

УТВЕРЖДАЮ

Врио директора Федерального
государственного бюджетного научного
учреждения «Томский национальный
исследовательский медицинский центр

Российской академии наук»,
д.б.н., профессор, член-корреспондент РАН
Вадим Анагольевич Степанов



2019 г.

ОТЗЫВ

Ведущей организации о научно-практической значимости диссертационной работы Сосина Дмитрия Николаевича на тему: «Предикторы терапевтической резистентности при шизофрении (клинико-терапевтические и фармакогенетические биомаркеры)», представленной к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.06 – «Психиатрия» (медицинские науки).

Актуальность темы проведенного исследования

Актуальность темы представленного диссертационного исследования в первую очередь обусловлена широким распространением проблемы терапевтической резистентности при шизофрении в повседневной клинической практике. По современным данным примерно треть пациентов с шизофренией на определенном этапе течения психического расстройства страдает от отсутствия, либо недостаточной эффективности психофармакотерапии. Данное состояние в большой степени обуславливает дальнейший прогноз пациента, включая его социальное и профессиональное функционирование и в подавляющем проценте случаев приводит к быстрой инвалидизации таких пациентов. Прогнозирование терапевтической резистентности при шизофрении позволит во время скорректировать терапевтические вмешательства, тем самым повысить эффективность

терапии шизофрении, а также в значительной степени снизить затраты на лечение подобных пациентов.

Безусловно, одной из самых важных характеристик пациентов с терапевтической резистентностью при шизофрении является структура психопатологической симптоматики. Ввиду достаточно высокой разнообразности проявлений клинических симптомов у пациентов с шизофренией, достаточно актуальным является оценка частоты встречаемости определенных симптомов у пациентов с проявлениями терапевтической резистентности. Подобный анализ позволит, без особого труда, выделять группы повышенного риска развития терапевтической резистентности врачом-психиатром при проведении терапии шизофрении.

В свете этого, одной из самых изучаемых клинических характеристик пациентов с шизофренией являются когнитивные функции. Они в большой степени обуславливают качество ремиссии пациентов, а современные стратегии развития психофармакотерапии стремятся к разработке лекарственных средств, направленных именно на данный вид нарушений. В свете этого является целесообразным исследование возможных отличий когнитивных нарушений у пациентов с шизофренией с наличием и отсутствием проявлений терапевтической резистентности. Наиболее актуальным направлением является поиск генетических коррелятов когнитивных нарушений в зависимости от группы пациентов. Результаты подобных исследований вносят вклад в понимание патогенеза и этиологии когнитивных нарушений при шизофрении.

Перспективным направлением поиска предикторов терапевтической резистентности при шизофрении является оценка роли полиморфизмов фармакодинамических и фармакокинетических генов каждого пациента. Рецепторы DRD2, DRD3 и HTR2A являются мишенью действия большинства антипсихотических препаратов, в связи с чем носительство различных генотипов полиморфизмов данных рецепторов может влиять на ответ психофармакотерапии шизофрении. Роль мозгового нейротрофического

фактора (BDNF) обуславливается полученными данными о связи с патогенезом как шизофрении, так и аффективных расстройств. Кроме того, есть данные о влиянии данного фактора на когнитивное функционирование человека. Ввиду этого, изучение влияния носительства полиморфизмов вышеописанных генов на когнитивные функции и формирование терапевтической резистентности является целесообразным.

Фармакокинетические фармакогенетические факторы также могут оказывать влияние на метаболизм лекарственных препаратов, в том числе психофармакотерапии. Носительство полиморфизмов *CYP2D6*4* и *CYP2D6*10* ассоциировано с замедленным метаболизмом психотропной терапии, что в свою очередь может оказывать влияние на эффективность проводимой терапии.

В настоящем исследовании проведена комплексная оценка различных факторов, которые могут играть роль в формировании терапевтической резистентности у пациентов с шизофренией, получающих лечение в условиях стационарного или амбулаторного психиатрического отделения. Полученные данные могут лечь в основу персонализированному алгоритму предупреждения развития данного состояния.

Таким образом, актуальность диссертационного исследования Сосина Д.Н. не вызывает сомнения.

Достоверность и новизна исследования и полученных результатов

Научная новизна исследования и полученных результатов заключается в том, что впервые на популяции Северо-Западного региона Российской Федерации было проведено комплексное сравнительное исследование пациентов с наличием и отсутствием проявлений терапевтической резистентности. В результате чего были получены новые данные о структуре психопатологической симптоматики, когнитивных нарушениях и фармакологическом анамнезе пациентов, страдающих шизофренией с проявлениями терапевтической резистентности.

