

Заключение

диссертационного совета ДСУ 208.001.11 ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) по диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук

аттестационное дело № 74.01-24/191-2021

решение диссертационного совета от 22 марта 2022 года № 3

О присуждении Иващенко Дмитрию Владимировичу, гражданину России, ученой степени доктора Медицинских наук.

Диссертация «Персонализированный подход к фармакотерапии у подростков с эндогенным психотическим эпизодом» в виде рукописи по специальностям 14.03.06 – Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки) и 14.01.06 – Психиатрия принята к защите 28 декабря 2021 г., протокол № 21/2 диссертационным советом ДСУ 208.001.11 ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, дом 8, строение 2 (Приказ ректора № 0457/Р от 28.05.2020г.).

Иващенко Дмитрий Владимирович, 1991 года рождения, в 2014 году с отличием окончил ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва по специальности «лечебное дело».

Диссертацию на соискание ученой степени кандидата медицинских наук на тему: «Безопасность применения транквилизаторов из группы бензодиазепинов при синдроме отмены алкоголя: фармакоэпидемиология и фармакогенетика» защитил в 2017 году в диссертационном совете, на базе

ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

С 2016 года по настоящее время Иващенко Дмитрий Владимирович работает старшим научным сотрудником научно-исследовательской лаборатории геномных предикторов нежелательных лекарственных реакций НИИ молекулярной и персонализированной медицины ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России и доцентом кафедры детской психиатрии и психотерапии.

Диссертация «Персонализированный подход к фармакотерапии у подростков с эндогенным психотическим эпизодом» выполнена на базе НИИ молекулярной и персонализированной медицины и на кафедре детской психиатрии и психотерапии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России.

Научные консультанты:

– член - корр. РАН, доктор медицинских наук, профессор Сычев Дмитрий Алексеевич, ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, ректор, кафедра клинической фармакологии и терапии, заведующий кафедрой;

- доктор медицинских наук, профессор Шевченко Юрий Степанович, ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, кафедра детской психиатрии и психотерапии, заведующий кафедрой;

Официальные оппоненты:

- Журавлева Марина Владимировна, доктор медицинских наук, профессор, ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава России, центр клинической фармакологии, заместитель директора;

- Мирошниченко Игорь Иванович, доктор медицинских наук, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», лаборатория фармакокинетики, руководитель лаборатории;
- Морозов Петр Викторович, доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ДПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, кафедра психиатрии факультета дополнительного профессионального образования, профессор кафедры – дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация: ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Минздрава России, г. Москва в своем положительном заключении, подписанным заслуженным деятелем науки, доктором медицинских наук, профессором Верткиным Аркадием Львовичем – заведующим кафедрой терапии клинической фармакологии и скорой медицинской помощи и доктором медицинских наук, профессором Шамовым Сергеем Александровичем – профессором кафедры психиатрии, наркологии и психотерапии, указала что, диссертационная работа Иващенко Дмитрия Владимировича на тему: «Персонализированный подход к фармакотерапии у подростков с эндогенным психотическим эпизодом» на соискание ученой степени доктора медицинских наук является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований разработаны теоретические положения, совокупность которых можно квалифицировать как решение актуальной крупной научной проблемы, имеющей важное научно-практическое, медицинское и социально-экономическое значение - обоснован персонализированный подход к фармакотерапии подростков с острым психотическим эпизодом, повышающий эффективность и безопасность лечения. По актуальности, степени научной новизны, теоретической и практической значимости, диссертационная работа соответствует требованиям п. 15 Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего

образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), утвержденного приказом ректора от 31.01.2020 г. № 0094/Р, предъявляемым к докторским диссертациям, а ее автор Иващенко Дмитрий Владимирович заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальностям: 14.03.06 - фармакология, клиническая фармакология, 14.01.06 – психиатрия.

На автореферат диссертации поступили отзывы от: доктора медицинских наук, профессора, руководителя отделения биологической терапии психических больных ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России, г. Санкт-Петербург – Иванова Михаила Владимировича; член-корр. РАН, доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой клинической фармакологии и этики применения лекарств ЮНЕСКО, ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет», г. Ярославль – Хохлова Александра Леонидовича; доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой педиатрии педиатрического факультета ФГАОУ ВО «Российский государственный национальный исследовательский медицинский университет» Минздрава России, г. Москва – Намазовой-Барановой Лейлы Сеймуровны.

