

## ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора, заведующей лабораторией молекулярной генетики и биохимии НИИ психического здоровья Томского НИМЦ Ивановой Светланы Александровны на диссертацию Застрожина Михаила Сергеевича на тему: «Персонализация терапии аффективных расстройств у пациентов с алкогольной зависимостью на основе омиксных технологий», представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология и 14.01.27 – наркология

### Актуальность темы исследования

Согласно исследованиям Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) число пациентов с алкогольной зависимостью (АЗ) составляет 8,6% среди мужчин и 1,7% среди женщин. Депрессивные расстройства (ДР) в популяции больных с АЗ, встречаются более чем в 3 раза чаще. 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%, дистимии – 11%.

Наличие коморбидного РДР, как и любого другого АР, ухудшает клиническое течение АЗ. В свою очередь, АЗ ухудшает течение АР. Наличие аффективного коморбидного расстройства также снижает эффективность терапии АЗ, что создает предпосылки к разработке двойных программ лечения.

К сожалению, количество исследований, посвященных таким разработкам, ограничено, а дизайн их не совершенен. По данным кокрейновского мета-анализа 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, обсессивно-компульсивного расстройства, биполярного расстройства,

посттравматического стрессового расстройства (ПТСР), свидетельствует о возможности создания эффективной и безопасной двойной терапии АЗ и АР.

Несмотря на то, что антидепрессанты являются лекарствами выбора для лечения пациентов с аффективными расстройствами (АР), терапия ими нередко сопряжена с развитием нежелательных реакций. В то же время, по данным фармакоэпидемиологических исследований показано, что до 40% пациентов с АР остаются резистентными к стандартной терапии антидепрессантами. Отдельной проблемой является высокий риск формирования зависимости к антидепрессантам (например, прегабалину) у пациентов с болезнями зависимости. Терапия других АР, например, тревожных расстройств (ТР), бензодиазепиновыми транквилизаторами, или циклотимии также сопряжена с высоким риском развития нежелательных лекарственных реакций (НЛР).

Кроме того, бензодиазепиновые транквилизаторы применяются не только для лечения ТР на этапе стабилизации ремиссии алкогольной зависимости (АЗ), но считаются и «золотым» стандартом терапии синдрома отмены алкоголя (СОА). При этом, несмотря на непродолжительную длительность курса, терапия СОА бензодиазепиновыми транквилизаторами часто сопряжена с развитием дозозависимых нежелательных реакций и фармакорезистентности (ФР).

Таким образом, анализ отечественной и зарубежной литературы свидетельствует о существующей проблеме отсутствия эффективной и безопасной терапии АР у пациентов с АЗ, поэтому разработка персонализированных путей к назначению терапии таких пациентов с целью повышения ее эффективности и безопасности является актуальной задачей.

#### **Научная новизна**

Автором доказано, что применение предложенных алгоритмов персонализации позволит снизить риск развития нежелательных лекарственных реакций и фармакорезистентности терапии аффективных расстройств у пациентов с алкогольной зависимостью.

Автором установлено, что эффективность и безопасность терапии аффективных расстройств у пациентов с алкогольной зависимостью флувоксамином и мirtазапином снижается у носителей минорного аллеля *CYP2D6\*4* (1846G>A, rs3892097), карбамазепином - *CYP3A5\*3* (6986A>G,

rs77646) и ABCB1\*6 (3435C>T, rs1045642). Эффективность терапии бромдигидрохлорфенилбензодиазепином снижается у носителей минорного аллеля CYP2C19\*17 (-806C>T, rs12248560) и CYP3A5\*3 (6986A>G, rs77646), а носительство минорного аллеля CYP2C19\*2 (681G>A, rs4244285) ухудшает профиль безопасности бромдигидрохлорфенилбензодиазепина.

Автором 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 аффективных расстройств у пациентов с алкогольной зависимостью ( $r_s = -0,467$ ,  $p < 0,05$ ), но не на безопасность ( $r_s = 0,173$ ,  $p > 0,05$ ). Активность CYP2D6 влияет как на эффективность терапии миртазапином аффективных расстройств у пациентов с алкогольной зависимостью ( $r_s = -0,278$ ,  $p < 0,05$ ), так и на ее безопасность ( $r_s = 0,274$ ,  $p < 0,05$ ).

Автором показано, что эффективность терапии бромдигидрохлорфенилбензодиазепином аффективных расстройств у пациентов с алкогольной зависимостью зависит от активности CYP3A, оцененной по метаболическому отношению эндогенного субстрата кортизола и 6-β-гидроксикортизола 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 аффективных расстройств у пациентов с алкогольной зависимостью ( $r_s = -0,31$ ,  $p < 0,05$ ), так и на его безопасность ( $r_s = -0,464$ ,  $p < 0,05$ ).

