидрохлорфенилбензодиазепин (Феназепам®, производитель АО «Валента Фарм», Россия) в форме таблеток, либо карбамазепин (Карбамазепин®, производитель ЗАО «Алси Фарма», Россия) в форме таблеток.

Критерии не включения: 1. Клиренс креатинина <50 мл/мин, концентрация креатинина в плазме крови $\geq 1,5$ мг/дл (133 мкмоль/л); 2. Масса тела менее 60 кг или превышающая 100 кг; Возраст ≥ 60 лет; Выраженное органическое поражение головного мозга; 3. Выраженная соматическая патология (патология печени, почек, сердечно-сосудистой, нервной системы); 4. Наличие в анамнезе какой-либо иной зависимости, кроме зависимости от алкоголя и никотина; 5. Совместное назначение двух и более ЛС, оказывающих воздействие на уровень влечения к ПАВ, выраженность аффективного расстройства. 6. Применение нетрадиционных методов лечения алкогольной зависимости (в том числе, так называемой, плацебо-терапии («кодирование», «химзащита», «торпедо» и т.п.)); 7. Наличие противопоказаний к применению изучаемых ЛС (регламентированы в утвержденных Министерством здравоохранения Российской Федерации инструкциях по медицинскому применению).

Дизайн исследования представлен на рисунке 3.

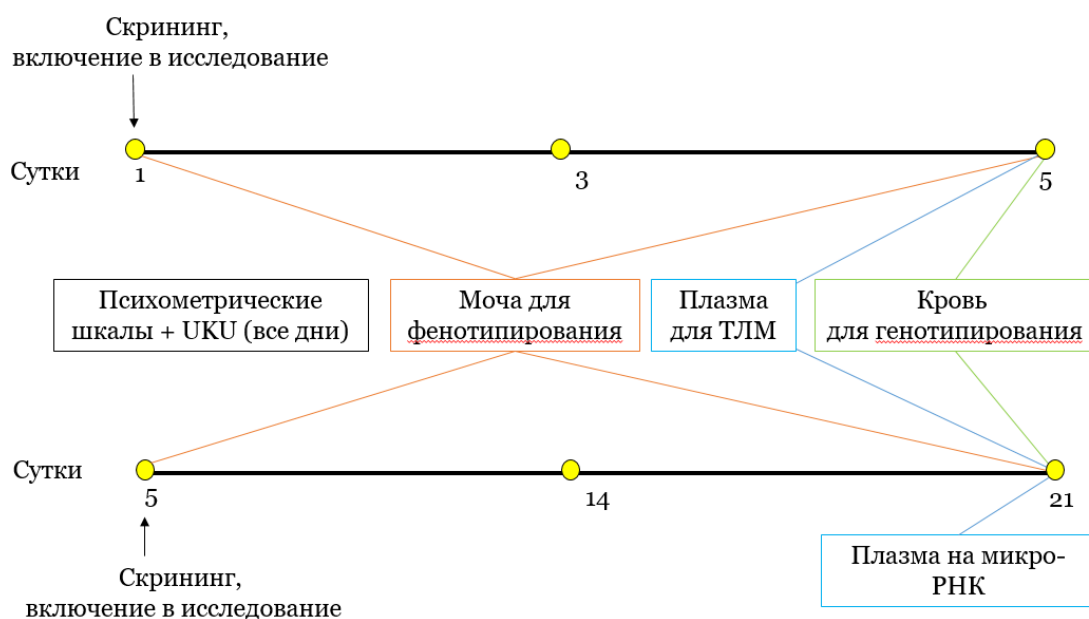


Рисунок 3. Дизайн исследования

Для исследования эффективности фармакотерапии применялись международные психометрические валидизированные шкалы: госпитальная шкала тревоги и депрессии HADS [Zigmond AS, 1983], шкала депрессии Гамильтона HAM-D [Hamilton M., 1960] шкала тревоги Гамильтона HAM-A [Hamilton M, 1959], шкала депрессии Бека, пенсильванская шкала крейвинга PACS (Pensilvanian Alcohol Craving Scale) [Flannery B.A., 1999], визуально-аналоговая шкала оценки выраженности влечения к алкоголю [Grant S, 1999], шкала общего клинического впечатления CGI-S (clinical global impression state) [Busner J., 2007], шкала общего впечатления об улучшении состояния CGI-I (clinical global impression improvement) [Busner J., 2007]. Оценка эффективности терапии COA осуществлялась с применением шкалы CIWA-Ar [Sullivan et al., 1989]. Шкала оценки побочного действия UKU Side-Effect Rating Scale [Lingjaerde O., 1987].

Определение полиморфизмов генов *CYP2D6*, *CYP3A4*, *CYP3A5*, *CYP2C19*, *CYP2C9* и *ABCB1*: Для генотипирования использовали венозную кровь, собранную в последний день от начала фармакотерапии в вакуумные пробирки VACUETTE® (Greiner Bio-One, Австрия) с КЗ ЭДТА (этилендиаминтетраацетат). Для определения однонуклеотидного генетического полиморфизма 3435C>T гена *ABCB1* (rs1045642), полиморфизма 1846G>A гена *CYP2D6* (rs3892097), полиморфизмов 681G>A (rs4244285), 636 G>A (rs4986893), -806 C>T (rs12248560) гена *CYP2C19*, полиморфизма 15389C>T (rs35599367) гена *CYP3A4* и полиморфизма 6986>G (rs77646) гена *CYP3A5* использовался метод полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени на ДНК-амплификаторах «Dtlite» компании «ДНК-Технология» (Россия) и CFX96 Touch Real Time System с ПО CFX Manager компании BioRad (США). Выделение

дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) осуществлялось с помощью набора реагентов “ДНК-Экстран-1” для выделения геномной ДНК из цельной крови (ЗАО «Синтол», Москва, Россия).

Носительство полиморфного маркера 1846G>A гена CYP2D6, 3435C>T гена ABCB1, 681G>A и 636 G>A гена CYP2C19) определялось с помощью коммерческих наборов реагентов "SNP-Скрин" ЗАО «Синтол» (Россия). Носительство полиморфного маркера 806 C>T гена CYP2C19, 15389C>T гена CYP3A4 и 6986>G гена CYP3A5 определялось с помощью коммерческих наборов «TaqMan®SNP Genotyping Assays» и TaqMan Universal Master Mix II, без UNG Applied Biosystems (Foster City, California, USA). Программа амплификации включала этап инкубации при 95°C в течение 2 минут, затем денатурацию при 95°C - 15 секунд и отжиг при 56°C - 1 секунд в течение 39 циклов. Сигнал флуоресценции развивался по соответствующему каналу: FAM, VIC или FAM и VIC. В коммерческих наборах использовалось два аллель-специфичных зонда, которые позволяли отдельно детектировать сразу два аллеля исследуемого полиморфизма на двух каналах флуоресценции, результаты реакции которых позволяли однозначно определить присутствие каждого из аллелей исследуемого полиморфизма.

Фенотипирование CYP2D6 и CYP3A4: *Определение концентрации 6-гидрокси-1,2,3,4-тетрагидро-бета-карболина и пинолина в моче у обследованных больных.* Пинолин является специфическим субстратом CYP2D6, что позволяет посредством расчета метаболического отношения концентраций его и его метаболита (С6-НО-ТНВС/СР) оценить активность CYP2D6: высокие значения показателя отношения означают высокую активность изофермента, низкие – низкую активность. Активность CYP2D6 оценивали по отношению концентрации 6-гидрокси-1,2,3,4-тетрагидро-бета-карболина (6-НО-ТНВС) к концентрации пинолина в моче пациентов [Jiang, 2009].

Определение концентрации 6β-гидрооксикортизола и свободного кортизола в моче у обследованных больных. Кортизол является специфическим субстратом CYP3A, что позволяет посредством расчета метаболического отношения концентраций его и его метаболита (С6-В-НВС/СС) оценить активность CYP3A: высокие значения показателя отношения означают высокую активность изофермента, низкие – низкую активность. Методика разработана Смирновым В.В., Савченко А.Ю., Раменской Г.В. [Смирнов В.В., 2011]. Данная методика рекомендована для оценки активности изофермента CYP3A отечественными рекомендациями для проведения клинических исследований по изучению метаболизма новых ЛС [Сычев Д.А., 2009]. Активность CYP3A оценивали по отношению концентрации 6-бета-гидрооксикортизола (6-В-НС) к концентрации кортизола в моче пациентов.

Хроматографическое исследование проб. Определение концентрации кортизола и 6-В-НС производили методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрией

на приборе Agilent 1200 LC/MS. В состав подвижной фазы входили: 55% - вода, подкисленная муравьиной кислотой (в соотношении 1л воды на 1 мл HCOOH); 45% - ацетонитрил. Аликвота вводилась в хроматограф в объеме 10 мкл со скоростью потока подвижной фазы 0,5 мл/мин. Температура обращенно-фазовой колонки Waters 5 мкм (4,6 x 150 мм) составляла 35°C. Длина волны ультрафиолетового детектора 246 нм. Режим работы масс-детектора – сканирование в позитивной полярности.

Определение уровня микро-РНК: *Выделение тотальной РНК из плазмы крови.* Кровь для исследования отбирали в стерильные пробирки, содержащие ЭДТА. Закрытую пробирку с кровью несколько раз переворачивали для перемешивания с антикоагулянтом. Для получения плазмы пробирку центрифугировали в течение 10 мин при ускорении 2000g, после чего супернатант переносили в стерильные пробирки объемом 2 или 1,5 мл и хранили до использования при температуре -80°C. Выделение суммарной РНК, включая микроРНК, проводилось с помощью реагента Trizol (Life Technologies, Карлсбад, США) и набора miRNeasy Mini Kit (Qiagen, Хильден, Германия) в соответствии с протоколом производителей с небольшими модификациями. Реагент Trizol добавляли к 500 мкл плазмы в объемном соотношении 2:1. После внесения в пробирку хлороформа и последующего центрифугирования для разделения фаз, водную фазу переносили в новую пробирку и добавляли к ней 1,5 объема 100% этанола. Раствор, содержащий РНК, загружали в колонку miRNeasy и подвергали дальнейшей отмывке в соответствии с инструкциями производителя. Окончательный объем элюции составлял 15 мкл. Концентрация и чистота полученной РНК оценивалась на спектрофотометре для микрообъемов NanoDrop 2000 (Thermo Fisher Scientific, Нью-Йорк, США). Процесс выделения повторяли для каждого образца до получения достаточного количества РНК для следующих этапов.

Количественная оценка уровня экспрессии микроРНК методом ПЦР в реальном времени. Обратную транскрипцию проводили с использованием набора MiScript II RT Kit (Qiagen) в соответствии с рекомендованным протоколом. Для получения кДНК использовалось 300 ng суммарной РНК, выделенной из каждого образца, которая вносилась в реакционную смесь (4 мкл 5x miScript HiFlex Buffer, 2 мкл 10X miScript Nucleics Mix, 1 мкл miScript Reverse Transcriptase Mix и свободная от РНКаз вода до 20 мкл) и инкубировалась 60 минут при 37 °C, с последующим увеличением температуры до 95 °C на 5 минут для инактивации транскриптазы. ПЦР в реальном времени выполнялась в трех повторностях для каждой анализируемой микроРНК, а также эндогенного контроля RNU6B, с использованием набора MiScript SYBR Green PCR Kit (Qiagen) и пресинтезированных праймеров miScript Primer Assay (Qiagen) в объеме реакционной смеси 12 мкл (2 мкл полученной кДНК, 5 мкл 2x QuantiTect SYBR Green PCR Master Mix, 1 мкл 10x miScript Universal Primer, 1 мкл 10x miScript Primer Assay к исследуемым микроРНК и свободная

от РНКаз вода до 12 мкл). ПЦР в реальном времени ставилась на приборе CFX96 Real-Time PCR Detection System (Bio-Rad, Геркулес, США) по рекомендованной производителем программе (15 минут при 95 °C для активации HotStarTaq DNA Polymerase и 40 трехступенчатых циклов (94 °C - 15 сек., 55 °C – 30 сек., 70 °C – 30 сек.)).

Терапевтический лекарственный мониторинг: Для построения калибровочной кривой готовили калибровочные образцы с концентрацией бромдигидрохлорфенилбензодиаземина 5, 10, 20, 50, 100, 200, 500, 1000, 2000 нг/мл, а контрольные образцы с концентрацией бромдигидрохлорфенилбензодиаземина 5 (нижний предел количественного определения, НПКО, LLOQ), 15 (низкий QC), 1000 (средний QC), 1500 нг/мл (высокий QC). В качестве внутреннего стандарта (ВС) использовался диазепам в концентрации 250 нг/мл в ацетонитриле.

Пробоподготовка. Пробоподготовку осуществляли путем осаждения белков. Для этого в пробирку вместимостью 1.5 мл вносили 200 мкл плазмы и 600 мкл ацетонитрила, содержащего ВС. Образец встряхивали на вортексе в течение 10 минут, затем центрифугировали 10 мин при 14500 об/мин при температуре 4 °C. После центрифугирования супернатант переносили в виалу и помещали в автосамплер хроматографа. Исследование проводилось с использованием высокоэффективного жидкостного хроматографа Agilent 1260 (Agilent Technologies, Калифорния, США) и тандемного масс-селективного детектора Agilent 6460 (Agilent Technologies, Калифорния, США) с источником Jet Stream Electrospray Ionization.

