

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 № _____

решение диссертационного совета от 24 ноября 2020 года № 10

О присуждении Застрожину Михаилу Сергеевичу, гражданину России, ученой степени доктора медицинских наук.

Диссертация «Персонализация терапии аффективных расстройств у пациентов с алкогольной зависимостью на основе омиксных технологий» в виде рукописи по специальностям 14.03.06 – Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки) и 14.01.27 – Наркология (медицинские науки) принята к защите 14 июля 2020 г., протокол № 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 Университета № 0457 от 28.05.2020г.).

Застрожин Михаил Сергеевич, 1991 года рождения, в 2014 году с отличием окончил ФГБОУ ВПО «Российский университет дружбы народов», г. Москва по специальности «лечебное дело».

Диссертацию на соискание ученой степени кандидата медицинских наук на тему: «Фармакокинетический подход к назначению галоперидола у больных, страдающих алкогольной зависимостью, в период актуализации патологического влечения» защитил в 2016 году в диссертационном совете, созданном на базе «Российского университета дружбы народов».

С 2018 года соискатель Застрожин Михаил Сергеевич работает ведущим научным сотрудником ГБУЗ «Московский научно-практический центр наркологии Департамента здравоохранения города Москвы» и по совместительству доцентом кафедры наркологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России по настоящее время.

Диссертация «Персонализация терапии аффективных расстройств у пациентов с алкогольной зависимостью на основе омиксных технологий» выполнена на кафедре наркологии 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, кафедра клинической фармакологии и терапии, терапевтического факультета, заведующий кафедрой, ректор;

- доктор медицинских наук, профессор Брюн Евгений Алексеевич, ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, кафедра наркологии, заведующий кафедрой

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 фармацевтических наук, профессор, «Томский национальный исследовательский медицинский центр»

НИИ психического здоровья, 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», лаборатория нейрофизиологии и патологии поведения, заведующий лабораторией – дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация: ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург в своем положительном заключении, подписанном доктором медицинских наук, профессором Звартау Эдвином Эдуардовичем, профессором кафедры фармакологии указала, что иссертация Застрожина Михаила Сергеевича, на тему: «Персонализация терапии аффективных расстройств у пациентов с алкогольной зависимостью на основе омиксных технологий», представленная к защите на соискание учёной степени доктора медицинских наук по специальностям: 14.03.06 — фармакология, клиническая фармакология и 14.01.27 — наркология, является законченной научно-квалификационной работой, в которой, на основании выполненных автором исследований, предложено решение крупной и актуальной научной проблемы — разработке и внедрению персонализированного подхода к терапии аффективных расстройств у пациентов с алкогольной зависимостью на основе омиксных биомаркеров с целью повышения ее эффективности и безопасности. По своей актуальности, научной новизне, объёму выполненных исследований и практической значимости полученных результатов представленная 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 учёной степени доктора наук, а её автор достоин присуждения искомой степени по специальностям: 14.03.06 — Фармакология, клиническая фармакология и 14.01.27 — Наркология.

На автореферат диссертации поступили отзывы от: Академика РАН, доктора биологических наук, профессора, генерального директора ФГБУН «Федеральный научно-клинический центр физико-химической медицины» Федерального медико-биологического агентства, г. Москва – Говоруна Вадима Марковича; члена-корр. РАН, доктора биологических наук, декана факультета биологии и биотехнологии Национального исследовательского университета «Высшая школа экономики», г. Москва – Тоневицкого Александра Григорьевича; доктора медицинских наук, заведующей Лабораторией Персонализированной медицины ФГБУН «Института химической биологии и фундаментальной медицины» Сибирского Отделения РАН, г. Новосибирск – Лившиц Галины Израилевны.

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 «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург выбран в качестве ведущей организации в связи с тем, что два из научных направлений, разрабатываемых данным учреждением, соответствует профилю представленной диссертации.

Соискатель имеет 58 опубликованных работ, 50 из них по теме диссертации, общим объемом 15,29 печатных листа, 38 статей в рецензируемых научных изданиях, из них 16 публикации индексируется в базах Scopus и Web of Science, 9 статей в научно-практических журналах, 3 патента.

Наиболее значимые научные работы по теме диссертации:

1. 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.
2. 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.
 3. 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.

В связи с тем, что диссертация выполнена по двум специальностям 14.03.06 - Фармакология, клиническая фармакология и 14.01.27 - Наркология в состав диссертационного совета с правом решающего голоса введены пять докторов наук по специальности 14.01.27 - Наркология : доктор медицинских наук Агибалова Татьяна Васильевна, доктор медицинских наук Винникова Мария Алексеевна, которые являются членами диссертационного совета Д 208.024.01 при ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П.Сербского» Минздрава России, утвержденного приказом Минобрнауки России № 105/нк от 11.04.2012г.; доктор медицинских наук Крупицкий Евгений Михайлович, доктор медицинских наук Соловьева Андрей Горгоньевич, доктор медицинских наук

Козловский Владимир Леонидович, которые является членам диссертационного совета Д 208.093.01 при ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.М.Бехтерева» Минздрава России утвержденного приказом Минобрнауки России № 512/нк от 21.06.2019г.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

Разработана и имплементирована в клиническую практику система поддержки принятия решений, основанная на фармакогеномных биомаркерах, направленная на повышение эффективности и безопасности терапии аффективных расстройств у пациентов с алкогольной зависимостью.