Кроме того, отдельно для каждой изучаемой группы пациентов была проведена оценка влияния носительства полиморфизмов rs6265 *BDNF*, Taq1A *DRD2*, Ser9Gly *DRD3*, T102C *HTR2A*, *CYP2D6*4* и *CYP2D6*10* на когнитивные функции. В результате проведенного анализа были получены данные о влиянии полиморфизма *CYP2D6*4* в группе пациентов с проявлениями и rs6265 *BDNF* в группе пациентов без проявлений терапевтической резистентности на исполнительные функции.

Кроме того, впервые на популяции пациентов Северо-Западного региона Российской Федерации проведено комплексное фармакогенетическое исследование влияния носительства полиморфизмов *CYP2D6*4* и *CYP2D6*10* на формирование терапевтической резистентности при шизофрении. Полученные о более высоком риске развития терапевтической резистентности у носителей генотипов GA гена *CYP2D6*4* и СТ гена *CYP2D6*10*.

Оценена прогностическая значимость влияния различных факторов на когнитивные функции и развитие терапевтической резистентности при шизофрении. Показана высокая значимость влияния тяжести психопатологической симптоматики на когнитивные функции у пациентов с шизофренией. Кроме этого, получены данные о возрастании риска развития терапевтической резистентности при шизофрении с увеличением количества межлекарственных взаимодействий при проведении психофармакотерапии ($p=0,002$). Также риск развития терапевтической резистентности выше у пациентов с более выраженными когнитивными нарушениями ($p=0,0001$).

После проведения детального анализа полученных результатов автор предлагает практические рекомендации, при использовании которых можно снизить риск развития терапевтической резистентности при шизофрении.

Достоверность полученных данных основана на корректно сформулированной цели и задачах исследования. Работа проведена на высоком методическом уровне, на достаточном количестве обследованных пациентов. Были использованы адекватные диагностические методы, а также

применен современный статистический анализ. Анализ полученных данных последователен и вполне обоснован. Сформулированные в работе выводы логичны и плавно вытекают из полученных результатов.

Общая структура диссертационного исследования

Диссертационная работа написана научным языком и имеет традиционную структуру. Изложена на 192 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, трех глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка использованной литературы и приложения. Диссертация иллюстрирована таблицами и диаграммами. Список использованной литературы представлен 213 источниками, из них 30 – отечественных и 183 зарубежных.

Диссертация оформлена согласно требованиям ВАК. Выводы и практические рекомендации соответствуют цели и задачам исследования, аргументированы. Основные научные положения были многократно доложены и обсуждены на всероссийских и зарубежных конференциях. Автореферат соответствует содержанию диссертации.

Значимость полученных результатов работы для науки и практики

Выявленные в диссертационном исследовании результаты о более высокой частоте встречаемости галлюцинаторно-параноидной симптоматики у пациентов с проявлениями терапевтической резистентности при шизофрении позволяют учитывать данный факт при лечении пациентов. Наличие более низких когнитивных нарушений у пациентов данной группы говорит о целесообразности разработке специфических к данному виду нарушений методов терапия, включая как психофармакотерапию, так и различные психотерапевтические методики. Кроме того, необходимо учитывать тот факт, что риск развития терапевтической резистентности возрастает у пациентов с более низкими когнитивными функциями.

Важный практически потенциал несут в себе результаты о влиянии количества межлекарственных взаимодействий и рационального фармакотерапии на формирование терапевтической резистентности при шизофрении. Полученные данные позволяют говорить о целесообразности контроля индекса MAI и количества межлекарственных взаимодействий при фармакотерапии шизофрении, что позволит снизить риск развития терапевтической резистентности.

Выявленные в результате фармакогенетического исследования данные о более высоком риске развития терапевтической резистентности у носителей генотипов GA гена *CYP2D6*4* и CT гена *CYP2D6*10* могут применяться для прогнозирования развития терапевтической резистентности при шизофрении. Кроме того эти данные несут в себе необходимость проведения дальнейших научных исследований с изучением другим полиморфизмов генов системы цитохромов P450.

Полученные ассоциации носительства полиморфизмов rs6265 *BDNF* и *CYP2D6*4* с исполнительными функциями в зависимости от группы пациентов говорят о высоком научном потенциале. Эти данные свидетельствуют о необходимости проведения дальнейших исследований, с целью уточнения их роли при формировании когнитивного дефицита у пациентов с шизофренией.