Условия хроматографического анализа. В качестве неподвижной фазы использовалась колонка Agilent Poroshell 120 EC-C18 (2.7 мкм, 3.0 x 50мм) с предколонкой InfinityLab Poroshell 120 EC-C18 (2.7 мкм, 3.0 x 5.0 мм) (Agilent Technologies, Калифорния, США). Температура термостата колонок составляла 50°C. Подвижная фаза состояла из элюента А (10 мМ водный раствор формиата аммония с 0.1% муравьиной кислоты) и элюента В (метанол с 0.1% муравьиной кислоты). Скорость потока составляла 0.4 мл/мин. Элюирование происходило в градиентном режиме. Время анализа для каждого образца составляло 9.0 мин. Объем вводимой пробы составил 2 мкл. При данных условиях время удерживания составило 4.75 мин. для бромдигидрохлорфенилбензодиаземина и 4.84 мин. для диазепама.

Условия масс-селективного определения. Масс-селективное детектирование осуществляли в режиме положительной электроспрейной ионизации. В режиме мониторинга множественных реакций (MRM) были выбраны переходы для бромдигидрохлорфенилбензодиаземина с 349.0 m/z [M+H⁺] на 206.1 m/z (энергия в ячейке соударения 40 В) и с 349.0 m/z [M+H⁺] на 184.0 m/z (энергия в ячейке соударения 32 В), для диазепама (внутренний стандарт) с 285.1 m/z [M+H⁺] на 193.1 m/z (энергия в ячейке соударения 32 В) и с 285.1 m/z [M+H⁺] на 154.1 m/z (энергия в ячейке

соударения 24 В). Напряжение на фрагменторе для бромдигидрохлорфенилбензодиазепина и диазепама составляло 156 и 166 В, соответственно.

Напряжение на капилляре составляло 3.5 кВ, температура осушающего газа - 350°C, скорость потока азота – 6 л/мин. Давление на небулайзере - 45 psi, температура sheath gas - 375°C, скорость потока sheath gas – 11 л/мин.

Статистический анализ данных проводился с использованием языка статистического программирования R, в варианте сборки от Microsoft R Application Network (R версии 3.3.2 (2016-10-31)). Непрерывные (количественные) данные представлены в виде стандартного отклонения, медианы, интерквартильного размаха (ИКР). Порядковые, категориальные и качественные данные представлены в виде абсолютных частот (количества наблюдений) и относительных частот (процентов). Для сравнения качественных и порядковых показателей применялись точный критерий Фишера и критерий χ^2 Пирсона (хи-квадрат), для сравнения количественных показателей – t-критерий Стьюдента, либо критерий Манна-Уитни (в зависимости от характера распределения количественных показателей). Нормальность распределения выборок оценивали с помощью W-теста Шапиро-Уилка (Shapiro-Wilk's W-test), однородность дисперсий - с помощью теста Левена (при сравнении нескольких выборок). При отсутствии равенства дисперсий между выборками t-критерий Стьюдента дополнялся поправкой Уэлча. Поправку на множественное сравнение осуществляли с помощью теста Бенджамина-Хохберга или Бенджамина-Иекутели. Для определения корреляции между непрерывными переменными вычисляли коэффициент корреляции Пирсона или ранговый коэффициент корреляции Спирмена для выборок, имеющих нормальный и ненормальный характер распределения, соответственно. Все статистические тесты проводились при 95% уровне значимости (пороговое значение p для подтверждения статистической значимости – менее 0,05). Статистическая мощность >80%.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Выявление фармакогеномных биомаркеров, определяющих эффективность и безопасность фармакотерапии аффективных расстройств у пациентов с алкогольной зависимостью

CYP2C19*17. По результатам генотипирования CYP2C19 по полиморфному маркеру -806C>T (rs12248560) у 86 пациентов с тревожным расстройством, были получены следующие данные: пациентов с генотипом CC – 46 (53,5%), CT – 33 (38,4%), TT – 7 (8,1%) (HWE: $\chi^2 = 0,1$, $p = 0,75$).

На рисунке 4 представлено графическое отображение изменения количества баллов по госпитальной шкале тревоги и депрессии (HADS) у пациентов с разными генотипами. Как видно, на момент начала исследования сравниваемые группы были сопоставимы по изучаемому показателю: (CC) 29,50 [26,75;32,25], (CT) 28,00 [26,00;31,00], (TT) 28,50 [25,25;31,75], $p = 0,88$.

К 3-му дню исследования выраженность депрессии по шкале HADS статистически значимо различалась в группах пациентов с разными генотипами: (CC) 10,00 [9,00;11,00], (CT) 14,00 [13,00;16,00], (TT) 18,00 [17,00;19,00], $p < 0,01$. Также различие сохранялось и на 5-й день: (CC) 6,00 [5,00;7,00], (CT) 17,50 [16,25;19,75], (TT) 22,50 [20,00;24,00], $p < 0,01$. По другим психометрическим шкалам также наблюдалась статистически значимая разница у пациентов с разными генотипами по полиморфному маркеру $-806C>T$ гена *CYP2C19* (*rs12248560*) во все дни исследования.

По шкале выраженности НЛР UKU статистически значимые различия обнаружены не были.

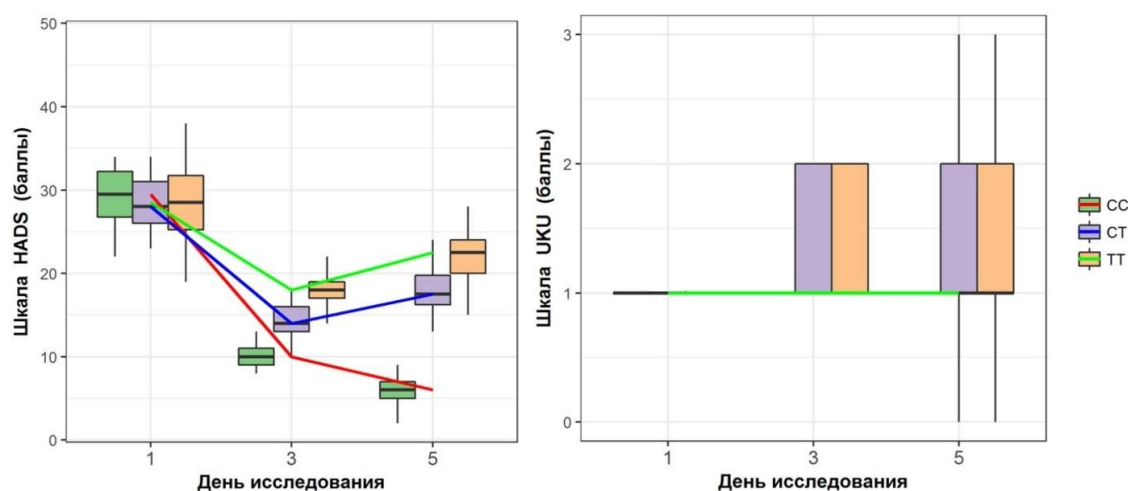


Рисунок 4. Динамика симптоматики по госпитальной шкале тревоги и депрессии (HADS) и по шкале выраженности НЛР (UKU) у пациентов с разными генотипами

Таким образом, у носителей генотипов CT и TT эффективность терапии бромдигидрохлорфенилбензодиазепином ниже, чем у нормальных гомозигот. Это, вероятно, может быть связано с ускорением биотрансформации бромдигидрохлорфенилбензодиазепина у носителей минорного аллеля T, что приводит к быстрой элиминации лекарства и падению его плазменной концентрации. В конечном итоге это приводит к тому что до ГАМК-рецепторов доходит меньше лиганд и показатель эффективности терапии бромдигидрохлорфенилбензодиазепином снижается. С целью снижения риска фармакорезистентности у данной когорты пациентов, необходимо проводить оптимизацию терапии путем повышения начальной дозы бромдигидрохлорфенилбензодиазепина носителям минорного аллеля T. Это позволит компенсировать ускоренную элиминацию бромдигидрохлорфенилбензодиазепина из организма и держать уровень равновесной концентрации в интервале терапевтического окна, что снизит вероятность фармакорезистентности.

Это может положительно сказаться на профиле эффективности терапии пациентов, принимающих бромдигидрохлорфенилбензодиазепин, что позволит повысить комплаенс и снизить частоту рецидивов болезни по причине досрочного прерывания программы лечения.

*CYP2D6*4*. По результатам генотипирования *CYP2D6*4* по полиморфному маркеру 1846G>A (rs3892097) у 86 пациентов с тревожным расстройством, были получены следующие данные: пациентов с генотипом GG – 65 (66,3%), GA – 21 (18,4%), GG – 0 (HWE: $\chi^2 = 1,66$, $p = 0,197$). На рисунке 5 представлено графическое отображение изменения количества баллов по госпитальной шкале тревоги и депрессии (HADS) у пациентов с разными генотипами. Статистически значимые различия на 5-й день, отсутствовали как по шкале HADS ($p = 0,494$), так и по шкале UKU ($p = 0,41$).

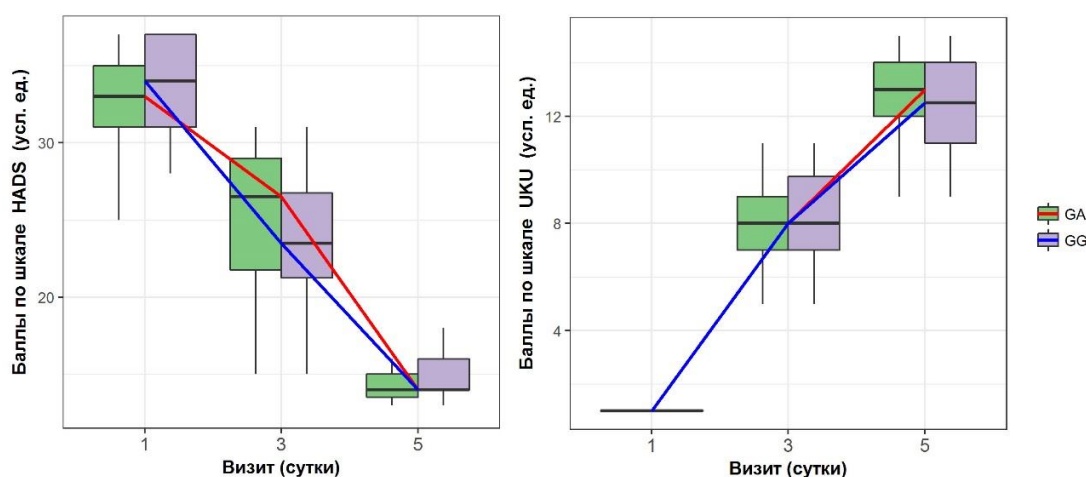


Рисунок 5. Динамика симптоматики по госпитальной шкале тревоги и депрессии (HADS) и по шкале выраженности НЛР (UKU) у пациентов с разными генотипами

Таким образом, отсутствие статистически значимых различий в показателях эффективности и безопасности бромдигидрохлорфенилбензодиаземина у пациентов с тревожной симптоматикой, коморбидной с алкогольной зависимостью, на 2-й и 3-й визиты может говорить о том, что полиморфизм 1846G>A гена *CYP2D6* не оказывает влияния на профиль эффективности и безопасности бромдигидрохлорфенилбензодиаземина. Поэтому, при назначении бромдигидрохлорфенилбензодиаземина пациентам данной категории полиморфизм *CYP2D6* можно не учитывать, так как он не повлияет на клиническую эффективность и безопасность ЛС.

Оценка влияния активности изофермента CYP2D6 (оцененной с помощью метаболического отношения эндогенного субстрата пинолина и метаболита 6-гидрокси-1,2,3,4-тетрагидро-бета-карболина в моче) на риск развития нежелательных лекарственных реакций и резистентности психофармакотерапии аффективных расстройств у пациентов с алкогольной зависимостью

По результатам генотипирования CYP2D6 по полиморфному маркеру 1846G>A (rs3892097) у 109 испытуемых получены следующие данные: пациентов с генотипом GG – 81 (74,3%), GA – 28 (25,7%), AA – 0 (HWE: $\chi^2 = 2,37$, $p = 0,12$).

Получена статистическая значимость в показателе метаболического отношения пинолина и его метаболита: GA – 0,30 [0,12; 0,51], GG – 0,71 [0,42; 1,12], $p < 0,001$ (табл. 2).

Таблица 2.

Разница в значениях показателей концентраций кортизола и его метаболита, а также метаболического отношения у пациентов с разными генотипами

Показатель	GA (N = 28)	GG (N = 81)	p
Отношение ТНВС/пинолин (у.е.)	0,30 [0,12; 0,51]	0,71 [0,42; 1,12]	<0,001
Пинолин (пг/мл)	1518,02 [1237,63; 1802,74]	1402,90 [1159,01; 1752,85]	0,313
6М-ТНВС (пг/мл)	453,81 [156,77; 816,80]	966,85 [422,68; 1584,07]	0,001

Расчет показателей коэффициентов корреляции между разницей в количестве баллов по психометрическим шкалам и метаболическим отношениям, показал наличие статистически значимой средней силы обратной корреляции между показателем эффективности, оцененной с помощью шкалы HAMD ($r_s = -0,278$, $p < 0,05$, рисунок 6). Связь с разницей по шкале UKU отсутствовала ($r_s = 0,274$, $p < 0,05$).

