

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА Д 208.093.01 НА БАЗЕ
ФГБУ «НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
ЦЕНТР ПСИХИАТРИИ И НЕВРОЛОГИИ ИМЕНИ В.М. БЕХТЕРЕВА»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ ПО
ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЁНОЙ СТЕПЕНИ ДОКТОРА НАУК

аттестационное дело № _____

решение диссертационного совета от 29 октября 2020 г. № 11 о присуждении
Блохиной Елене Андреевне, гражданке Российской Федерации, учёной степени
доктора медицинских наук.

Диссертация «Стабилизация ремиссии у больных с синдромом
зависимости от опиоидов с помощью налтрексона в различных лекарственных
формах» по специальностям: 14.01.27 – наркология; 14.03.06 – фармакология,
клиническая фармакология принята к защите 19 февраля 2020 года, протокол №
2, диссертационным советом Д 208.093.01, созданным на базе федерального
государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский
исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В.М. Бехтерева»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, 192019, Санкт-
Петербург, ул. Бехтерева, д. 3 (приказ Минобрнауки России № 105/нк от
11.04.2012 г. о создании диссертационного совета).

Соискатель Блохина Елена Андреевна, 1976 года рождения. В 2000 году
соискатель окончила Санкт-Петербургский государственный медицинский
университет им. акад. И.П. Павлова по специальности «Лечебное дело».

С 2000 по 2004 гг. соискатель Блохина Е.А. обучалась в аспирантуре по
специальности «фармакология, клиническая фармакология» в Санкт-
Петербургском государственном медицинском университете им. акад. И.П.
Павлова в Институте фармакологии. В 2004 году защитила диссертацию на
соискание ученой степени кандидата медицинских наук на тему:
«Фармакологический анализ подкрепляющего эффекта кокаина на модели
внутривенного самовведения у мышей» по специальности 14.00.25 –
фармакология, клиническая фармакология в диссертационном совете Д

208.090.03 при Санкт-Петербургском государственном медицинском университете им. акад. И.П. Павлова.

В 2007-2008 гг. соискатель Блохина Е.А. проходила интернатуру по специальности «психиатрия» в Санкт-Петербургском государственном медицинском университете им. акад. И.П. Павлова на кафедре психиатрии и наркологии. В 2008 году прошла профессиональную переподготовку по специальности психиатрия-наркология в Научно-исследовательском психоневрологическом институте им. В.М. Бехтерева.

Соискатель Блохина Е.А. с 2004 по 2014 гг. работала в должности ученого секретаря Института фармакологии СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова. С 2011 года по настоящее время она работает в должности ведущего научного сотрудника лаборатории клинической фармакологии аддиктивных состояний Института фармакологии им. А.В. Вальдмана ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России. С 2014 года она работает по совместительству в Институте фармакологии им. А.В. Вальдмана ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России в должности заместителя директора по научной работе.

Диссертация выполнена в лаборатории клинической фармакологии аддиктивных состояний Института фармакологии им. А.В. Вальдмана ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России.

Научные консультанты – доктор медицинских наук, профессор Крупицкий Евгений Михайлович, место работы: федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В.М. Бехтерева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заместитель директора по научной работе; доктор медицинских наук, профессор Звартау Эдвин Эдуардович, место работы: федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства

здравоохранения Российской Федерации, кафедра фармакологии, заведующий кафедрой.

Официальные оппоненты:

Егоров Алексей Юрьевич, доктор медицинских наук, профессор, место работы: федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт эволюционной физиологии и биохимии имени И.М. Сеченова» Российской академии наук, заведующий лабораторией нейрофизиологии и патологии поведения;

Сиволап Юрий Павлович, доктор медицинских наук, профессор, место работы: федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, профессор кафедры психиатрии и наркологии;

Сычев Дмитрий Алексеевич, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, место работы: федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой клинической фармакологии и терапии дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация – федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет» Правительства Российской Федерации, Санкт-Петербург, в своем положительном отзыве, подписанном Микушевым Сергеем Владимировичем, кандидатом физико-математических наук, проректором по научной работе (заключение составлено Петровой Натальей Николаевной, доктором медицинских наук, профессором, заведующей кафедрой психиатрии и наркологии совместно с Ленской Мариной Владимировной, доктором биологических наук, заведующей кафедрой фармакологии), указала, что диссертация Блохиной Елены Андреевны на тему: «Стабилизация ремиссии у

больных с синдромом зависимости от опиоидов с помощью налтрексона в различных лекарственных формах» является самостоятельно выполненной, завершённой научно-квалификационной работой, в которой сформулировано и обосновано новое решение актуальной научной проблемы – повышение эффективности противорецидивной фармакотерапии синдрома зависимости от опиоидов налтрексоном.