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 бромедгидрохлорфенилбензодиазепином 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 бромедгидрохлорфенилбензодиазеина.

Определено, что активность *CYP2D6*, оцененная по метаболическом отношению 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 ($r_s = -0,467$), но не на безопасность ($r_s = 0,173$). Активность *CYPD6* влияет как на эффективность терапии мirtазапином аффективных расстройств у пациентов с алкогольной зависимостью ($r_s = -0,278$), так и на ее безопасность ($r_s = 0,274$).

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-гидрокортизола в моче ($r_s = -0,399$), но не безопасности ($r_s = 0,04$). Активность CYP3A влияет как на эффективность терапии карбамазепином аффективных расстройств у пациентов с алкогольной зависимостью ($r_s = -0,31$), так и на его безопасность ($r_s = -0,464$).

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

Доказано, что носительство минорного аллеля по полиморфному маркеру CYP3A5*3 может приводить к повышению плазменной концентрации бромдигидрохлорфенилбензодиазепина в плазме крови, что подчеркивает влияние CYP3A5*3 на скорость элиминации бромдигидрохлорфенилбензодиазепина. Эффективность терапии бромдигидрохлорфенилбензодиазепином у пациентов с алкогольной зависимостью на этапе лечения синдрома отмены алкоголя ниже у пациентов с высокой активностью CYP3A ($r_s = -0,426$), но не безопасностью ($r_s = -0,213$). Это необходимо учитывать при назначении бромдигидрохлорфенилбензодиазепина пациентам с синдромом отмены алкоголя: пациентам с высокой активностью CYP3A необходимо назначать более высокие дозы бромдигидрохлорфенилбензодиазепина, чтобы снизить риск фармакорезистентности.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что на основании детального изучения влияния омиксных биомаркеров на эффективность и безопасность терапии аффективных расстройств у пациентов с алкогольной зависимостью была 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.

Приведены доказательства того, что активность *CYP2D6*, оцененная по метаболическом отношении эндогенного субстрата пинолина и 6-гидрокси-1,2,3,4-тетрагидро- β -карболина в моче, может оказывать влияние на профиль эффективности и безопасности терапии флувоксамином и мirtазапином аффективных расстройств у пациентов с алкогольной зависимостью, а активность *CYP3A*, оцененная по метаболическому отношению эндогенного субстрата кортизола и 6- β -гидроксиортизола в моче, может оказывать влияние на эффективность терапии бромдигидрохлорфенилбензодиазепином и карбамазепином аффективных расстройств у пациентов с алкогольной зависимостью.

Автором изучены взаимосвязи фармакогенетических, фармакометаболомных, фармакотранскриптомных биомаркеров, как с профилем эффективности и безопасности терапии аффективных расстройств у пациентов с алкогольной зависимостью, а также показателями уровня равновесной концентрации лекарств, так и взаимовлияние данных биомаркеров, что имеет важное значение для клинической фармакологии, потому что может быть использовано при разработке персонализированного подхода других лекарственных средств, на особенности индивидуального ответа которых могут оказывать влияние данные биомаркеры.

Значение полученных соискателем результатов для практики подтверждается тем, что в рамках диссертационного исследования

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. 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).

В рамках исследования доказана важность проведения фармакогенетического тестирования перед назначением психофармакотерапии АР у пациентов с АЗ. 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.

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.).

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 (851 пациент) и проспективным характером научных изысканий. В работе использованы современные методы клинического обследования больных и апробированные методы лабораторных и инструментальных исследований.

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 (489 источников). 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 функциональных 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 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).

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 осуществляла все этапы диссертационной работы и принимала 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 Сеченовского Университета от 31.01.2020 г. №0094/Р, предъявляемым к докторским диссертациям.

При проведении открытого голосования диссертационный совет в количестве 25 человек (очно 22, дистанционно 3), из них 17 докторов наук по специальности рассматриваемой диссертации (12 докторов наук по специальности 14.03.06 – Фармакология, клиническая фармакология и 5 докторов наук по специальности и 14.01.27 - Наркология), участвовавших в заседании, из 30 человек, входящих в состав совета (дополнительно введены

на разовую защиту 5 человек), проголосовали: за присуждение ученой степени – 25, против присуждения ученой степени – нет.

На заседании 24 ноября 2020 года диссертационный совет принял решение присудить Застрожину Михаилу Сергеевичу ученую степень доктора медицинских наук.

Председатель

диссертационного совета

Ученый секретарь

диссертационного совета



Ших Евгения Валерьевна

Дроздов Владимир Николаевич

«26» ноября 2020 года