

«УТВЕРЖДАЮ»

Заместитель директора по инновационному
научному развитию и международному
сотрудничеству ФГБУ «Национальный
медицинский исследовательский центра
психиатрии и неврологии имени В.М.
Бехтерева» Министерства здравоохранения
Российской Федерации,
доктор медицинских наук

В.А. Михайлов



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В.М. Бехтерева» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Диссертация «Предикторы терапевтической резистентности при шизофрении (клинико-терапевтические и фармакогенетические биомаркеры)» выполнена в отделении биологической терапии психически больных.

В период подготовки диссертации с 01.10.2014 и по настоящее время соискатель Сосин Дмитрий Николаевич является младшим научным сотрудником отделения биологической терапии психически больных в федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В.М. Бехтерева» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

В 2012 году окончил государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации по специальности «Лечебное дело».

Справка о сдаче кандидатских экзаменов выдана 06.07.2019 г. федеральным государственным бюджетным учреждением «Национальным медицинским исследовательским центром психиатрии и неврологии имени В.М. Бехтерева» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Справка №524).

Научный руководитель: Иванов Михаил Владимирович – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В.М. Бехтерева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, отделение биологической терапии психически больных, руководитель отделения.

Научный консультант: Сычев Дмитрий Алексеевич – доктор медицинских наук, профессор, профессор РАН, член-корреспондент РАН Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра клинической фармакологии и терапии, заведующий кафедрой., ректор.

Оценка выполненной соискателем работы

Диссертация Д.Н. Сосина «Предикторы терапевтической резистентности при шизофрении (клинико-терапевтические и фармакогенетические биомаркеры)» является завершенным самостоятельным научным трудом. Диссертационная работа построена методически грамотно, объем изучаемой выборке достаточен – 130 пациентов, находившихся на стационарном лечении в ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева Минздрава России, СПб ГБУЗ «Больница №1 им. П.П. Кащенко», а также амбулаторном лечении в СПб ГБУЗ «ПНД №2» и СПб ГБУЗ «ПНД №3» с диагнозами: Шизофрения (F20), Шизотипическое расстройство (F21) и Шизоаффективное расстройство (F25). В проведенном исследовании выделены клинико-психопатологические и когнитивные особенности пациентов с терапевтической резистентностью при шизофрении. Проведен анализ

психофармакотерапии (как текущей, так и в пределах двух предшествующих курсов) и ее оценено ее влияние на формирование терапевтической резистентности.

В результате ассоциативного анализа выделены специфические для каждой исследуемой группы одиночные нуклеотидные полиморфизма генов, влияющих на когнитивные функции (не смотря на тяжесть психопатологической симптоматики и принимаемую психофармакотерапию). Оценено влияния фармакогенетических факторов влияющих на формирование терапевтической резистентности при шизофрении. Критерии отбора являются корректными, число пациентов, включенных в исследование достаточно для обоснования выводов.

Тот факт, что в исследование помимо клинической части присутствует также анализ психофармакотерапии (оценка индекса рациональности терапии и количества межлекарственных взаимодействий различной степени тяжести) и фармакогенетическая часть (оценка изучаемых однонуклеотидных полиморфизмов с клиническими характеристиками) говорит о том, что работа находится на стыке двух специальностей – психиатрии и клинической фармакологии. Данным фактом подтверждается необходимость научного консультанта по клинической фармакологии. Выбор консультантом Сычева Д.А. был основан на том, что он является признанным экспертом в области клинической фармакологии.

Полученные результаты могут послужить основой для создания алгоритма предупреждения развития терапевтической резистентности при шизофрении у пациентов, получающих лечение у психиатра.

Актуальность исследования основана на необходимости выделения предикторов терапевтической резистентности при шизофрении, дальнейшей разработке алгоритмов прогнозирования данного состояния и предупреждения его развития на более ранних сроках психического расстройства. Существующие на сегодняшний день работы, посвященные проблеме терапевтической резистентности, изучают ее с позиции клинической или фармакогенетической стороны. Именно в связи с малочисленностью комплексных исследований в данной области возникла

необходимость в систематизированном и комплексном изучении проблемы терапевтической резистентности при шизофрении.

Личное участие автора в получении результатов

Автору принадлежит ведущая роль в выборе направления диссертационного исследования. Разработка плана исследования, дизайна, анализ источников литературных данных, включение пациентов в исследование и их обследование (психометрическая оценка, сбор клинико-демографических данных, заполнение индивидуальной регистрационной карты, работа с анамнестическими данными, анализ курсов психофармакотерапии), забор образцов крови, разработка и заполнение базы данных, статистическая обработка, анализ полученных результатов, написание статей и текста диссертации выполнены лично автором. Сосин Д.Н. участвовал в подготовке образцов для молекулярно-генетического анализа и в проведении генотипирования. Диссертант участвовал во всех этапах проведения исследования, обобщения и опубликования его результатов.

Степень достоверность результатов проведенного исследования

Диссертационное исследование проведено на высоком методическом уровне, что определяет достоверность полученных результатов. Используются современные методики сбора и обработки исходной информации. Цель сформулирована четко, задачи для ее решения поставлены корректно. Используемые методы исследования соответствуют целям и задачам. Группы обследованных пациентов подобраны правильно, их численность достаточна для выработки обоснованных заключений. Обработка полученных данных проведена адекватными методами математической статистики.