Автором 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 ( $r_s = -0,32$ ,  $p > 0,05$ ).

Впервые показано, что использование системы поддержки принятия решений, основанной на фармакогеномных биомаркерах, позволяет повысить как эффективность терапии аффективных расстройств у пациентов с алкогольной зависимостью ( $p < 0,001$ ), так и ее безопасность ( $p < 0,001$ ).

Автором доказано, что носительство минорного аллеля по полиморфному маркеру CYP3A5\*3 может приводить к повышению плазменной концентрации бромдигидрохлорфенилбензодиазепина в плазме крови ( $p = 0,042$ ), что

подчеркивает влияние CYP3A5\*3 на скорость элиминации бромдигидрохлорфенилбензодиаземина. Эффективность терапии бромдигидрохлорфенилбензодиазепином у пациентов с алкогольной зависимостью на этапе лечения синдрома отмены алкоголя 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 синдромом отмены алкоголя: пациентам с высокой активностью CYP3A необходимо назначать более высокие дозы бромдигидрохлорфенилбензодиаземина, чтобы снизить риск фармакорезистентности.

Впервые показано, что эффективность терапии у пациентов с алкогольной зависимостью на этапе лечения синдрома отмены алкоголя при назначении фармакотерапии с использованием фармакогенетической системы поддержки принятия решений, формирующей врачебные рекомендации по выбору лекарства и дозы на основе анализа омиксных биомаркеров, улучшается, как и профиль безопасности.

#### Значимость полученных результатов для науки и практики

Застрожиным М.С. 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 фармакометаболомных (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, фармакометаболомного и фармакотранскриптомного исследований.

Доказана важность проведения фармакогенетического тестирования перед назначением психофармакотерапии аффективных расстройств у пациентов с алкогольной зависимостью. По результатам исследования была разработана,

апробирована и внедрена в работу Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Московский научно-практический центра наркологии Департамента здравоохранения города Москвы» «Система поддержки принятия решений» для оптимизации режима дозирования психофармакотерапии аффективных расстройств у пациентов с алкогольной зависимостью с целью повышения ее эффективности и безопасности. Получены результаты проспективных испытаний преимущества использования фармакогенетических систем поддержки в терапии аффективных расстройств у пациентов с алкогольной зависимостью, 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.

#### **Обоснованность и достоверность полученных результатов**

Материалом работы явились данные изучения влияния фармакогенетических, фармакометаболических и фармакотранскриптомных биомаркеров на уровень равновесной концентрации, а также эффективность и безопасность терапии аффективных расстройств у 851 пациента с алкогольной зависимостью. Объем выборки является достаточным. Проведение подробного обследования, включающего оценку возрастной и социальной структуры патологии, особенностей клинической картины, данных общеклинических и современных, высокоинформативных лабораторных методов исследования в динамике, позволили диссертанту сформулировать положения, выводы и практические рекомендации, которые дают полное представление о концепции диссертации.

Основные положения диссертации были представлены на общероссийских и международных конференциях, 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.

### Структура и основное содержание работы

Диссертация состоит из оглавления, введения, основной части (обзора литературы, материала и методов исследования, глав, отражающих результаты собственных исследований), заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, насчитывающего 489 источников, в том числе 37 отечественных и 452 зарубежных публикаций. Работа изложена на 320 страницах машинописного текста, проиллюстрирована 70 таблицами и 78 рисунками.

Во введении сформулированы актуальность проблемы, научная новизна исследования, цель и задачи работы, ее научная и практическая ценность.

Обзор литературы в авторском преломлении отражает представления об эпидемиологии аффективных расстройств у пациентов с алкогольной зависимостью, фармакоэпидемиологии психотерапии аффективных расстройств у пациентов с алкогольной зависимостью. Автор раскрывает проблему низкой эффективности и безопасности терапии таких пациентов и обсуждает возможность использования персонализированного подхода к назначению фармакотерапии на основе омиксных маркеров с целью снижения риска развития нежелательных реакций и фармакорезистентности. Диссертант отмечает недостаточное количество исследований, посвященных изучаемой проблеме, противоречивость имеющихся данных, что и послужило основанием для проведения настоящей работы.

Во второй главе (материалы и методы исследования) приводится описание наблюдавшихся больных, клинических и лабораторных методов исследования, а также применявшихся методов статистического анализа. С третьей по восьмую главу представлены результаты собственных исследований.