По теме диссертации опубликовано 44 работы, из них 42 статьи в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки Российской Федерации для опубликования основных результатов диссертаций на соискание ученой степени доктора медицинских наук, в том числе 27 статей в журналах, входящих в Scopus. Научные работы соискателя посвящены изучению и оценке эффективности разных подходов к противорецидивной фармакотерапии синдрома зависимости от опиоидов. В диссертации отсутствуют недостоверные сведения об опубликованных соискателем ученой степени работах, перечень публикаций свидетельствует о многолетнем интересе автора к теме диссертации.

Наиболее значительные работы из числа опубликованных в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК:

1. Блохина, Е.А. Применение различных лекарственных форм налтрексона для лечения зависимости от опиоидов / Е.М. Крупицкий, Э.Э. Звартау, Е.А. Блохина // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2011. – Т. 111, № 11, Вып. 2. – С. 66-72.

2. Блохина, Е.А. Инъекционная форма налтрексона пролонгированного действия для лечения опиоидной зависимости: двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое многоцентровое исследование / Е.М. Крупицкий, Е.В. Нунес, У. Линг и др. // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2012. – Т. 112, № 5-2. – С. 3-11.

3. Блохина, Е.А. Инъекционная форма налтрексона пролонгированного действия для лечения опиоидной зависимости: открытое исследование эффективности и безопасности при длительном курсовом лечении / Е.М.

Крупницкий, Е.В. Нунес, У. Линг и др. // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2014. – Т. 114, № 11. – С. 49-56.

4. Блохина, Е.А. Двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование эффективности комбинированной терапии налтрексоном и гуанфацином для стабилизации ремиссии при опийной наркомании / Е.М. Крупницкий, Е.А. Блохина, Э.Э. Звартау и др. // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2015. – Т. 115, № 10. – С. 39-46.

5. Блохина, Е.А. Фармакогенетический анализ влияния генов дофаминовой и опиоидной систем на эффективность комбинированной терапии налтрексоном и гуанфацином больных опиоидной зависимостью / А.О. Кибитов, Е.М. Крупницкий, Е.А. Блохина и др. // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2016. – Т. 116, № 11-2. – С. 36-48.

6. Blokhina, E. Antagonist Treatment for Opioid Dependence: Promise and Hurdles / E. Krupitsky, E. Blokhina, E. Zvartau [et al.] // Current Treatment Options in Psychiatry. – 2017. – P. 1-10.

7. Blokhina, E. Evolution of illicit opioid use among people with HIV infection in St Petersburg, Russia, in the period 2004-2015 / E. Blokhina, E.M. Krupitsky, D.M. Cheng [et al.] // HIV Med. – 2019. – Vol. 20 (7). – P. 450-455.

8. Blokhina, E. Opening up new horizons for psychiatric genetics in the Russian Federation: moving toward a national consortium / O.Y. Fedorenko, V.E. Golimbet, S.A. Ivanova [et al.] // Mol Psychiatry. – 2019. – N.24 (8). – P. 1099-1111.

На диссертацию и автореферат поступили отзывы: академика РАН, доктора медицинских наук, заведующего кафедрой фармакологии федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, профессора Фисенко В.П.; доктора медицинских наук, заведующего кафедрой психиатрии и наркологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический

медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доцента Гречаного С.В.; доктора медицинских наук, профессора кафедры фармакологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, профессора Белозерцева А.Ю.; доктора биологических наук, заведующей лабораторией фармакологической регуляции состояний зависимости федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт фармакологии им. В.В. Закусова», профессора Колик Л.Г.; доктора медицинских наук, заведующего кафедрой медицинской и общей психологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, профессора Менделевича В.Д.; доктора медицинских наук, профессора кафедры психиатрии и наркологии с курсом ИДПО федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доцента Асадуллина А.Р.

Все отзывы положительные, замечаний не содержат. В них говорится о несомненной актуальности темы исследования, адекватности избранных методик поставленным задачам исследования, их современности, обоснованности выводов и положений диссертации, грамотном изложении, важности научного и практического вклада.

Выбор официальных оппонентов обоснован их признанием как ведущих специалистов в данной области наркологии и фармакологии, клинической фармакологии, компетентностью, публикациями по теме диссертации. Выбор ведущей организации обоснован ее научной школой, где работают ведущие специалисты по наркологии и фармакологии, клинической фармакологии.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