Отзывы положительные, критических замечаний не содержат.

Выбор официальных оппонентов обосновывается тем, что оппоненты являются известными специалистами в данной области и имеют публикации по теме диссертации в рецензируемых журналах.

ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Минздрава России, г. Москва выбран в качестве ведущей организации в связи с тем, что два из научных направлений,

разрабатываемых данным учреждением, соответствует профилю представленной диссертации.

Соискатель имеет 90 опубликованных работ, 16 из них по теме диссертации, общим объемом 4,9 печатных листа, 13 статей в изданиях из перечня Университета/Перечня ВАК при Минобрнауки, из них 6 статей, индексируемых в базе Scopus, 2 обзорные статьи, 1 статья в материалах конференций.

Наиболее значимые научные работы по теме диссертации:

1. **Ivashchenko D.V.** CYP2D6 phenotype and ABCB1 haplotypes are associated with antipsychotic safety in adolescents experiencing acute psychotic episodes/ **Ivashchenko D.V.**, Yudelevich D.A., Buromskaya N.I., Shimanov P.V., Deitch R.V., Akmalova K.A., Kachanova A.A., Dorina I.V., Nastovich M.I., Grishina E.A., Savchenko L.M., Shevchenko Y.S., Sychev D.A.// **Drug metabolism and personalized therapy.** - 2021. DOI: <https://doi.org/10.1515/dmdi-2021-0124>. URL:<https://www.degruyter.com/document/doi/10.1515/dmdi-2021-0124/html>. 13/1,85 с. ИФ=0,35, Q2 [Scopus]
2. **Ivashchenko D.V.** Pharmacogenetics of antipsychotics in adolescents with acute psychotic episode during first 14 days after admission: effectiveness and safety evaluation/ **Ivashchenko D.V.**, Khoang S.Z., Makhmudova B.V., Buromskaya N.I., Shimanov P.V., Deitch R.V., Akmalova K.A., Shuev G.N., Dorina I.V., Nastovich M.I., Shagovenko E.N., Grishina E.A., Savchenko L.M., Shevchenko Y.S., Sychev D.A.// **Drug metabolism and personalized therapy.** – 2020. – V. 35 - № 4. – P. 20200102. DOI:10.1515/dmpt-2020-0102. 11/1,36 с. ИФ=0,35, Q2 [Scopus]
3. **Ивашенко Д.В.** Назначение антипсихотиков «вне показаний» по возрасту не приводит к нежелательным реакциям у подростков с острым психотическим эпизодом/ **Ивашенко Д.В.**, Буромская Н.И., Малахова А.Д., Царькова Н.А., Савченко Л.М., Шевченко Ю.С., Сычев Д.А.// **Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.** – 2021. – Т. 13. - №3. –

с. 19–26. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-3-19-26. 8/0,9 с. ИФ = 0,1, Q4
[Scopus]

В связи с тем, что диссертация выполнена по двум специальностям 14.03.06 - Фармакология, клиническая фармакология и 14.01.06 – Психиатрия в состав диссертационного совета с правом решающего голоса введены пять докторов наук по специальности 14.01.06 – Психиатрия: доктора медицинских наук, профессора Антропова Юрия Федоровича, который является членом диссертационного совета Д 001.028.01 при ФГБНУ «Научный центр психического здоровья» утвержденного приказом Минобрнауки России № 105/нк от 11.04.2012г.;

доктора медицинских наук, профессора Мосолова Сергея Николаевича, который является членом диссертационного совета Д 208.024.01 при ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии имени В.П. Сербского» Министерства здравоохранения РФ, утвержденного приказом Минобрнауки России № 105/нк от 11.04.2012г.; доктора медицинских наук, профессора Кинкулькину Марину Аркадьевну, доктора медицинских наук, профессора Авдееву Татьяну Ивановну, доктора медицинских наук, профессора Тювину Нину Аркадьевну, которые являются членами диссертационного совета ДСУ 208.002.12 при ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), утвержденного приказом ректора Университета № 0885/Р от 07.10.2020 года.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

Разработана модель алгоритма персонализированного подбора антипсихотика подросткам с острым психотическим эпизодом на основании клинических и фармакогенетических факторов риска, направленная на

повышение эффективности и безопасности фармакотерапии данного состояния.