Третья глава посвящена выявлению фармакогеномных биомаркеров, определяющих эффективность и безопасность фармакотерапии аффективных расстройств у пациентов с алкогольной зависимостью. Показано существование статистически значимой разницы в значениях показателей эффективности и безопасности терапии у носителей различных генотипов по полиморфным

маркерам *CYP2C19 -806C>T (rs12248560)* и *CYP2D6 1846G>A (rs3892097)*.

В четвертой главе приводятся данные оценки влияния активности изофермента *CYP2D6*, которую оценивали 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

Пятая глава посвящена изучению влияния активности изоферментов подсемейства *CYP3A*, оцененной с помощью метаболического отношения эндогенного субстрата кортизола и метаболита 6-β-гидроксикортизола в моче, на риск развития нежелательных лекарственных реакций и резистентности психофармакотерапии аффективных расстройств у пациентов с алкогольной зависимостью.

В шестой главе описаны результаты изучения влияния фармакотранскриптомных биомаркеров на эффективность и безопасность психофармакотерапии аффективных расстройств у пациентов с алкогольной зависимостью. Было продемонстрировано отсутствие корреляционных связей между плазменной концентрацией *miR-34a* и профилем эффективности и безопасности терапии бромдигидрохлорфенилбензодиаземина, а также уровнем его равновесной концентрации в плазме крови.

Седьмая глава посвящена описанию разработки и результатов проспективного исследования по внедрению 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. Было продемонстрировано, что использование фармакогенетической системы поддержки принятия решений повышает эффективность и безопасность терапии аффективных расстройств у пациентов с алкогольной зависимостью.

В восьмой главе автором оценено влияние фармакогенетических биомаркеров на эффективность и безопасность терапии аффективных расстройств бромдигидрохлорфенилбензодиаземина у пациентов с алкогольной зависимостью на этапе лечения синдрома отмены. Было продемонстрировано статистически значимое влияние *CYP3A5 6986A>G (rs776746)* на эффективность

и безопасность терапии пациентов с алкогольной зависимостью на этапе лечения синдрома отмены.

Девятая глава посвящена изучению 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. Доказана связь между активностью CYP3A, профилем эффективности и безопасности, а также уровнем равновесной концентрации бромдигидрохлорфенилбензодиаземина у пациентов с алкогольной зависимостью на этапе лечения синдрома отмены.

В десятой главе описаны результаты исследования по разработке 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. Показано, что использование фармакогенетической системы поддержки принятия решений позволяет повысить эффективность и безопасность терапии аффективных расстройств у пациентов с алкогольной зависимостью на этапе лечения синдрома отмены.

Далее, согласно дизайну исследования, приводится заключение по результатам полученных исследований, выводы, практические рекомендации.

Автореферат соответствует структуре и содержанию диссертации.

Замечания и вопросы по содержанию работы отсутствуют. По тексту имеются отдельные грамматические ошибки и стилистические неточности, которые не снижают положительного впечатления от работы.

### Заключение

Диссертация Застрожина Михаила Сергеевича «Персонализация терапии аффективных расстройств у пациентов с алкогольной зависимостью на основе омиксных технологий», представленная к защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 14.03.06 – Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки) и 14.01.27 – Наркология (медицинские науки) является законченной научно-квалификационной работой, содержит решение крупной научной проблемы – разработка и внедрение

персонализированного подхода к терапии аффективных расстройств у пациентов с алкогольной зависимостью на основе омиксных биомаркеров с целью повышения ее эффективности и безопасности. Диссертационная работа соответствует требованиям п.15 "Положения о присуждении ученых степеней Университета" утвержденного приказом ректора от 31.01.2020 года № 0094/Р, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора медицинских наук, а ее автор достоин присуждения искомой ученой степени по специальностям 14.03.06 – Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки) и 14.01.27 – Наркология (медицинские науки).

Официальный оппонент:

заведующая лабораторией  
молекулярной генетики и биохимии  
НИИ психического здоровья  
Томского НИМЦ,  
доктор медицинских наук (14.01.06  
— психиатрия, 14.03.06  
патологическая физиология  
(медицинские науки)) профессор



Светлана Александровна Иванова

Подпись С.А. Ивановой удостоверяю  
Ученый секретарь Томского НИМЦ  
кандидат биологических наук  
Дата:

И.Ю. Хитринская

**Данные об авторе отзыва:**

ФИО – Иванова Светлана Александровна

Учёная степень – доктор медицинский наук

Ученое звание – профессор

Место работы (полностью) - Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», г. Томск, заместитель директора по научной работе НИИ психического здоровья Томского НИМЦ, заведующая лабораторией молекулярной генетики и биохимии НИИ психического здоровья.

Почтовый адрес (с указанием индекса) - 634014, Томск, ул. Алеутская, 4

Телефон - +7(3822) 72-31-77

Адрес электронной почты - ivanovaniipz@gmail.com