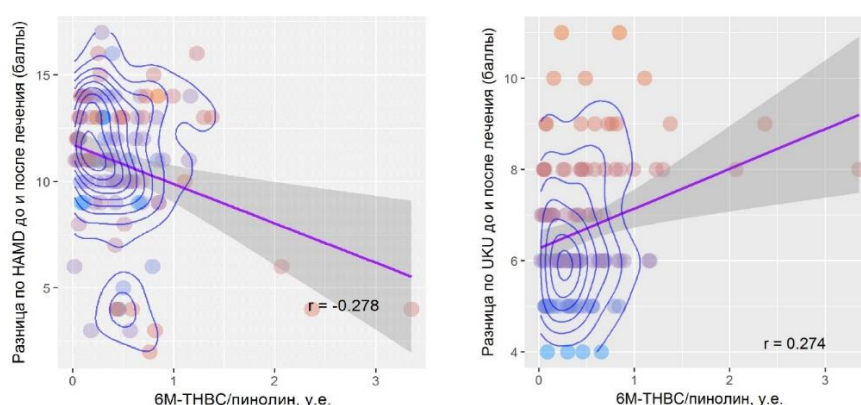


Рисунок 6. Связь активности изофермента CYP2D6, оцененная с помощью метаболического отношения 6М-ТНВС/пинолин, с эффективностью терапии депрессивного расстройства, оцененной по разнице количества баллов по шкале депрессии Гамильтона (HAMD), и с безопасностью терапии депрессивного расстройства, оцененной по разнице количества баллов по шкале выраженности НЛР UKU

В исследовании изучено влияние активности CYP2D6, оцененной по отношению концентраций эндогенного субстрата пинолина и его метаболита 6-гидрокси-1,2,3,4-тетрагидро-бета-карболина, на показатель эффективности и безопасности терапии миртазапином депрессивных расстройств у пациентов с алкогольной зависимостью. Данное влияние показано также с использованием результатов генотипирования. Установлено существование разницы в показателе безопасности у пациентов с разными генотипами по полиморфному маркеру CYP2D6 1846G>A. Проанализировав полученные данные, и на основании имеющихся результатов других исследований [Lind AB, 2009; Watanabe T, 2015], предположили, что носительство аллеля A пациентами в положении 1846G>A гена CYP2D6 ассоциируется с замедлением скорости элиминации миртазапина, что клинически может выражаться в повышенном риске развития его нежелательных лекарственных реакций, но, в то же время, и более выраженном эффекте лекарства. Это необходимо учитывать при назначении миртазапина пациентам с депрессивными расстройствами, являющихся носителями A-аллеля. В частности, с целью снижения риска развития нежелательных лекарственных реакций у данной категории пациентов, рекомендуется начинать терапию с более низких доз миртазапина, чем того требует клиническая картина, при этом, не выходя за рамки существующих клинических рекомендаций и стандартов лечения.

Оценка влияния активности изоферментов подсемейства CYP3A (оцененной с помощью метаболического отношения эндогенного субстрата кортизола и метаболита 6-β-гидрокортизола в моче) на риск развития нежелательных лекарственных реакций и резистентности психофармакотерапии аффективных расстройств у пациентов с алкогольной зависимостью

По результатам генотипирования CYP3A5 по полиморфному маркеру 6986A>G (rs776746) у 117 испытуемых, получены следующие данные: пациентов с генотипом GG – 106 (90,6%), AG – 11 (9,4%), AA – 0 (HWE: $\chi^2 = 0,28$, $p = 0,59$).

Установлена статистическая значимость в показателе метаболического отношения кортизол/6-бета-гидрокортизол: AG 5,31 [2,23; 8,17], GG 1,91 [1,01; 4,01], $p = 0,004$ (табл. 3).

Таблица 3.

Разница в значениях показателей концентраций кортизола и его метаболита, а также метаболического отношения у пациентов с разными генотипами

Показатель	AG (N = 11)	GG (N = 106)	p
Отношение 6β-НС/кортизол (y.e)	5,31 [2,23; 8,17]	1,91 [1,01; 4,01]	0,004
Кортизол (нг/мл)	569,07 [365,69; 732,49]	579,22 [456,60; 724,72]	0,870
6β-НС (нг/мл)	2860,42 [1627,35; 4129,44]	1017,41 [527,76; 1857,23]	0,003

Расчет показателей коэффициентов корреляции между разницей в количестве баллов по психометрическим шкалам и метаболическим отношением, показал наличие статистически значимой слабой обратной корреляции между показателем эффективности, оцененной с помощью шкалы HAMD ($r_s = -0,31$, $p < 0,05$, рисунок 7) и статистически значимой слабой обратной корреляции по шкале UKU ($r_s = -0,464$, $p < 0,05$, рисунок 7).

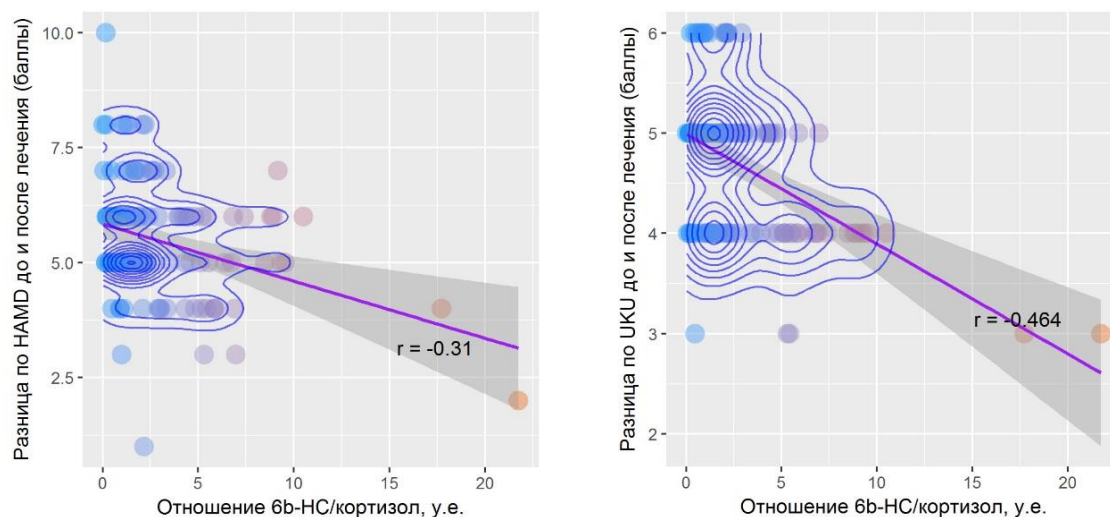


Рисунок 7. Связь активности изоферментов CYP3A4/5, оцененная с помощью метаболического отношения кортизол/6-бета-гидрокортизол, с эффективностью терапии тревожного расстройства, оцененного по разнице количества баллов по шкале тревоги Гамильтона (HAMD) и с безопасностью терапии аффективного расстройства, оцененной по разнице количества баллов по шкале выраженности НЛР UKU

В исследовании было продемонстрировано влияние активности CYP3A, оцененной по отношению концентраций эндогенного субстрата кортизола и его метаболита – 6-бета-гидрокортизола, на показатель эффективности терапии карбамазепином аффективных расстройств у пациентов с алкогольной зависимостью. Данное влияние выявлено с использованием результатов генотипирования. Это необходимо учитывать при назначении данного ЛС таким пациентам с целью снижения риска фармакорезистентности.

Определение фармакотранскриптомных биомаркеров, связанных с эффективностью и безопасностью психофармакотерапии аффективных расстройств у пациентов с алкогольной зависимостью

По результатам генотипирования CYP2C19 по полиморфному маркеру -806C>T (rs12248560) у 15 пациентов из 42, у которых была получена плазма для анализа уровня концентрации микро-РНК, получены следующие данные: пациентов с генотипом CC – 4 (26,7%), CT – 8 (53,3%), TT – 3 (20,0%) (HWE: $\chi^2 = 0,08$, $p\text{-value} = 0,78$).

По результатам определения концентрации микро-РНК *miR-34a* не получено статистически значимых различий у пациентов с различными генотипами по полиморфному маркеру $-806C>T$ (*rs12248560*) гена *CYP2C19* (табл. 4).

Таблица 4.

Результаты определения уровня концентрации *miR-34a* у пациентов с различными генотипами по полиморфному маркеру $-806C>T$ (*rs12248560*) гена *CYP2C19*

Показатель	CC	CT	TT	p-value
microRNA-34a	29,13 [23,28; 31,40]	29,45 [27,83; 34,62]	31,08 [30,69; 34,68]	0,431

Корреляционный анализ между показателем эффективности терапии тревожных расстройств у пациентов с алкогольной зависимостью, оцененной по разнице баллов по шкале НАМА до и после терапии, и показателем активности *CYP2C19*, оцененной по уровню концентрации *miR-34a*, показал отсутствие статистически значимой корреляции ($r_s = 0.285$, $p > 0.05$) (рис. 8). Корреляционный анализ между показателем безопасности терапии тревожных расстройств у пациентов с алкогольной зависимостью, оцененной по разнице баллов по шкале UKU до и после терапии, и показателем активности *CYP2C19*, оцененной по уровню концентрации *miR-34a*, также не показал статистически значимых значений ($r_s = -0.055$, $p > 0.05$) (рис. 8).

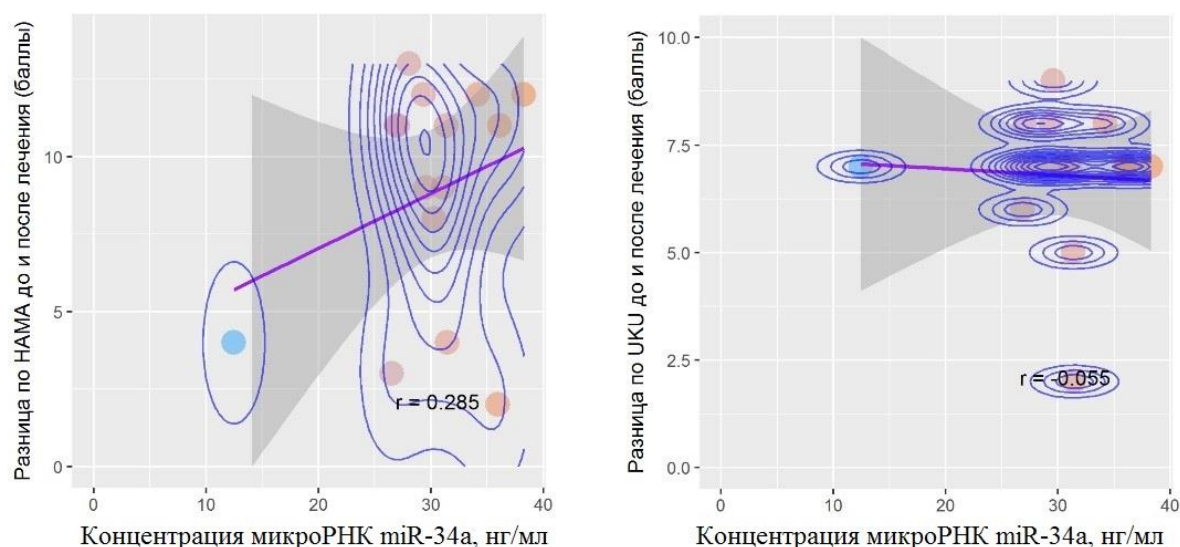


Рисунок 8. Результаты корреляционного анализа между показателями эффективности (слева) и безопасности терапии (справа) тревожных расстройств у пациентов с алкогольной зависимостью, и показателем уровня концентрации *miR-34a*

На следующем этапе оценивалась корреляция между показателем уровня равновесной концентрации бромдигидрохлорфенилбензодиаземина и показателем активности *CYP2C19*, оцененной по уровню равновесной концентрации *miR-34a*. Установлено отсутствие статистически значимой корреляционной связи значений ($r_s = -0.088$, $p > 0.05$) (рис. 9).

Корреляционный анализ между показателем концентрация/доза бромдигидрохлорфенилбензодиаземина и показателем активности CYP2C19, оцененной по уровню равновесной концентрации *miR-34a*, также показал отсутствие статистически значимой связи ($r_s = 0,207$, $p > 0.05$) (рис. 9).

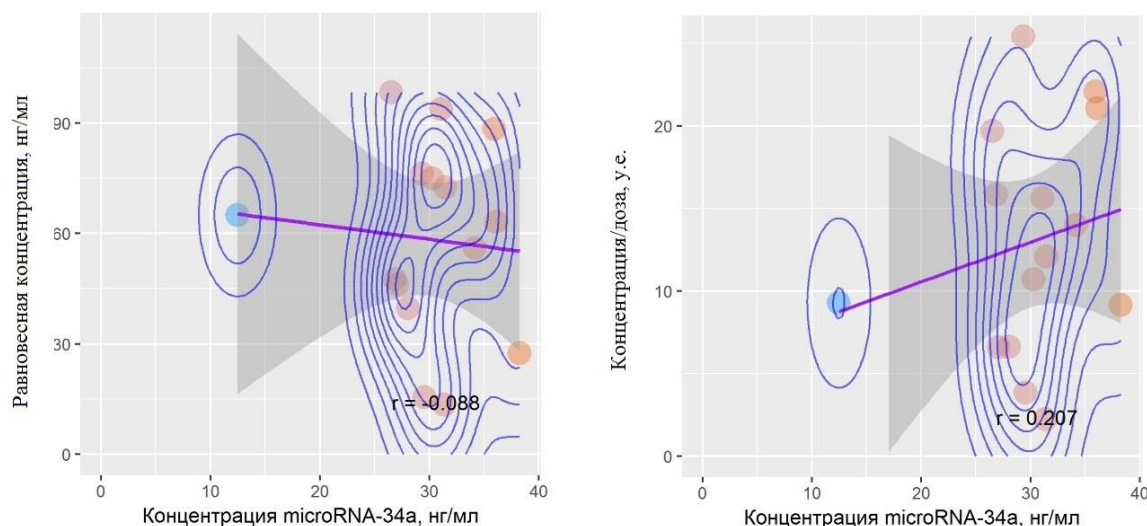


Рисунок 9. Результаты корреляционного анализа между уровнем равновесной концентрации и показателем концентрация/доза бромдигидрохлорфенилбензодиаземина и показателем уровня концентрации *miR-34a*

Таким образом, результаты исследования показали низкий уровень корреляции между концентрацией *miR-34a* с показателями фармакокинетики (равновесная концентрация и концентрация/доза) и клинической эффективностью и безопасностью, оцененных с помощью психометрических шкал и шкал оценки выраженности НЛР, что, вероятно, может быть связано с низкой прогностической ценностью данного маркера для определения индивидуального ответа пациентов на терапию бромдигидрохлорфенилбензодиазепином. С другой стороны, вероятно, уровень экспрессии CYP2C19, показатель которого оценивался с помощью *mir-34a*, не всегда коррелирует с активностью CYP2C19, так как ген с повышенной экспрессией может иметь полиморфизмы, снижающие активность изоферментов, что будет приводить к отсутствию повышения активности CYP2C19, даже в условиях повышенной экспрессии. Необходимы дальнейшие исследования с большим объемом выборки.