Доказано, что полиморфные варианты CYP2D6*4, *10, DRD3 rs324026 (аллель С), DRD3 rs6280 (аллель С), DRD4 rs1800955 (аллель Т), HTR2A rs6313 (генотип ТТ) и ANKS1B rs7968606 (аллель Т) являются значимыми предикторами развития нежелательных реакций на фармакотерапию острого психотического эпизода у подростков. Это позволяет рекомендовать применение фармакогенетического тестирования данной панели биомаркеров для повышения безопасности фармакотерапии у данного контингента пациентов.

Обоснована значимость носительства полиморфных вариантов DRD4 rs1800955 и COMT rs4680 как предикторов неэффективности фармакотерапии острого психотического эпизода, что позволяет рекомендовать их в качестве факторов риска развития фармакорезистентности пациента при разработке систем поддержки принятия решения.

Доказано, что применение антипсихотиков «вне показаний» по возрастному признаку не повышает риск развития нежелательных реакций у подростков с острым психотическим эпизодом. Это позволяет рекомендовать более широкий спектр антипсихотиков для фармакотерапии острого психотического эпизода у подростков.

Доказано, что носительство DRD2 rs1800497 ассоциировано с большей эффективностью фармакотерапии в отношении продуктивной симптоматики у подростков с острым психотическим эпизодом, что обосновывает его дальнейшее использование при разработке систем поддержки принятия решения.

Выявлено, что потенциально опасные межлекарственные взаимодействия категории “Major” увеличивают риск нежелательных реакций при проведении фармакотерапии подростков с острым психотическим эпизодом (ОШ=1.759 (95%ДИ 1.142-2.708) p=0.01)

Доказано, что наиболее значимыми клиническими факторами риска развития нежелательных реакций у подростков с острым психотическим эпизодом являлись старший возраст (ОШ=1.143 (95%ДИ 1.029-1.271) $p=0.013$) и факт госпитализации впервые (ОШ=2.315 (95%ДИ 1.437-3.729) $p=0.001$). Наиболее высокий риск непереносимости фармакотерапии отмечен в возрасте 14 лет и старше, наименьший – в 12 лет. Выявленные факторы риска могут быть использованы для персонализированного подбора фармакотерапии данной категории пациентов.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что на основании детального изучения эффективности и безопасности фармакотерапии острого психотического эпизода у подростков было доказано, что отдельные клинико-демографические и фармакогенетические факторы имеют существенное влияние на риск развития нежелательных реакций у данной группы пациентов, что легло в основу научной идеи персонализированного подхода к эффективному и безопасному назначению фармакотерапии у подростков с эндогенными психотическими эпизодами на основе фармакогенетического тестирования и оценки активности изоферментов цитохрома P-450. Это вносит новый вклад в расширение представлений о персонализированном подходе к фармакотерапии в детской психиатрии.

Внедрение алгоритма персонализации подбора фармакотерапии острого психотического эпизода у подростков является необходимым условием для улучшения ее исходов среди пациентов, что служит основанием для оптимизации психиатрической помощи путем внедрения технологий фармакогенетического тестирования в клиническую практику. Это способствует повышению эффективности и безопасности фармакотерапии острого психотического эпизода у подростков, существенному снижению инкомплаентности среди пациентов, а также уменьшению частоты нежелательных реакций в условиях стационара.

Применительно к проблематике диссертации эффективно использован комплекс существующих базовых методов исследования на основании оценки выраженности психотической симптоматики, уровня социальной дезадаптации и нежелательных реакций. Установлено, что наиболее значимыми предикторами нежелательных реакций являются возраст пациента старше 14 лет и факт госпитализации впервые, это позволяет рекомендовать их в качестве скрининга при определении показаний к фармакогенетическому тестированию. Приведены доказательства того, что фармакогенетические маркеры ассоциированы с риском развития нежелательных реакций на фармакотерапию острого психотического эпизода у подростков. Примененные методы машинного обучения для обработки данных позволили раскрыть нелинейные взаимосвязи факторов риска и исходов фармакотерапии.

Автором изучены взаимосвязи фармакокинетических и фармакодинамических генетических факторов с параметрами эффективности и безопасности фармакотерапии подростков с острым психотическим эпизодом. На основе проведенного исследования предложен алгоритм персонализированного подбора фармакотерапии подросткам с острым психотическим эпизодом, что представляет чрезвычайную важность в плане повышения эффективности и безопасности лечения данного контингента пациентов.