- научно обоснованы хорошая переносимость и безопасность комбинации гуанфацина и налтрексона в пероральной лекарственной форме, а также умеренное стресспротективное действие гуанфацина при длительном курсовом лечении, направленном на стабилизацию ремиссии при СЗО;
- научно доказано, что имплантируемая лекарственная форма позволяет значительно повысить эффективность терапии налтрексоном у больных с СЗО, характеризуется хорошей безопасностью и переносимостью, однако, имеет ограничения, связанные с процедурой имплантации;
- выявлено, что длительная блокада опиоидных рецепторов налтрексоном не влияет на динамику влечения к употреблению опиоидов, депрессии, тревоги и ангедонии, выраженность которых постепенно снижается до нормативных значений в ходе лечения;
- выявлена ассоциация носительства полиморфных вариантов генов дофаминовой и опиоидной нейромедиаторных систем с эффективностью терапии налтрексоном как независимо от формы препарата, так и специфично для налтрексона в пероральной форме и в форме имплантата;
- выявлено, что налтрексон в инъекционной форме эффективнее налтрексона в энтеральной форме для стабилизации ремиссии и профилактики рецидива СЗО. Налтрексон в форме инъекций характеризуется хорошей переносимостью и безопасностью;
- обоснована целесообразность использования лекарственных форм налтрексона пролонгированного действия, обеспечивающих длительную блокаду опиоидных рецепторов, как перспективной стратегии стабилизации ремиссий и профилактики рецидива при СЗО.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

- изучена возможность использования комбинации гуанфацина и налтрексона в пероральной лекарственной форме в качестве средств стабилизации ремиссии при СЗО;

- изучены стратегии повышения эффективности противорецидивной терапии СЗО на основе применения лекарственных форм налтрексона с замедленным высвобождением, в сочетании с персонализацией фармакотерапии с выявлением генетических маркеров, ассоциированных с ответом на терапию;
- расширено представление о связи носительства определенных полиморфизмов генов дофаминовой и опиоидной систем с ответом на фармакотерапию, направленную на стабилизацию ремиссии при СЗО.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что:

- впервые в исследовании эффективности и безопасности совместного применения налтрексона и гуанфацина (агониста альфа₂-адренорецепторов) продемонстрирована хорошая переносимость и безопасность выбранной комбинации у больных СЗО;
- впервые продемонстрировано, что гуанфацин обладает умеренным стресс-протективным эффектом, который может быть использован при лечении опиоидной зависимости для снижения восприимчивости больных к стрессорным факторам;
- впервые показана высокая эффективность, хорошая переносимость и безопасность налтрексона в имплантируемой депо-форме и обоснована целесообразность его применения как противорецидивного средства при лечении СЗО в наркологических учреждениях;
- впервые предложен комплекс лечебных мероприятий, позволяющий повысить эффективность противорецидивной терапии СЗО антагонистом опиоидных рецепторов;
- впервые проведено исследование эффективности противорецидивной фармакотерапии СЗО налтрексоном в пероральной и имплантируемой лекарственных формах с применением фармакогенетического подхода;

- впервые выявлена ассоциация между носительством определенных полиморфизмов генов дофаминовой и опиоидной систем и удержанием больных в программе лечения;
- впервые показано, что налтрексон в инъекционной форме способствует стабилизации ремиссии и профилактике рецидива СЗО.

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

- полученные результаты обоснованы использованием валидизированного комплекса клинических, психометрических, биохимических и фармакогенетических методов, а также применением современных методов статистической обработки и анализа данных;
- теоретическая основа исследования построена на основе анализа обширных данных литературы, посвященных проблеме исследования;
- методология исследования базируется на принципах доказательной медицины и основных положениях отечественной и зарубежной психиатрии, наркологии и клинической фармакологии;
- использованы современные методики сбора и обработки информации, включающие клинические, психометрические, методы генетического и биохимического обследования больных, что позволило изучить проблему комплексно и всесторонне;
- установлено качественное совпадение авторских результатов с результатами, представленными в литературных источниках по данной тематике.

Личный вклад соискателя состоит в:

- личном участии во всех этапах процесса подготовки диссертации;
- непосредственном участии соискателя в осуществлении сбора материала и обследовании включённых в исследование пациентов;
- личном участии в апробации результатов исследования;
- личном выполнении обработки и интерпретации экспериментальных данных;

- выполненной лично автором или при участии автора подготовке основных публикаций по выполненной работе.

Диссертация охватывает основные вопросы поставленной научной проблемы повышение эффективности фармакотерапии, направленной на стабилизацию ремиссии при СЗО, что подтверждается наличием последовательного плана исследования, непротиворечивым методологическим подходом к решению поставленных задач, концептуальностью и взаимосвязями выводов.

На заседании 29 октября 2020 года диссертационный совет принял решение присудить Блохиной Е.А. учёную степень доктора медицинских наук, специальности 14.01.27 – наркология; 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 24 человек, из них 7 докторов наук по специальности 14.01.27 – наркология, и 5 докторов наук по специальности 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология, участвовавших в заседании, из 31 человека, входящих в состав совета (из них 5 дополнительно введены для разовой защиты с правом решающего голоса), проголосовали: за – 24, против – нет, недействительных бюллетеней – нет.

Председатель диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор



Незнанов Николай Григорьевич

Учёный секретарь диссертационного совета
кандидат медицинских наук

A handwritten signature in black ink, belonging to the secretary of the dissertation council.

Яковлева Юлия Александровна

29 октября 2020 г.