Данные, полученные по результатам исследования влияния фармакогеномных, фармакометаболических и фармакотранскриптомных биомаркеров на эффективность и безопасность психофармакотерапии АР у пациентов с АЗ систематизированы и представлены в виде алгоритмов оптимизации терапии на основе данных омиксных биомаркеров с целью снижения риска развития НЛР и ФР (таблица 5).

Рекомендации по персонализации фармакотерапии АР у пациентов с АЗ с учетом омиксных биомаркеров

Лекарство	Биомаркер	Результат	Рекомендация*
Феназепам	Носит-во аллеля А CYP2C19*2 681G>A, ↓ акт-ть CYP3A	Риск НЛР типа А ↑	Доза ↓
	Носит-во аллеля Т CYP2C19*17 -806C>T, аллеля А CYP3A5*3 6986A>G, ↑ акт-ть CYP3A	Эффективность ↓	Доза ↑
Флувоксамин и миртазапин	Носит-во аллеля А CYP2D6*4 1846G>A, ↓ акт-ть CYP2D6	Риск НЛР типа А ↑	Доза ↓
	Акт-ть CYP2D6 ↑	Эффективность ↓	Доза ↑
Карбамазепин	Носит-во аллеля Т ABCB1*6 3435C>T, ↓ акт-ть CYP3A	Риск НЛР типа А ↑	Доза ↓
	Носит-во аллеля А CYP3A5*3 6986A>G, ↑ акт-ть CYP3A	Эффективность ↓	Доза ↑

*При гомозиготном носительстве указанных аллелей или выраженном отклонении кодируемых изоферментов, рекомендуется сменить терапию на лекарство, в метаболизме которого принимает участие другой изофермент.

Разработка и внедрение в клиническую практику системы поддержки принятия решений, основанной на фармакогеномных биомаркерах, с целью повышения эффективности и безопасности терапии аффективных расстройств у пациентов с алкогольной зависимостью

В данной части диссертационного исследования принимали участие 118 пациентов мужского пола (средний возраст — $35,95 \pm 8,92$ лет) с аффективными расстройствами. Из них: 48 пациентов начинали получать либо флувоксамин, либо миртазапин, либо карбамазепин в дозе, соответствующей рекомендациям, которые давались врачу по результатам фармакогенетического тестирования (основная группа). Для интерпретации результатов фармакогенетического тестирования была разработана система поддержки принятия решений (СППР) - компьютерная автоматизированная система, целью которой является автоматизация формирования рекомендаций для оптимизации режима дозирования фармакотерапии с целью повышения ее эффективности и безопасности. В основе СППР лежат алгоритмы, разработанные на основании результатов ранее проведенных в рамках настоящей диссертационной работы исследованиях (табл. 6). Входными данными для СППР являются данные генотипирования

пациента. Выходными данными – рекомендации по оптимизации режима дозирования фармакотерапии с целью повышения ее эффективности и безопасности. Компьютерная система была выложена в свободный доступ по адресу www.pgx2.com. Остальные 70 пациентов составили группу сравнения. Способ рандомизации - метод случайных чисел, сгенерированных в программе Microsoft Excel 2016 (Microsoft Corp., USA).

Пациенты с целью терапии депрессивной симптоматики в период с 5 по 21-й день лечения (после купирования абстинентного расстройства) в стационаре получали либо флувоксамин (Феварин®) в таблетированной форме в дозе 100 [50; 150] мг/сут, либо мirtазапин (Каликста®) в таблетированной форме в дозе 30 [15; 45] мг/сут. С целью достижения нормотического эффекта некоторые пациенты как основной, так и группы сравнения, получали карбамазепин в таблетированной форме в дозе 200 [100; 200] мг/сут. В структуре депрессивных расстройств исследуемых пациентов преобладали нетипичные для эндогенной депрессии клинические проявления: отсутствие суточных колебаний настроения, заторможенности; отмечалось преобладание дисфории, тревоги, экстрапунитивных тенденций.

Интерпретацию результатов фармакогенетического тестирования осуществляли с помощью свободно распространяемого (freeware) программного обеспечения (ПО) PGX2, доступного по адресу (www.pgx2.com). Практическая значимость заключается в том, что ПО позволяет мгновенно формировать отчет по результатам фармакогенетического тестирования с рекомендациями, понятными для врача-специалиста. В качестве входных данных используются данные по результатам фармакогенетического тестирования. Алгоритмы формирования рекомендаций основаны на сформированных нами рекомендациях (табл. 6). В частности, пациентам, являвшимся носителями гомозиготного мутантного генотипа (AA) по полиморфному маркеру 1846G>A гена CYP2D6, давалась рекомендация по снижению стартовой дозы флувоксамина на 25-50% от той, которую планировал назначить лечащий врач в соответствии с клинической картиной заболевания у пациента (табл. 6).

Таблица 6.

Результаты генотипирования пациентов основной группы.

Аллельный вариант	Полиморфизм	rs	"Дикий" тип (AA)	Гетерозиготы (AB)	Мутантные гомозиготы (BB)	Hardy-Wainberg Equilibrium	
						Chi2	p*
CYP2D6*4	1846G>A	rs3892097	40 (83,33%)	8 (16,67%)	0 (0,00%)	0,4	0,53
CYP2C19*2	681G>A	rs4244285	43 (89,58%)	5 (10,42%)	0 (0,00%)	0,14	0,7

CYP2C19*3	636G>A	rs4986893	46 (95,83%)	2 (4,17%)	0 (0,00%)	0,02	0,88
CYP2C19*17	-806C>T	rs12248560	25 (52,08%)	20 (41,67%)	3 (6,25%)	0,14	0,7
CYP3A5*3	6986A>G	rs77646	0 (0,00%)	3 (6,25%)	45 (93,75%)	0,05	0,82
ABCB1*6	3435C>T	rs1045642	24 (50,00%)	20 (41,67%)	4 (8,33%)	0,01	0,95

На рисунке 10 представлено графическое отображение изменения количества баллов по шкале депрессии Гамильтона HAM-D у пациентов основной группы и группы сравнения. Как видно, на момент начала исследования сравниваемые группы были сопоставимы по изучаемому показателю (Основная: 22,0 [21,0; 24,0] vs Группа сравнения: 23,0 [21,0; 26,0], $p > 0,05$). К 9-му дню исследования количество баллов по шкале HAM-D статистически значимо различалось в сравниваемых группах (Основная: 14,5 [14,0; 15,0] vs Группа сравнения: 20,0 [18,0; 21,0], $p < 0,001$). Различие сохранялось и на 16-й день (Основная: 4,0 [3,0; 5,0] vs Группа сравнения: 14,0 [13,0; 14,0], $p < 0,001$). Изменение количества баллов по шкале выраженности нежелательных реакций UKU у пациентов основной группы и группы сравнения представлено на рисунке 10. На момент начала исследования сравниваемые группы были сопоставимы по изучаемому показателю (Основная: 1,0 [1,0; 1,0] vs Группа сравнения: 1,0 [1,0; 1,0], $p > 0,05$). К 9-му дню исследования количество баллов по шкале UKU статистически значимо различалось в сравниваемых группах (Основная: 4,0 [4,0; 5,0] vs Группа сравнения: 5,0 [5,0; 6,0], $p < 0,001$). Различие сохранялось и на 16-й день (Основная: 3,0 [0,0; 4,2] vs Группа сравнения: 9,0 [7,0; 11,0], $p < 0,001$).

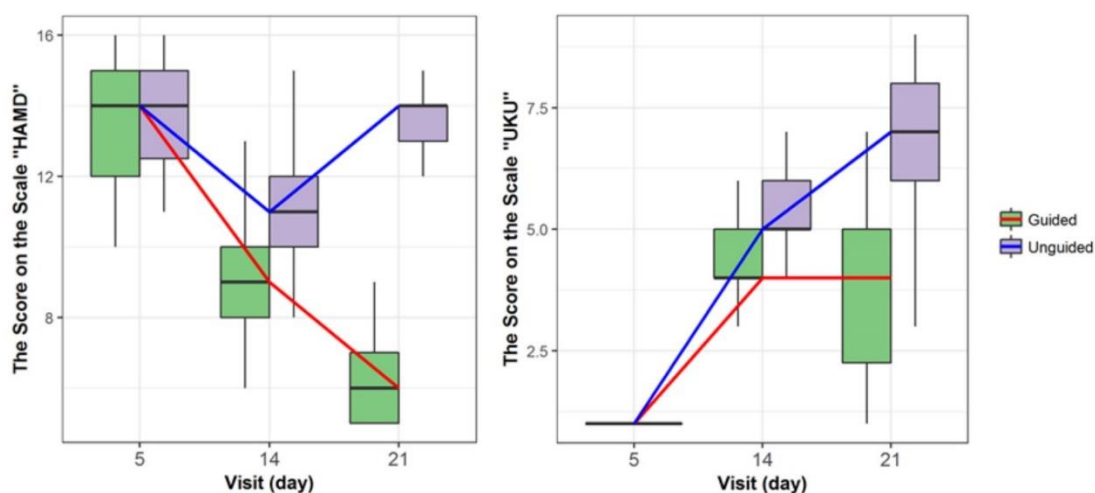


Рисунок 10. Изменение количества баллов по выраженности НЛР UKU у пациентов с разными генотипами (данные представлены в виде Me и IQR)

Таким образом, в ходе исследования показано, что использование алгоритмов персонализации лечения, основанное на результатах фармакогенетического тестирования,

позволяет оказывать положительное влияние на показатели эффективности и безопасности терапии АР у пациентов с АЗ, снижая риск развития НЛР и ФР.

Оценка влияния фармакогенетических биомаркеров на эффективность и безопасность терапии аффективных расстройств бромдигидрохлорфенилбензодиаземина у пациентов с алкогольной зависимостью на этапе лечения синдрома отмены

По результатам генотипирования CYP3A5 по полиморфному маркеру 6986A>G (rs776746) у 195 испытуемых, были получены следующие данные: пациентов с генотипом AG – 161 (17,44%), GG – 34 (82,56%), AA – 0 (HWE: $\chi^2 = 1,77$, $p = 0,18$).

К первому дню исследования баллы по шкале CIWA-Ar в группах были сопоставимы: (AG) 23,0 [22,0; 24,0], (GG) 23,0 [23,0; 24,0], $p = 0,114$. К 3-му дню исследования выраженность синдрома отмены, оцененная по шкале CIWA-Ar, статистически значимо отличалась у пациентов с разными генотипами: (AG) 16,0 [15,0; 17,0], (GG) 14,0 [13,8; 15,2], $p < 0,001$. В последний 5-ый день исследования, различия сохранялись и были статистически значимы: (AG) 5,0 [4,0; 6,0], (GG) 1,5 [1,0; 2,2], $p < 0,001$. Разница баллов по шкале выраженности НЛР (UKU) разница на 5-й день была статистически значимой: (AG) 6,0 [6,0; 7,0], (GG) 9,5 [9,0; 10,0], $p < 0,001$.

Оценка показателя концентрация/доза показала наличие статистически значимой разницы в значениях данного показателя у пациентов с разными генотипами: AG = 1,093 [0,665; 1,662], GG = 1,758 [1,005; 2,734], $p = 0,042$.

По результатам генотипирования CYP2C19 по полиморфному маркеру 681G>A (rs4244285) у 195 пациентов с синдромом отмены алкоголя были получены следующие данные: количество носителей генотипа GG - 86 (44,1%); носителей генотипа GA - 88 (45,1%); носителей генотипа AA составило - 21 (10,8%). Распределение генотипов соответствовало закону Харди-Вайнберга для европейской популяции (результат теста $Chi^2 = 0,05$, $p\text{-value} = 0,83$).

К 1-му дню исследования изучаемые выборки не имели статистически значимых различий по шкале CIWA-Ar: (GG) 22,0 [19,0; 24,0], (GA) 22,0 [21,0; 23,0] и (AA) 22,0 [20,0; 25,0], $p > 0,999$. Разница отсутствовала и на 5-й день исследования: (GG) 2,0 [1,0; 3,0], (GA) 3,0 [1,0; 5,0] и (AA) 5,0 [2,0; 7,0], $p > 0,999$. По другим психометрическим шкалам и по шкале UKU имела место аналогичная динамика в изменении баллов, что по шкале CIWA-Ar.

Результаты терапевтического лекарственного мониторинга бромдигидрохлорфенилбензодиаземина продемонстрировали отсутствие статистически значимой разницы в значениях показателя концентрация/доза: (GG) 0,860 [0,638; 1,230], (GA) 1,061 [0,696; 1,518] и (AA) 0,776 [0,619; 1,293], $p = 0,173$.

По результатам генотипирования CYP2C19 по полиморфному маркеру -806C>T (rs12248560) у 195 пациентов с синдромом отмены алкоголя получены следующие данные:

количество носителей генотипа СС - 96 (49,2%); носителей генотипа СТ - 81 (41,5%); носителей генотипа ТТ - 18 (9,2%). Распределение генотипов соответствовало закону Харди-Вайнберга для европейской популяции (результат теста $\chi^2 = 0,02$, $p\text{-value} = 0,88$).