Значение полученных соискателем результатов для практики подтверждается тем, что материалы диссертации внедрены в практику работы НИИ молекулярной и персонализированной медицины ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, и используются в образовательном процессе на кафедре клинической фармакологии и терапии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России

Результаты и практические рекомендации диссертационной работы могут быть использованы в специализированной клинической практике учреждений практического здравоохранения любого уровня для повышения эффективности и безопасности фармакотерапии острого психотического эпизода у подростков. Целесообразно продолжение исследовательской работы в данном направлении с целью апробации предложенного алгоритма при подборе фармакотерапии.

Определена перспектива использования фармакогенетического тестирования для повышения эффективности и безопасности фармакотерапии острого психотического эпизода у подростков, что позволяет оптимизировать лечение данного контингента в условиях психиатрического стационара. Представлены наиболее часто встречающиеся нежелательные реакции на фармакотерапию острого психотического эпизода у подростков, что помогает более эффективно использовать метод глобальных триггеров для профилактики нежелательных событий в условиях детского психиатрического стационара.

Оценка достоверности результатов исследования выявила, что идея диссертационного исследования базируется на анализе практики и обобщении передового опыта в данной области науки, а само исследование выполнено на высоком методическом уровне, в нем полно и содержательно раскрываются основные разделы, оно характеризуется большим количеством объектов исследования (101 пациента в рамках проспективного наблюдения, 450 пациентов в рамках ретроспективной части исследования). В работе использованы современные методы клинического обследования больных и апробированные методы лабораторных и инструментальных исследований, проведение которых утверждено Министерство здравоохранения РФ.

Теория диссертации построена на известных, проверяемых фактах и согласуется с опубликованными данными по ее теме. Задачи работы поставлены адекватно, с применением современных методов статистического подсчета и анализом современной российской и зарубежной научной

литературы (221 источника). Используются современные методики сбора и обработки исходной информации. Все исследования зарегистрированы в установленном порядке. Их достоверность подтверждается точностью регистрации первичной документации, в которой полностью отражен объем анамнестических, клинических и лабораторных исследований, а также статистическая обработка данных. В процессе исследования на всех этапах были использованы общенаучные методы (синтез, анализ, индукция, дедукция, обобщение, сравнение, логический метод и т.д.). Выводы и предложения логично вытекают из содержания диссертации, отражают решение поставленных задач, научно аргументированы и имеют научно-практическую значимость. Автореферат соответствует содержанию диссертации.

По материалам диссертации опубликовано 16 научных работ, в том числе 13 работ в рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России.

Личный вклад автора

Автору принадлежит идея исследования и ее реализация на всех этапах: планирования, определения методологии, создания и постановки методик, сбора научного материала, анализа, статистической обработки и интерпретации полученных данных. Автором самостоятельно определены цель, задачи и разработан дизайн исследования. Соискатель лично осуществлял все этапы диссертационной работы и принимал непосредственное участие в получении исходных данных и апробации результатов. В публикациях, написанных в соавторстве, вклад автора является основным.

Диссертация охватывает основные вопросы поставленной научной проблемы и соответствует критериям внутреннего единства, с наличием плана исследования, непротиворечивой методологической платформы, основной идейной линии, концептуальности и взаимосвязи выводов.

Диссертация не содержит недостоверных сведений об опубликованных соискателем ученой степени работах, в которых изложены основные научные результаты диссертации и полностью соответствует требованиям п. 15 «Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)», утвержденным приказом ректора от 31.01.2020 г. №0094/Р, предъявляемым к докторским диссертациям.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 24 человек, из них 12 докторов наук по специальности рассматриваемой диссертации (7 докторов наук по специальности 14.03.06 – Фармакология, клиническая фармакология, и 5 докторов наук по специальности и 14.01.06 – Психиатрия), участвовавших в заседании, из 30 человек, входящих в состав совета (дополнительно введены на разовую защиту 5 человек), проголосовали: за присуждение ученой степени – 24, против присуждения ученой степени – нет, недействительных бюллетеней – нет.

На заседании 22 марта 2022 года диссертационный совет принял решение присудить Иващенко Дмитрию Владимировичу ученую степень доктора медицинских наук.

Председатель
диссертационного совета

Ученый секретарь
диссертационного совета



Ших Евгения Валерьевна

Дроздов Владимир Николаевич

«24» марта 2022 года