Отсутствие ассоциации терапевтической резистентности с носительством полиморфизмов rs6265 *BDNF*, Taq1A *DRD2*, Ser9Gly *DRD3* и T102C *HTR2A* говорит об отсутствии целесообразности использования данных полиморфизмов при прогнозировании данного состояния.

Таким образом, полученные соискателем результаты могут стать основой разработки персонализированных алгоритмов прогнозирования терапевтической резистентности при шизофрении. Применение подобных алгоритмов в практическом здравоохранении позволит снизить частоту терапевтической резистентности при шизофрении. Результаты настоящего исследования используются в образовательном процессе при подготовке

специалистов в учебном центре при ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева» Минздрава России.

Личный вклад автора

Ведущая роль в выборе направления исследования, разработке дизайна принадлежит автору. Исследование выполнено диссертантом самостоятельно, включая анализ литературных данных, клинико-психопатологическое и психометрическое обследование пациентов, включенных в исследование. Сосин Д.Н. лично обследовал пациентов, проводил сбор анамнестических данных и анализировал медицинскую документацию. Личный вклад диссертанта являются определяющим и заключается в его участии во всех этапах проведения исследования.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации

Результаты настоящего исследования могут быть использованы при оценке риска развития терапевтической резистентности при проведении фармакотерапии пациентов с шизофренией в условиях стационарного или амбулаторного психиатрического отделения врачами-психиатрами и клиническими фармакологами. Кроме того, они могут быть использованы в педагогической деятельности при подготовке студентов медицинских ВУЗов, ординаторов, аспирантов и слушателей циклов непрерывного медицинского образования по специальности психиатрия и клиническая фармакология. Установленные биомаркеры могут быть использованы при разработке алгоритмов персонализированной оценки риска развития терапевтической резистентности при шизофрении.

Количество печатных работ

По теме диссертационной работы опубликовано 12 печатных работ, в том числе 3 полнотекстовые статьи в изданиях рекомендованных ВАК и 1 полнотекстовая статья в издании из перечня Scopus.

Замечания к работе и вопросы

Принципиальных замечаний к работе и ее оформлению нет. В целом положительно оценивая работу, в порядке дискуссии хотелось бы получить у диссертанта ответы на следующие вопросы:

1. В тексте диссертации (с. 69) при проведении анализа ассоциаций носительства полиморфизма rs6265 гена *BDNF* с клиническими характеристиками приводятся данные о том, что у пациентов с проявлениями терапевтической резистентности при шизофрении носительства генотипа GG ассоциировано с большей длительностью психотического эпизода до назначения лечения. Почему это не отражено в выводах диссертационной работы? Важно ли это для объяснения роли носительства данного полиморфизма на формирование терапевтической резистентности при шизофрении?

2. Чем, по мнению автора, может быть обусловлено отсутствие взаимосвязи полиморфизмов rs6265 *BDNF*, Taq1A *DRD2*, Ser9Gly *DRD3*, T102C *HTR2A* с терапевтической резистентностью?

Заключение

Диссертационная работа Сосина Дмитрия Николаевича на тему: «Предикторы терапевтической резистентности при шизофрении (клинико-терапевтические и фармакогенетические биомаркеры)», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.06. – психиатрия, является самостоятельно выполненным, законченным научно-квалификационным исследованием, в котором содержится решение актуальной научной задачи – предложены подходы к прогнозированию развития терапевтической резистентности при шизофрении.

По научной новизне и практической значимости результатов исследования, методическому уровню выполненная диссертационная работа полностью соответствует критериям п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденным постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842, предъявляемым к

диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор – Сосин Дмитрий Николаевич заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.06 - психиатрия.

Отзыв на диссертацию и автореферат обсужден на научной конференции сотрудников отделения эндогенных расстройств НИИ психического здоровья Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» «27» сентября 2019 г., протокол № 9.

Заместитель директора по научной и
лечебной работе Научно-
исследовательского института
психического здоровья Томского
НИМЦ,
заведующий отделением эндогенных
расстройств
д.м.н., профессор, 14.01.06 - психиатрия

Семке Аркадий Валентинович

Ученый секретарь
Федерального государственного
бюджетного научного учреждения
«Томский национальный исследовательский
медицинский центр Российской академии наук»
(Томский НИМЦ)
кандидат биологических наук



Ирина Юрьевна Хитринская

Томский национальный исследовательский медицинский центр
Российской академии наук
634009, г. Томск, Кооперативный пер., д.5
Тел.: 8 (3822) 51-10-39, 8 (3822) 7243-79, факс: 8 (3822) 72-44-25
e-mail: center@tnimc.ru, mental@tnimc.ru
сайт: www.tnimc.ru