К 1-му дню исследования изучаемые выборки не имели статистически значимых различий по изучаемому показателю (баллы по шкале CIWA-Ar): (CC) 22,5 [19,0; 25,0], (СТ) 22,0 [21,0; 24,0] и (ТТ) 22,0 [21,0; 24,0], $p > 0,999$. В последний 5-ый день исследования, также как и на 1-м визите, статистической разницы получено не было: (CC) 3,0 [2,0; 3,0], (СТ) 3,0 [2,0; 6,0] и (ТТ) 2,0 [2,0; 5,0], $p > 0,999$. По другим психометрическим шкалам и шкале UKU была получена аналогичная динамика в изменении баллов, что по шкале CIWA-Ar. Терапевтический лекарственный мониторинг также показал отсутствие статистически значимой разницы в значениях показателя концентрация/доза: (CC) 0,823 [0,631; 1,400], (СТ) 0,804 [0,613; 1,232] и (ТТ) 0,893 [0,603; 1,504], $p = 0,836$.

По результатам данного исследования продемонстрировано отсутствие статистически значимой разницы в значениях показателя отношения уровня равновесной концентрации к дозе бромдигидрохлорфенилбензодиаземина у пациентов с разными генотипами по полиморфному маркеру -806C>T гена CYP2C19 (rs12248560): у носителей аллеля С значение показателя было ниже, чем у носителей аллеля Т, но статистической разницы получено не было ($p = 0,836$). Таким образом, вероятно, можно говорить о том, что носительство аллеля Т не оказывает влияния на скорость биотрансформации и элиминации бромдигидрохлорфенилбензодиаземина, что, в свою очередь, не приводит к повышению риска развития нежелательных лекарственных реакций или фармакорезистентности.

Изучение взаимосвязи активности изоферментов цитохрома P450 с эффективностью и безопасностью терапии аффективных расстройств и уровнем равновесной концентрации бромдигидрохлорфенилбензодиаземина у пациентов с алкогольной зависимостью на этапе лечения синдрома отмены

При помощи корреляционного анализа по методу Спирмена была оценена разница между показателями концентрации бромдигидрохлорфенилбензодиаземина в плазме крови и данными метаболического отношения 6-бета-гидрооксикортизола к кортизолу. Расчет показал наличие статистически значимой обратной корреляции ($r_s = -0,34$, $p < 0,05$) (рисунок 11).

Корреляционная связь между значениями показателей фармакокинетического исследования (отношения концентрации к дозе бромдигидрохлорфенилбензодиаземина в плазме крови), преобразованного в условных единицах и результатами фенотипирования также оказалась статистически значимой ($r_s = 0,301$, $p < 0,05$) (рисунок 11).

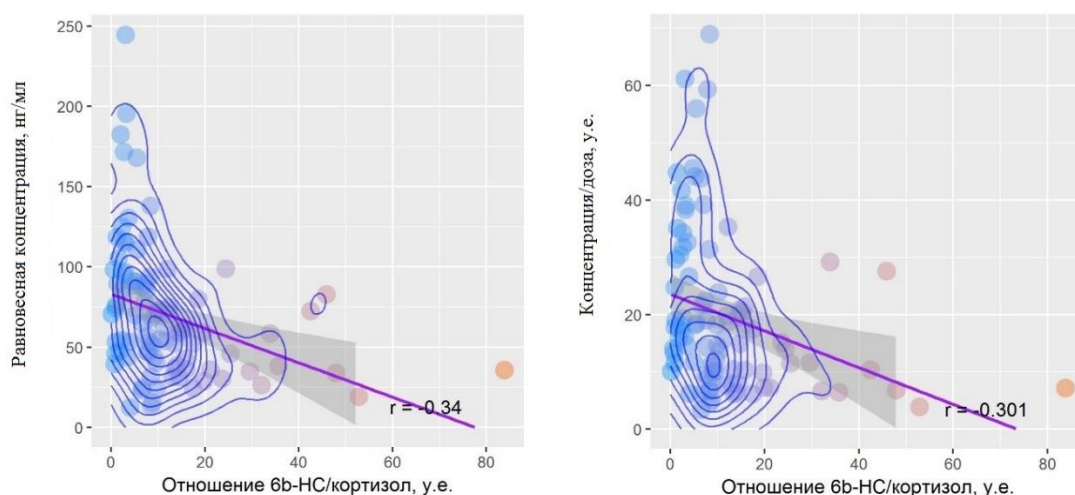


Рисунок 11. Связь активности изоферментов CYP3A4/5, оцененная с помощью метаболического отношения кортизол/6-бета-гидроксикортизол к показателям равновесной концентрации бромдигидрохлорфенилбензодиазеина в плазме крови и показателем концентрации/доза

Таким образом, доказана статистически значимая разница в значениях показателя уровня равновесной концентрации бромдигидрохлорфенилбензодиазеина у пациентов с разными генотипами по полиморфному маркеру 6986A>G гена CYP3A5: у пациентов, являющихся носителями генотипа AG значение показателя уровня равновесной концентрации ниже, чем у пациентов с генотипом GG. Установлено, что это связано с тем, что носительство генотипа GG приводит к замедлению скорости биотрансформации и элиминации бромдигидрохлорфенилбензодиазеина, что, в свою очередь, ведет к накоплению его в плазме крови. Это может приводить к возрастанию риска развития нежелательных лекарственных реакций и фармакорезистентности.

По результатам фенотипирования CYP2D6 получены следующие значения показателей метаболического отношения 6-гидрокси-1,2,3,4,-тетрагидро-β-карболин/ пинолин у пациентов с разными генотипами по полиморфному маркеру 1846G>A (rs3892097): (AG) 2,06 [1,26; 3,43], (GG) 2,69 [1,57; 4,27], $p = 0,072$. Отсутствуют статистически значимые корреляции ($r = -0,087$, $p > 0,05$) между показателем изменения количества баллов по шкале CIWA-Ar и активностью CYP2D6, оцененной с помощью метаболического отношения 6-гидрокси-1,2,3,4,-тетрагидро-β-карболин / пинолин. Таким же образом для показателя безопасности, оцененного по шкале UKU, не было получено статистически значимой корреляции между показателем безопасности и показателем активности метаболического отношения 6-гидрокси-1,2,3,4,-тетрагидро-β-карболин/ пинолин ($r = -0,142$, $p > 0,05$).

Корреляционный анализ не показал наличия статистической значимой связи между показателем активности CYP2D6 и равновесной концентрации

бромдигидрохлорфенилбензодиаземина ($r = -0,072$, $p > 0,05$), а также показателями активности CYP2D6 и концентрация/доза лекарства ($r = -0,086$, $p > 0,05$).

Таким образом, отсутствие статистически значимой связи между показателями концентрация/доза бромдигидрохлорфенилбензодиаземина и активностью CYP2D6 свидетельствует об отсутствии влияния активности данного изофермента на скорость биотрансформации и элиминации бромдигидрохлорфенилбензодиаземина. При назначении феназепама его активность можно не учитывать, так как она не влияет на эффективность и безопасность терапии.

Разработка персонализированного подхода к назначению терапии аффективных расстройств у пациентов с алкогольной зависимостью на этапе лечения синдрома отмены и имплементация его в клинику с помощью фармакогенетической системы поддержки принятия решений

В исследовании по имплементации «Системы поддержки принятия решений» для оптимизации режима дозирования лекарств у пациентов с синдромом отмены алкоголя принял участие 51 пациент мужского пола (средний возраст — $34,64 \pm 9,16$ лет) с алкогольной зависимостью (F10.2). Все пациенты идентифицировали себя русскими по национальности. Метод идентификации национальности пациента является научно-обоснованным и используется в настоящее время в популяционных исследованиях [Hua T, 2005]. Из них: 21 пациент получал лечение бромдигидрохлорфенилбензодиазепином (торговое название - "Фензитат", таблетки по 1 мг, производитель: ОАО "Татхимфармпрепарат", Казань, Россия) в дозе, соответствующей рекомендациям, которую врач назначал по результатам фармакогенетического тестирования с помощью специального программного обеспечения www.pgx2.com (основная группа). Остальные 30 пациентов составили группу сравнения – им терапия назначалась без использования результатов фармакогенетического тестирования. Бромдигидрохлорфенилбензодиазепин назначался с использованием симптом-регулируемого протокола [Mayo-Smith MF, 1997]. Доза бензодиаземина подбиралась согласно регулярной оценке состояния пациента при помощи специальной шкалы оценки тяжести COA - CIWA-Ar [Sullivan J.T., 1989]. В исследовании использован симптом-регулируемый протокол назначения бензодиаземина (введение бензодиазепинов пациенту осуществляется согласно регулярной оценке его состояния при помощи стандартизированной шкалы, чаще всего - CIWA-Ar (при значении более 8 баллов)), так как исследуемые пациенты имели COA легкой или умеренной степени тяжести, а круглосуточное наблюдение в стационаре позволяло осуществлять оценку их состояния с помощью шкалы CIW-Ar [Sachdeva A., 2015].

Включение пациентов в исследование происходило в первые 24 часа после госпитализации. Динамическое наблюдение за участниками исследования продолжалось 5 суток,

согласно общепринятым клиническим рекомендациям и стандартам оказания медицинской помощи по купированию СОА. В лечение помимо дезинтоксикационной и витаминотерапии обязательно входил бромдигидрохлорфенилбензодиазепин.

Распределение генотипов по всем полиморфным маркерам подчинялось закону Харди-Вайнберга (ХВ) (табл. 7).

Таблица 7.

Результаты генотипирования пациентов основной группы и группы сравнения.

	Аллельный вариант	Полиморфизм	rs	AA	AB	BB	Сравнение с распределением ХВ	
							χ^2	p
Основная (N = 21)	CYP2D6*4	1846G>A	rs3892097	17 (81,0%)	4 (19,0%)	0 (0,0%)	0,23	0,62
	CYP2C19*2	681G>A	rs4244285	18 (85,7%)	3 (14,3%)	0 (0,0%)	0,12	0,72
	CYP2C19*3	636G>A	rs4986893	20 (95,2%)	1 (4,8%)	0 (0,0%)	0,01	0,91
	CYP2C19*17	-806C>T	rs1224856 0	11 (52,4%)	9 (42,9%)	1 (4,8%)	0,25	0,61
	CYP3A5*3	6986A>G	rs776746	0 (0,0%)	3 (14,3%)	18 (85,7%)	0,12	0,72
	ABCB1*6	3435C>T	rs1045642	11 (52,4%)	9 (42,9%)	1 (4,8%)	0,25	0,61
Группа сравнения (N=30)	CYP2D6*4	1846G>A	rs3892097	23 (76,7%)	7 (23,3%)	0 (0,0%)	0,52	0,47
	CYP2C19*2	681G>A	rs4244285	25 (83,3%)	5 (16,7%)	0 (0,0%)	0,25	0,62
	CYP2C19*3	636G>A	rs4986893	28 (93,3%)	2 (6,7%)	0 (0,0%)	0,03	0,85
	CYP2C19*17	-806C>T	rs1224856 0	16 (53,3%)	12 (40%)	2 (6,7%)	0,01	0,9
	CYP3A5*3	6986A>G	rs776746	0 (0,0%)	5 (16,7%)	25 (83,3%)	0,25	0,62
	ABCB1*6	3435C>T	rs1045642	17 (56,7%)	12 (40%)	1 (3,3%)	0,42	0,52

На рисунке 12 представлено графическое отображение изменения количества баллов по шкале оценки тяжести синдрома отмены алкоголя CIWA-Ar у пациентов основной группы и группы сравнения. Как видно, на момент начала исследования сравниваемые группы были сопоставимы по изучаемому показателю (Основная: 22,0 [19,2; 26,0] vs Группа сравнения: 21,0 [21,0; 23,0], $p > 0,05$). К 3-му дню исследования количество баллов по шкале оценки тяжести синдрома отмены алкоголя CIWA-Ar статистически значимо различалось в сравниваемых группах (Основная: 13,5 [11,2; 16,0] vs Группа сравнения: 18,0 [17,0; 22,0], $p < 0,001$). Различие сохранялось и на 5-й день (Основная: 6,5 [4,2; 8,0] vs Группа сравнения: 15,0 [14,0; 16,0], $p < 0,001$). На момент начала исследования сравниваемые группы были сопоставимы по количеству баллов по шкале выраженности нежелательных реакций UKU (Основная: 1,0 [1,0; 1,0] vs Группа сравнения: 1,0 [1,0; 1,0], $p > 0,05$). К 3-му дню исследования количество баллов по шкале UKU статистически значимо различалось в сравниваемых группах (Основная: 6,0 [5,0; 7,0] vs Группа сравнения: 7,0 [6,0; 8,0], $p = 0,030$). Различие сохранялось и на 5-й день (Основная: 5,5 [3,0; 9,0] vs Группа сравнения: 14,0 [12,0; 19,0], $p < 0,001$).

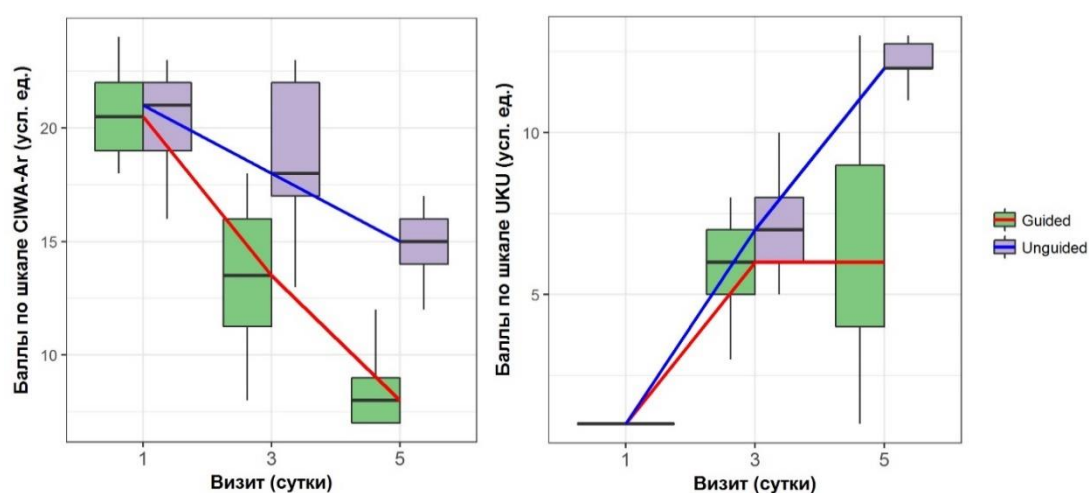


Рисунок 12. Изменение количества баллов по выраженности НЛР UKU у пациентов с основной группы (Guided) и группы сравнения (Unguided)

Доказано, что пациенты основной группы и группы сравнения имели разные баллы по психометрическим шкалам и шкале оценки выраженности НЛР на 3 и 5 день терапии. Установлено, что пациенты основной группы, получавшие бромдигидрохлорфенилбензодиазепин в течение 5 дней, имели более низкие баллы по шкале HADS, что ассоциируется с более низким уровнем выраженности тревожно-депрессивной симптоматики у данных пациентов, в сравнении с пациентами из группы сравнения. На 5 день данные различия нарастали. Ввиду того что тревога является одним из компонентов СОА, возможно предположить, что использование алгоритмов персонализации лечения, основанных

на результатах фармакогенетического тестирования, позволит оказывать положительное влияние на показатели эффективности терапии у пациентов с синдромом отмены алкоголя.

Аналогично ситуация обстоит с показателем профиля безопасности: данные по шкале UKU имели статистически значимые различия как на 3-й, так и на 5-й день терапии СОА, что возможно интерпретировать как наличие положительного влияния на показатели безопасности бромдигидрохлорфенилбензодиаземина при использовании алгоритмов персонализации ЛС.

ВЫВОДЫ

1. Эффективность терапии аффективных расстройств у пациентов с алкогольной зависимостью зависит от полиморфизма генов *CYP2C19* (баллы по шкале HADS у пациентов, получавших бромдигидрохлорфенилбензодиазепин, по полиморфизму $-806C>T$: (CC) 6,00 [5,00; 7,00], (CT) 17,50 [16,25; 19,75], (TT) 22,50 [20,00; 24,00], $p < 0,01$), *CYP2D6* (баллы по шкале HAMD у пациентов, получавших флувоксамин, по полиморфному маркеру $1846G>A$: (GG) 5,0 [3,0; 6,0], (GA) 1,5 [1,0; 3,0], $p < 0,001$), *CYP3A5* (баллы по шкале НАМА у пациентов, получавших бромдигидрохлорфенилбензодиазепин, по полиморфному маркеру $6986A>G$: (GG) 3,0 [1,0; 4,0], (GA) 5,0 [4,0; 6,0], $p < 0,001$) и *ABCB1* (баллы по шкале HAMD у пациентов, получавших карбамазепин, по полиморфному маркеру $3435C>T$: 16-й день: (CC) 4,00 [4,00; 5,00], (CT) 5,00 [4,00; 5,00], (TT) 7,00 [6,75; 8,00], $p < 0,001$).

2. Безопасность терапии флувоксамином аффективных расстройств у пациентов с алкогольной зависимостью зависит от полиморфизма $1846G>A$ гена *CYP2D6*4* (баллы по шкале UKU на 16-й день терапии: (GA) 9,0 [9,0; 10,0], (GG) 6,0 [6,0; 7,0], $p < 0,001$), миртазапином – от полиморфизма $1846G>A$ гена *CYP2D6*4* (баллы по шкале UKU на 16-й день: (GA) 8,5 [8,0; 10,0], (GG) 6,0 [6,0; 7,0], $p < 0,001$), карбамазепином - *CYP3A5*3* ($6986A>G$) (баллы по шкале UKU на 16-й день терапии: (GG) 4,0 [4,0; 5,0], (AG) 3,0 [3,0; 3,0], $p < 0,001$) и *ABCB1*6* ($3435C>T$) (баллы по шкале UKU на 16-й день терапии: (CC) 3,50 [3,00; 4,75], (CT) 4,00 [4,00; 5,00], (TT) 6,50 [6,00; 7,00], $p < 0,001$).

3. Активность *CYP2D6*, оцененная по метаболическому отношению эндогенного субстрата пинолина и 6-гидрокси-1,2,3,4-тетрагидро- β -карболина в моче, влияет на эффективность терапии депрессивных расстройств у пациентов с алкогольной зависимостью флувоксамином ($r_s = -0,467$, $p < 0,05$), но не на безопасность ($r_s = 0,173$, $p > 0,05$), поэтому пациентам с высокой активностью *CYP2D6* необходимо назначать более высокие дозы флувоксамина или назначать лекарства, не метаболизирующиеся *CYP2D6*.

4. Активность CYPD6, оцененная по метаболическом отношению эндогенного субстрата пинолина и 6-гидрокси-1,2,3,4-тетрагидро- β -карболина в моче, влияет как на эффективность терапии депрессивных расстройств у пациентов с алкогольной зависимостью миртазапином ($r_s = -0,278$, $p < 0,05$), так и на ее безопасность ($r_s = 0,274$, $p < 0,05$), поэтому пациентам с высокой активностью CYP2D6 необходимо назначать меньшие дозы миртазапина, а пациентам с низкой активностью – повышенные, или назначать лекарства, не метаболизирующиеся CYP2D6.

5. Эффективность терапии бромдигидрохлорфенилбензодиазепином тревожных расстройств у пациентов с алкогольной зависимостью зависят от активности CYP3A, оцененной по метаболическому отношению концентраций эндогенного субстрата кортизола и 6- β -гидрокортизола в моче ($r_s = -0,399$, $p < 0,05$), но не безопасность ($r_s = 0,04$, $p > 0,05$), поэтому пациентам с высокой активностью CYP3A необходимо назначать повышенные дозы бромдигидрохлорфенилбензодиазепа или назначать лекарства, не метаболизирующиеся CYP3A.

6. Активность CYP3A, оцененная по метаболическому отношению концентраций эндогенного субстрата кортизола и 6- β -гидрокортизола в моче влияет как на эффективность терапии карбамазепином аффективных расстройств у пациентов с алкогольной зависимостью ($r_s = -0,31$, $p < 0,05$), так и на его безопасность ($r_s = -0,464$, $p < 0,05$), поэтому пациентам с высокой активностью CYP3A необходимо назначать меньшие дозы карбамазепа а пациентам с низкой активностью – повышенные, или назначать лекарства, не метаболизирующиеся CYP3A.

7. Отсутствует связь между уровнем экспрессии CYP2C19, оцененной по уровню плазменной концентрации микро-РНК *miR-34a*, и эффективностью терапии тревожных расстройств у пациентов с алкогольной зависимостью бромдигидрохлорфенилбензодиазепином ($r_s = 0,13$, $p > 0,05$), а также безопасностью терапии ($r_s = -0,32$, $p > 0,05$).

8. Использование системы поддержки принятия решений, основанной на фармакогеномных биомаркерах, позволяет повысить как эффективность терапии аффективных расстройств пациентов с алкогольной зависимостью (баллы по шкале HAMD на 16-й день терапии в основной группе - 4,0 [3,0; 5,0] и группе сравнения - 14,0 [13,0; 14,0], $p < 0,001$), так и безопасность (баллы по шкале UKU на 16-й день терапии в основной группе - 3,0 [0,0; 4,2] и группе сравнения - 9,0 [7,0; 11,0], $p < 0,001$).

9. Полиморфизм гена CYP3A5 6986A>G (rs776746) оказывает влияние как на эффективность и безопасность терапии бромдигидрохлорфенилбензодиазепином аффективных расстройств у пациентов с алкогольной зависимостью на этапе терапии синдрома отмены алкоголя (баллы по шкале CIWA-Ar на 5-й день терапии (AG) 5,0 [4,0; 6,0], (GG) 1,5 [1,0; 2,2], $p < 0,001$, баллы по шкале UKU на 5-й день терапии (AG) 6,0 [6,0; 7,0], (GG) 9,5 [9,0; 10,0], $p < 0,001$).

10. Показатель концентрация/доза также отличается у пациентов с разными генотипами: (AG) 1,093 [0,665; 1,662], (GG) 1,758 [1,005; 2,734], $p = 0,042$, что подтверждает влияние CYP3A5 6986A>G на скорость элиминации бромдигидрохлорфенилбензодиазепина. Таким образом, пациентам с генотипом GG необходимо назначать более низкие дозы бромдигидрохлорфенилбензодиазепина с целью снижения риска развития НЛР.

11. Эффективность терапии бромдигидрохлорфенилбензодиазепином аффективных расстройств у пациентов с алкогольной зависимостью на этапе терапии синдрома отмены алкоголя зависит от активности CYP3A, оцененной по метаболическому отношению эндогенного субстрата кортизола и 6-β-гидрокортизола в моче ($r_s = -0,426$, $p < 0,05$), но не безопасность ($r_s = -0,213$, $p > 0,05$), поэтому пациентам с высокой активностью CYP3A необходимо назначать повышенные дозы бромдигидрохлорфенилбензодиазепина или назначать лекарства, не метаболизирующиеся CYP3A.

12. Эффективность и безопасность терапии аффективных расстройств у пациентов с алкогольной зависимостью на этапе терапии синдрома отмены алкоголя при назначении фармакотерапии с использованием фармакогенетической системы поддержки принятия решений улучшается (баллы по шкале CIWA-Ar на 5-й день терапии в основной группе - 6,5 [4,2; 8,0] и группе сравнения - 15,0 [14,0; 16,0], $p < 0,001$; баллы по шкале UKU на 5-й день терапии в основной группе - 5,5 [3,0; 9,0] и группе сравнения - 14,0 [12,0; 19,0], $p < 0,001$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. С целью снижения риска развития НЛР типа А и ФР лекарственной терапии АР у пациентов с АЗ рекомендовано проведение фармакогенетического исследования с включением в генетическую панель генов *CYP2C19* (при назначении бромдигидрохлорфенилбензодиазепаина), *CYP2D6* (при назначении флувоксамина и миртазапина), *CYP3A5* (при назначении карбамазепина и бромдигидрохлорфенилбензодиазепаина).

2. Рекомендуется оценка активности *CYP3A* (с помощью кортизолового теста) при назначении бромдигидрохлорфенилбензодиазепаина и карбамазепина, а также *CYP2D6* (с помощью пинолинового теста) при назначении флувоксамина и миртазапина.

3. На основании фармакогенетического тестирования пациентам с высокой активностью *CYP2D6* необходимо назначать меньшие дозы флувоксамина и миртазапина или назначать лекарства, не метаболизирующиеся *CYP2D6*, пациентам с высокой активностью *CYP3A* необходимо назначать повышенные дозы бромдигидрохлорфенилбензодиазепаина и карбамазепина или назначать лекарства, не метаболизирующиеся *CYP3A*.

4. Пациентам с низкой активностью гликопротеина Р, кодируемого геном *ABCB1*, необходимо назначать меньшие дозы карбамазепина или назначать лекарства, в транспорте которых гликопротеин Р не принимает участие.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. **Застрожин М.С.** Связь профиля эффективности и безопасности бромдигидрохлорфенилбензодиазепаина с полиморфизмом *CYP2C19*17* у пациентов с тревожными расстройствами, коморбидными с алкогольной зависимостью / **М.С. Застрожин**, Л.И. Сейфуллаева, В.Р. Мустафина, Е.А. Гришина, В.Ю. Скрыбин, Т.Е. Галактионова, И.В. Барна, М.Н. Вдовина, В.А. Мацкевич, С.Р. Пахомов, Л.Д. Савченко, Е.А. Брюн, Д.А. Сычев // **Наркология.** – 2018 – Т. – 17. – № 1. – С. 30-40; 10 / 0,77 с. ИФ – 0,55.

2. **Застрожин М.С.** Возможности применения антидепрессантов для лечения коморбидных больных с депрессивными расстройствами, страдающих алкогольной зависимостью / **М.С. Застрожин**, Д.А. Сычев, Е.А. Гришина, В.В. Смирнов, Л.М. Савченко, С.Р. Пахомов, А.Д. Агузаров, Д.В. Доворов, М.В. Рыбцкая, Е.А. Брюн // **Наркология.** – 2017 – Т. – 16. – № 1. – С. 82-86; 4 / 0,4 с. ИФ – 0,55.

3. **Застрожин М.С.** Фармакогенетические аспекты профиля эффективности и безопасности антидепрессантов у пациентов, страдающих алкогольной зависимостью / **М.С. Застрожин**, Д.А. Сычев, А.В. Черников, Е.А. Гришина, В.В. Смирнов, Л.М. Савченко, А.С.

Романов, Т.Е. Галактионова, С.Д. Комаров, М.В. Рыбичкая, Е.А. Брюн // **Наркология.** – 2017 – Т. – 16. – № 1. – С. 74-81; 7 / 0,64 с. ИФ – 0,55.

4. **Застрожин М.С.** Фармакогенетический подход к назначению бензодиазепинов для лечения коморбидных больных с тревожными расстройствами, страдающих алкогольной зависимостью / **М.С. Застрожин**, Д.А. Сычев, Е.А. Гришина, Д.В. Дюжев, Л.М. Савченко, С.Р. Пахомов, Р.В. Власовских, А.В. Иванюк, М.Н. Вдовина, Е.А. Брюн // **Наркология.** – 2017 – Т. – 16. – № 1. – С. 81-90; 9 / 0,9 с. ИФ – 0,55.

5. Скрыбин В.Ю. Особенности фармакокинетики, фармакодинамики и фармакогенетики бензодиазепиновых транквилизаторов (обзор литературы) / В.Ю. Скрыбин, **М.С. Застрожин**, Е.А. Брюн, Д.А. Сычев // **Наркология.** – 2020 – Т. – 19. – № 1. – С. 37-44; 8 / 2 с. ИФ – 0,55.

6. **Застрожин М.С.** Система поддержки принятия решений персонализации режима дозирования психофармакотерапии у пациентов с аффективными расстройствами, основанная на фармакогеномных биомаркерах / **М.С. Застрожин**, А.С. Сорокин, В.А. Мацкевич, Т.В. Агibalова, Е.А. Гришина, К.Б. Мирзаев, Н.П. Денисенко, К.А. Рыжикова, Д.В. Иващенко, И.Н. Розочкин, Т.Е. Галактионова, И.В. Барна, В.Ю. Скрыбин, А.В. Орлова, А.Д. Агузаров, В.В. Шипицын, Л.М. Савченко, О.Ж. Бузик, Е.А. Брюн, Д.А. Сычев // **Наркология.** – 2018 – Т. – 17. – № 1. – С. 31-42; 11 / 0,55 с. ИФ – 0,55.

7. **Застрожин М.С.** Имплементация системы поддержки принятия решений персонализации режима дозирования бромдигидрохлорфенилбензодиазеина у пациентов с синдромом отмены алкоголя, основанной на фармакогенетических биомаркерах / **М.С. Застрожин**, А.С. Сорокин, Т.В. Агibalова, И.А. Бедина, Е.А. Гришина, А.П. Антоненко, И.Н. Розочкин, Т.Е. Галактионова, И.В. Барна, В.Ю. Скрыбин, А.В. Орлова, А.Д. Агузаров, Л.М. Савченко, Е.А. Брюн, Д.А. Сычев // **Медицинская генетика.** – 2019 – Т. – 18. – № 1. – С. 13-24; 11 / 0,73 с. ИФ – 0,298.

8. **Застрожин М.С.** Влияние активности CYP3A на эффективность и безопасность карбамазепина у пациентов с аффективными расстройствами, коморбидными с алкогольной зависимостью / **М.С. Застрожин**, А.С. Панов, Е.А. Гришина, В.В. Смирнов, К.А. Рыжикова, В.В. Шипицын, А.В. Иванов, В.Ю. Скрыбин, А.С. Сорокин, Л.Д. Савченко, Е.А. Брюн, Д.А. Сычев // **Наркология.** – 2019 – Т. – 18. – № 1. – С. 60-68; 8 / 0,67 с. ИФ – 0,55.

9. **Застрожин М.С.** Оценка влияния активности изоферментов подсемейства CYP3A на уровень равновесной концентрации бромдигидрохлорфенилбензодиазеина® у пациентов с тревожными расстройствами, коморбидными с алкогольной зависимостью / **М.С. Застрожин**, А.С. Панов, А.Е. Петухов, В.В. Смирнов, Е.П. Панкратенко, Е.А. Гришина, К.А. Рыжикова, А.С.

Сорокин, Л.Д. Савченко, Е.А. Брюн, Д.А. Сычев // **Наркология.** – 2019 – Т. – 18. – № 1. – С. 34-43; 9 / 0,82 с. ИФ – 0,55.

10. **Застрожин М.С.** Влияние полиморфизма гена ABCB1 на эффективность и безопасность бромдигидрохлорфенилбензодиаземина у пациентов с тревожными расстройствами, коморбидными с алкогольной зависимостью / **М.С. Застрожин**, Е.А. Гришина, В.Ю. Скрябин, Т.Е. Галактионова, И.В. Барна, А.П. Антоненко, М.Н. Вдовина, С.Р. Пахомов, Л.Д. Савченко, Е.А. Брюн, Д.А. Сычев // **Наркология.** – 2019 – Т. – 18. – № 1. – С. 39-50; 11 / 1 с. ИФ – 0,55.

11. **Застрожин М.С.** Влияние полиморфизма гена CYP2D6 на эффективность и безопасность флувоксамина у пациентов с алкогольной зависимостью / **М.С. Застрожин**, Е.А. Гришина, Д.Д. Марков, А.С. Сорокин, В.И. Коньков, О.А. Матис, Д.А. Кубарев, А.А. Козиатко, С.С. Мирошкин, Л.М. Савченко, Е.А. Брюн, Д.А. Сычев // **Вопросы наркологии.** – 2018 – Т. – 1. – № 1. – С. 87-104; 17 / 1,42 с. ИФ – 0,686.

12. **Застрожин М.С.** Влияние активности CYP3A на эффективность и безопасность бромдигидрохлорфенилбензодиаземина (бромдигидрохлорфенилбензодиазепин®) у пациентов с тревожными расстройствами, коморбидными с алкогольной зависимостью / **М.С. Застрожин**, А.П. Антоненко, А.С. Сорокин, Е.А. Гришина, К.А. Рыжикова, В.В. Шипицын, А.В. Иванов, В.Ю. Скрябин, Л.М. Савченко, С.Г. Копоров, Е.А. Брюн, Д.А. Сычев // **Наркология.** – 2018 – Т. – 17. – № 1. – С. 28-36; 8 / 0,67 с. ИФ – 0,55.

13. **Застрожин М.С.** Влияние активности CYP2D6 на эффективность и безопасность миртазапина у пациентов с депрессивными расстройствами, коморбидными с алкогольной зависимостью / **М.С. Застрожин**, А.П. Антоненко, Е.П. Панкратенко, В.В. Смирнов, Е.А. Гришина, К.А. Рыжикова, А.В. Иванов, И.А. Бедина, О.Ж. Бузик, В.В. Шипицын, С.Г. Копоров, Е.А. Брюн, Д.А. Сычев // **Наркология.** – 2018 – Т. – 17. – № 1. – С. 60-68; 8 / 0,62 с. ИФ – 0,55.

14. Патент РФ № 2717245, 19.03.2020 **Застрожин М.С.**, Сычев Д.А., Брюн Е.А., Гришина Е.А. Способ прогнозирования оценки эффективности терапии дапоксетином для лечения расстройств, сопровождающихся развитием депрессивной симптоматики // **Патент России** № 2717245, 19.03.2020.

15. **Застрожин М.С.** Влияние полиморфизма гена CYP3A5 на профиль эффективности и безопасности карбамазепина у пациентов с аффективными расстройствами, коморбидными с алкогольной зависимостью / **М.С. Застрожин**, Е.А. Гришина, А.С. Сорокин, Д.В. Дюжев, И.Н. Розочкин, М.О. Нечаев, О.А. Матис, Д.А. Кубарев, А.Д. Агузаров, Л.Д. Савченко, Е.А. Брюн, Д.А. Сычев // **Наркология.** – 2018 – Т. – 17. – № 1. – С. 36-44; 8 / 0,67 с. ИФ – 0,55.

16. **Zastrozhin M.S.** Effects of plasma concentration of micro-RNA Mir-27b and CYP3A4*22 on equilibrium concentration of alprazolam in patients with anxiety disorders comorbid

with alcohol use disorder / **M.S. Zastrozhin**, V.Y. Skryabin, V.V. Smirnov, A.E. Petukhov, E.P. Pankratenko, A.K. Zastrozhina, E.A. Grishina, K.A. Ryzhikova, I.V. Bure, P.A. Golovinskii, S.G. Korporov, E.A. Bryun, D.A. Sychev // **Gene**. – 2020 – Vol. – 739. – № 1. – Pp. 144513; 17 / 1,31 с. ИФ – 2,708. (Scopus)

17. **Застрожин М.С.** Влияние полиморфизма гена ABCB1 на профиль эффективности и безопасности карбамазепина у пациентов с аффективными расстройствами, коморбидными с алкогольной зависимостью / **М.С. Застрожин**, В.Р. Мустафина, Л.И. Сейфуллаева, Е.А. Гришина, А.С. Сорокин, Д.В. Дюжев, И.Н. Розочкин, М.О. Нечаев, А.Н. Анисимова, А.С. Пирогова, Р.В. Власовских, С.Г. Копоров, Л.Д. Савченко, Е.А. Брюн, Д.А. Сычев // **Наркология**. – 2018 – Т. – 17. – № 1. – С. 38-47; 9 / 0,6 с. ИФ – 0,55.

18. **Застрожин М.С.** Связь профиля эффективности и безопасности бромдигидрохлорфенилбензодиазепина с полиморфизмом CYP2D6*4 у пациентов с тревожными расстройствами, коморбидными с алкогольной зависимостью / **М.С. Застрожин**, Л.И. Сейфуллаева, В.Р. Мустафина, И.А. Бедина, Е.А. Гришина, К.А. Рыжикова, А.В. Иванов, А.С. Сорокин, О.Ж. Бузик, Л.Д. Савченко, Е.А. Брюн, Д.А. Сычев // **Наркология**. – 2018 – Т. – 17. – № 1. – С. 61-71; 10 / 0,83 с. ИФ – 0,55.

19. **Застрожин М.С.** Оценка влияния активности изофермента CYP2D6 на уровень равновесной концентрации бромдигидрохлорфенилбензодиазепина® у пациентов с тревожными расстройствами, коморбидными с алкогольной зависимостью / **М.С. Застрожин**, А.С. Панов, А.Е. Петухов, В.В. Смирнов, В.Ю. Скрябин, Е.А. Гришина, К.А. Рыжикова, А.С. Сорокин, Л.Д. Савченко, Е.А. Брюн, Д.А. Сычев // **Наркология**. – 2019 – Т. – 18. – № 1. – С. 13-23; 10 / 0,91 с. ИФ – нет.

20. **Застрожин М.С.** Влияние полиморфизма гена CYP2D6 на эффективность и безопасность флувоксамина у пациентов с алкогольной зависимостью / **М.С. Застрожин**, Е.А. Гришина, Д.Д. Марков, А.С. Сорокин, В.И. Коньков, О.А. Матис, Д.А. Кубарев, А.А. Козиатко, С.С. Мирошкин, Л.М. Савченко, Е.А. Брюн, Д.А. Сычев // **Вопросы наркологии**. – 2018 – Т. – 1. – № 1. – С. 87-104; 17 / 1,42 с. ИФ – 0,686.

21. **Иващенко Д.В.** Динамика активности изоферментов семейства CYP3A при курсовом применении феназепама: влияние полиморфного маркера CYP3A5*3 / Д.В. Иващенко, В.В. Смирнов, К.А. Рыжикова, Ж.А. Созаева, Е.А. Гришина, **М.С. Застрожин**, А.Д. Агузаров, Л.М. Савченко, Е.А. Брюн, Д.А. Сычев // **Экспериментальная и клиническая фармакология**. – 2019 – Т. – 82. – № 1. – С. 30-35; 6 / 0,6 с. ИФ – 0,41. (Scopus)

22. **Застрожин М.С.** Оценка влияния полиморфизма гена CYP2D6 на эффективность и безопасность флувоксамина у пациентов с алкогольной зависимостью / **М.С. Застрожин**, Е.А. Гришина, Д.Д. Марков, А.С. Сорокин, В.И. Коньков, О.А. Матис, Д.А. Кубарев, А.А. Козиатко,

С.С. Мирошкин, Л.М. Савченко, Е.А. Брюн, Д.А. Сычев // Сборник "Актуальные проблемы психиатрии, наркологии, психотерапии клинической психологии". – 2018 – Т. – 16. – № 1. – С. 252-253; 2 / 0,17 с. ИФ – -.

23. **Застрожин М.С.** Влияние полиморфизма гена CYP3A4 на профиль эффективности и безопасности миртазапина у пациентов с депрессивными расстройствами, коморбидными с алкогольной зависимостью / **М.С. Застрожин**, Е.А. Гришина, К.А. Рыжикова, В.Ю. Скрыбин, Н.В. Санникова, А.В. Апенышева, С.Г. Копоров, Е.А. Брюн, Д.А. Сычев // **Наркология**. – 2019 – Т. – 18. – № 1. – С. 36-41; 6 / 0,67 с. ИФ – 0,55.

24. **Застрожин М.С.** Изучение влияния полиморфизма гена CYP2C19*2 на эффективность и безопасность миртазапина у пациентов с депрессивными расстройствами, коморбидными с алкогольной зависимостью / **М.С. Застрожин**, Е.А. Гришина, К.А. Рыжикова, А.П. Антоненко, А.С. Сорокин, А.В. Иванов, Д.А. Кубарев, А.С. Романов, Р.В. Власовских, В.В. Шипицын, Л.М. Савченко, Е.А. Брюн, Д.А. Сычев // **Наркология**. – 2019 – Т. – 18. – № 1. – С. 17-26; 10 / 0,77 с. ИФ – 0,55.

25. Свидетельство о государственной регистрации базы данных РФ № 2017620614, 15.06.2017 **Застрожин М.С.**, Сычев Д.А., Брюн Е.А., Гришина Е.А. Таблица обнаружения взаимосвязи между лекарственным средством и генами, отвечающими за синтез белков, участвующих в его биотрансформации и транспорте // **Свидетельство о государственной регистрации базы данных России № 2017620614, 15.06.2017.**

26. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ РФ № 2017663565, 07.12.2017 **Застрожин М.С.**, Сычев Д.А., Брюн Е.А., Гришина Е.А. Система поддержки принятия решения для оптимизации режима дозирования лекарственных средств (TheGene) // **Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ России № 2017663565, 07.12.2017.**

27. **Zastrozhin M.S.** Effects of CYP2D6 genetic polymorphisms on the efficacy and safety of fluvoxamine in patients with depressive disorder and comorbid alcohol use disorder / **M.S. Zastrozhin**, E.A. Grishina, N.P. Denisenko, V.Y. Skryabin, D.D Markov, L.M. Savchenko, E.A. Bryun, D.A. Sychev // **Pharmacogenomics and Personalized Medicine**. – 2018. – Vol. – 11. – Pp. 113-119; 6 / 0,75 с. ИФ – 4,2. (Scopus, Web of Science)

28. **Застрожин М.С.** Влияние карбамазепина на активность изофермента цитохрома P450 3A4 у больных алкогольной зависимостью. / **М.С. Застрожин**, В.В. Смирнов, Д.А. Сычев, Л.М. Савченко, Е.А. Брюн, Ю.Ш. Гущина, О.А. Матис, М.О. Нечаев, А.Г. Наумова // **Экспериментальная и клиническая фармакология**. – 2016 – Т. – 79(10). – № 1. – С. 18-21; 3 / 0,33 с. ИФ – 0,41. (Scopus)

29. **Застрожин М.С.** Связь профиля эффективности и безопасности бромдигидрохлорфенилбензодиаземина с полиморфизмом CYP2C19*2 у пациентов с тревожными расстройствами, коморбидными с алкогольной зависимостью / **М.С. Застрожин**, Е.А. Гришина, В.Ю. Скрябин, Т.Е. Галактионова, И.В. Барна, М.Н. Вдовина, В.А. Мацкевич, С.Р. Пахомов, Л.Д. Савченко, Е.А. Брюн, Д.А. Сычев, М.В. Юрова // **Психиатрия, психотерапия и клиническая психология**. – 2018 – Т. – 2. – № 1. – С. 236-245; 9 / 0,75 с. ИФ – 0,187. (Scopus)
30. **Zastrozhin M.S.** Effects of CYP2D6 genetic polymorphisms on the efficacy and safety of fluvoxamine in patients with depressive disorder and alcohol use disorder / **M. Zastrozhin**, E. Grishina, K. Ryzhikova, A. Sorokin, L. Savchenko, E. Bryun, D. Sychev // **European Neuropsychopharmacology**. – 2019 – Vol. – 29. – № 1. – Pp. 170-171; 1 / 0,14 с. ИФ – 4,468. (Scopus, Web of Science)
31. Ivashchenko D. Phenazepam's safety pharmacogenetic study results: influence of CYP2C9, CYP3A5, CYP2C19, ABCB1 and CYP3A4/5 isoenzymes activity / D. Ivashchenko, K. Ryzhikova, Z. Sozaeva, E. Grishina, **M. Zastrozhin**, E. Bryun, D. Sychev // **European Neuropsychopharmacology**. – 2018 – Vol. – 28. – № 1. – Pp. 17-18; 1 / 0,14 с. ИФ – 4,468. (Scopus, Web of Science)
32. **Застрожин М.С.** Влияние активности CYP2D6 на эффективность и безопасность флувоксамина у пациентов с депрессивными расстройствами, коморбидными с алкогольной зависимостью / **М.С. Застрожин**, В.В. Смирнов, А.С. Сорокин, Е.А. Гришина, К.А. Рыжикова, И.А. Бедина, В.В. Шипицын, Л.М. Савченко, О.Ж. Бузик, С.Г. Копоров, Е.А. Брюн, Д.А. Сычев // **Вестник Российской академии медицинских наук**. – 2018 – Т. – 73. – № 1. – С. 411-419; 8 / 0,67 с. ИФ – 1,53. (Scopus, Web of Science)
33. **Zastrozhin M.S.** Using a personalized clinical decision support system for bromdihydrochlorphenylbenzodiazepine dosing in patients with anxiety disorders based on the pharmacogenomic markers / **M.S. Zastrozhin**, A.S. Sorokin, T.V. Agibalova, E.A. Grishina, A.P. Antonenko, I.N. Rozochkin, D.V. Dyuzhev, V.Y. Skryabin, T.E. Galaktionova, I.V. Barna, A.V. Orlova, A.D. Aguzarov, L.M. Savchenko, E.A. Bryun, D.A. Sychev // **Human Psychopharmacology**. – 2018 – Vol. – 33. – № 1. – Pp. e2677; 8 / 0,53 с. ИФ – 2,503. (Scopus, Web of Science)
34. Иващенко Д.В. Фармакогенетическая оценка риска развития нежелательных побочных реакций при приеме бромдигидрохлорфенилбензодиаземина пациентами с синдромом отмены алкоголя: роль полиморфизмов гена CYP2C19 / Д.В. Иващенко, К.А. Рыжикова, Ж.А. Созаева, **М.С. Застрожин**, Е.А. Гришина, Л.М. Савченко, Е.А. Брюн, Д.А. Сычев // **World Journal of Personalized Medicine**. – 2017 – Т. – 1. – № 1. – С. 18-26; 8 / 1 с. ИФ – нет. (Scopus)
35. **Застрожин М.С.** Связь профиля эффективности и безопасности бромдигидрохлорфенилбензодиаземина с полиморфизмом CYP2C19*3 у пациентов с

тревожными расстройствами, коморбидными с алкогольной зависимостью / **М.С. Застрожин**, Л.И. Сейфуллаева, В.Р. Мустафина, Е.А. Гришина, К.А. Рыжикова, А.С. Сорокин, А.С. Романов, Т.Е. Галактионова, И.В. Барна, Р.В. Власовских, Д.А. Кубарев, Л.Д. Савченко, Е.А. Брюн, Д.А. Сычев // **Психиатрия, психотерапия и клиническая психология**. – 2018 – Т. – 9. – № 1. – С. 397-408; 11 / 0,79 с. ИФ – 0,187. (Scopus)

36. **Застрожин М.С.** Оценка влияния CYP2C19*3 на показатели эффективности и безопасности флувоксамина у пациентов с депрессивными расстройствами, коморбидными с алкогольной зависимостью / **М.С. Застрожин**, А.П. Антоненко, Е.А. Гришина, К.А. Рыжикова, А.С. Сорокин, А.В. Иванов, Д.А. Кубарев, А.С. Романов, А.С. Пирогова, Т.Ю. Федорова, А.Н. Анисимова, А.В. Ефимова, Л.М. Савченко, Е.А. Брюн, Д.А. Сычев // **Психиатрия, психотерапия и клиническая психология**. – 2018 – Т. – 9. – № 1. – С. 578-589; 11 / 0,73 с. ИФ – 0,187. (Scopus)

37. **Zastrozhin M.S.** Effects of CYP2C19*17 polymorphisms on the efficacy and safety of bromodigyrochlorophenylbenzodiazepine in patients with anxiety disorder and comorbid alcohol use disorder / **M.S. Zastrozhin**, A.P. Antonenko, E.V. Nesterenko, L.I. Seyfullaeva, V.R. Mustafina, A.P. Esakova, E.A. Grishina, A.S. Sorokin, V.Y. Skryabin, L.M. Savchenko, E.A. Bryun, D.A. Sychev // **Drug Metabolism and Personalized Therapy**. – 2018 – Vol. – 33. – № 1. – Pp. 187-194; 7 / 0,58 с. ИФ – 1,1. (Scopus)

38. **Zastrozhin M.S.** Effects of CYP2D6 activity on the efficacy and safety of mirtazapine in patients with depressive disorders and comorbid alcohol use disorder / **M.S. Zastrozhin**, V.Y. Skryabin, V.V. Smirnov, E.A. Grishina, K.A. Ryzhikova, E.M. Chumakov, E.A. Bryun, D.A. Sychev // **Canadian Journal of Physiology and Pharmacology**. – 2019 – Vol. – 97. – № 1. – Pp. 781-785; 4 / 0,5 с. ИФ – 2,075. (Scopus, Web of Science)

39. **Zastrozhin M.S.** Pharmacogenetics of alcohol addiction: current perspectives / **M.S. Zastrozhin**, V.Y. Skryabin, S.S. Miroshkin, E.A. Bryun, D.A. Sychev // **The Application of Clinical Genetics**. – 2019 – Vol. – 12. – № 1. – Pp. 131-140; 9 / 1,8 с. ИФ – 5,111. (Scopus, Web of Science)

40. Ivashchenko D.V. GABRA2 gene as a predictor of benzodiazepine tranquilizer's effectiveness in patients with alcohol withdrawal syndrome / D.V. Ivashchenko, G.M. Solov'eva, A.O. Kibitov, **M.S. Zastrozhin**, E.A. Bryun, D.A. Sychev // **European Psychiatry**. – 2019 – Vol. – 56S. – № 1. – Pp. 3-444; 2 / 0,33 с. ИФ – 4,468. (Scopus, Web of Science)

41. **Zastrozhin M.S.** Implementation of a clinical decision support system for optimizing the dosing mode of psychopharmacotherapy in patients with affective disorders based on pharmacogenic biomarkers / **M.S. Zastrozhin**, V.Yu. Skryabin, A.S. Sorokin, V.E. Matskevich, E.A. Bryun, D.A. Sychev // **European Psychiatry**. – 2019 – Vol. – 56S. – № 1. – Pp. 3-444; 2 / 0,33 с. ИФ – 4,468. (Scopus, Web of Science)

42. Bryleva A.D. Genetically determined gaba metabolism is associated with benzodiazepines' effectiveness in alcohol withdrawal syndrome / A.D. Bryleva, D.V. Ivashchenko, A.A. Solov'eva, A.O. Kibitov, **M.S. Zastrozhin**, E.A. Bryun, D.A. Sychev. // *European Psychiatry*. – 2019 – Vol. – 56S. – № 1. – Pp. 3-444; 2 / 0,29 с. ИФ – 4,468. (Scopus, Web of Science)
43. Skriabin V.Yu. Effects of CYP2D6 genetic polymorphisms on the efficacy and safety of fluvoxamine in patients with depressive disorder and comorbid alcohol use disorder / V.Yu. Skriabin, **M.S. Zastrozhin** // *European Psychiatry*. – 2019 – Vol. – 56S. – № 1. – Pp. 3-444; 2 / 1 с. ИФ – 4,468. (Scopus, Web of Science)
44. **Zastrozhin M.S.** Using a personalized clinical decision support system for dosing in psychopharmacotherapy in patients with affective disorders based on the pharmacogenomic markers / **M.S. Zastrozhin**, E.A. Bryun, D.A. Sychev // *European Neuropsychopharmacology*. – 2019 – Vol. – 29. – № 1. – Pp. S208-S209; 2 / 0,67 с. ИФ – 4,468. (Scopus, Web of Science)
45. Bryleva A. SA106 genetically determined GABA metabolism is associated with benzodiazepines effectiveness in alcohol withdrawal syndrome / A. Bryleva, D. Ivashchenko, M. Solov'eva, **M. Zastrozhin**, E. Bryun, A. Kibitov, D. Sychev // *European Neuropsychopharmacology*. – 2019 – Vol. – 29. – № 1. – Pp. S1246-S1247; 2 / 0,29 с. ИФ – 4,468. (Scopus)
46. **Zastrozhin M.S.** CYP3A Subfamily Activity Affects the Equilibrium Concentration of Phenazepam ® in Patients With Anxiety Disorders and Comorbid Alcohol Use Disorder / **M.S. Zastrozhin**, V.Y. Skryabin, A.S. Sorokin, A.E. Petukhov, V.V. Smirnov, E.P. Pankratenko, E.A. Grishina, K.A. Ryzhikova, A.S. Panov, L.M. Savchenko, E.A. Bryun, D.A. Sychev // *Pharmacogenomics*. – 2020 – Vol. – 21. – № 1. – Pp. 1-10; 10 / 1,2 с. ИФ – 2,35. (Scopus)
47. Иващенко Д.В. Влияние полиморфизмов генов CYP3A5, CYP2C9, CYP2C19 и CYP2D6 на профиль безопасности феназепама при синдроме отмены алкоголя / Д.В. Иващенко, К.А. Рыжикова, Ж.А. Созаева, Ю.А. Пименова, Е.А. Гришина, **М.С. Застрожин**, А.Д. Агузаров, Л.М. Савченко, Е.А. Брюн, Д.А. Сычёв // *Вестник Российской академии медицинских наук*. – 2018 – Т. – 73. – № 1. – С. 206-216; 10 / 1 с. ИФ – 1,53. (Scopus)
48. Иващенко Д.В. Фармакогенетические предикторы неблагоприятных побочных реакций бензодиазепиновых транквилизаторов / Д.В. Иващенко, К.А. Рыжикова, **М.С. Застрожин**, Е.А. Брюн, Д.А. Сычев // *Психическое здоровье*. – 2018 – Т. – 16. – № 1. – С. 22-26; 4 / 0,8 с. ИФ – 0,27.
49. **Zastrozhin M.S.** Effects of CYP2C19*2 polymorphisms on the efficacy and safety of phenazepam in patients with anxiety disorder and comorbid alcohol use disorder / **M.S. Zastrozhin**, V.Yu. Skryabin, M. Torrado, A. Petrovna, A.S. Sorokin, E.A. Grishina, K.A. Ryzhikova, I.A. Bedina, O.Zh. Buzik, E.M. Chumakov, L.M. Savchenko, E.A. Brun, D.A. Sychev // *Pharmacogenomics*. – 2020 – Vol. – 21. – № 1. – Pp. 111-123; 13 / 1 с. ИФ – 2,35. (Scopus)

50. **Застрожин М.С.** Оценка влияния уровня равновесной концентрации микро-РНК hsa-miR-370-3p на профиль эффективности и безопасности флувоксамина у пациентов с депрессивными расстройствами, коморбидными с алкогольной зависимостью / **М.С. Застрожин, В.Ю. Скрябин, К.А. Рыжикова, Д.А. Сычев** // **Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии.** – 2020 – Т. – 2. – № 1. – С. 37-46; 10 / 0,4 с. ИФ – 0,486.