Достоверность лабораторной части исследования основана на достаточном объеме исследования и соответствующим международным стандартам оборудования, имеющем все необходимые сертификаты. Определение носительства одиночных нуклеотидных полиморфизмов осуществлялось при

помощи детектирующего амплификатора CFX96 Touch™ Real-Time PCR Detection System (Bio-Rad, USA).

Научные положения, выводы и практические рекомендации обоснованы достоверными результатами исследования. Полученные результаты являются значимыми в практическом и теоретическом отношении.

Научная новизна

Впервые на популяции пациентов Северо-Западного Федерального округа Российской Федерации проведено комплексное сравнительное исследование пациентов с наличием и отсутствием проявлений ТРШ. Выделен специфический профиль когнитивных расстройств, свойственных для пациентов с проявлениями терапевтической резистентности при шизофрении. Проведена комплексная оценка влияния эндогенных (генетических) и экзогенных (тяжести психопатологической симптоматики и влияние психофармакотерапии) факторов на когнитивные функции у пациентов с шизофренией. Впервые на популяции пациентов Северо-Западного Федерального округа проведено фармакогенетическое исследование ассоциации носительства однонуклеотидных полиморфизмов *CYP2D6*10* и *CYP2D6*4* на формирование терапевтической резистентности при шизофрении.

Практическая значимость

Клиническую значимость работы подтверждает установление взаимосвязи индекса рациональности терапии (MAI, Medication Appropriateness Index) с формированием терапевтической резистентностью при шизофрении. Данный факт говорит о целесообразности использования определения индекса MAI для прогнозирования развития терапевтической резистентности при шизофрении.

Тот факт, что пациенты с проявлениями терапевтической резистентности при шизофрении имеют более низкие показатели когнитивного функционирования свидетельствует о необходимости терапевтических вмешательств именно на данный вид нарушений у пациентов этой группы.

Выявлена ассоциация носительства генотипов (СС ОНП *CYP2D6*10* и GG у *CYP2D6*4* с более рациональной фармакотерапией говорит о том, что носители гетерозиготных генотипов (СТ и GA, соответственно) имеют более высокий риск развития ТРШ. Полученные результаты могут быть использованы в разработке подходов к предупреждению развития терапевтической резистентности при шизофрении.

Внедрение полученных результатов в практику

Результаты настоящего исследования используются в образовательном процессе учебного центра и в лечебной работе федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский центр психиатрии и неврологии имени В.М. Бехтерева» Министерства здравоохранения Российской Федерации и Санкт – Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Психиатрическая больница №1 имени П.П. Кащенко».

Оценка стиля написания и оформления диссертации

Оформление диссертации соответствует требованиям, предъявляемым к кандидатской диссертации. Она написана в монографическом стиле, построена по традиционному плану и состоит из введения, обзора литературы, описании материалов и методов исследования 3 глав собственного исследования, заключения, выводов, практических рекомендаций, приложения. Диссертация изложена на 192 страницах печатного текста. Работа содержит 5 таблиц и 31 диаграмму. Раздел «Приложения» содержит 45 таблиц. Список литературы включает 213 источников, из ни 30 отечественных и 183 зарубежных. Работа написана научным языком, четко структурирована, содержит выдержки и цитаты ведущих отечественных и зарубежных специалистов в области психиатрии и клинической фармакологии, подтверждающих утверждения автора. Автореферат в полной мере отражает содержание диссертации.

**Полнота изложения материалов диссертации в работах,
опубликованных автором.**

По теме диссертационной работы опубликовано 12 научных работ, в том числе 3 полнотекстовые статьи в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве образования и науки Российской Федерации, 1 полнотекстовая статья в издании из перечня SCOPUS, 8 тезисов в сборниках российских и зарубежных конференций.

Результаты диссертационного исследования были представлены в виде устных или стендовых докладах на российских и зарубежных конференциях: 25th Multidisciplinary International Neuroscience and Biological Psychiatry Conference “Stress, brain and behavior” (16-19 May 2018. Saint-Petersburg, Russia); Клиническая психиатрия 21 века: интеграция инноваций и традиций для диагностики и оптимизации терапии психических расстройств (17-18 мая 2018г. Санкт-Петербург, Россия); XIII Международный научный конгресс «Рациональная фармакотерапия» (11-13 октября 2018 г. Санкт-Петербург, Россия); 2-й Российской Зимней школе молодых ученых и врачей по фармакогенетике, фармакогеномике и персонализированной терапии (12 – 15 февраля 2019 г. Москва, Россия); ECNP Workshop for Early Career Scientists in Europe (7-10 March 2019. Nice, France); Инновации в диагностике и лечении психических и наркологических расстройств: междисциплинарный подход (14-15 марта 2019 г. Казань, Россия); 27th European Congress of Psychiatry (6-9 April 2019, Warsaw, Poland); 26th Multidisciplinary International Neuroscience and Biological Psychiatry Conference Stress, brain and behavior (16-19 May 2018. Saint-Petersburg, Russia); Региональной научно-практической конференции в северо-западном федеральном округе «Инновации в диагностике и лечении психических и наркологических расстройств: междисциплинарный подход» (30-31 мая 2019. г. Санкт-Петербург, Россия).

Специальность, которой соответствует диссертация

Диссертационное исследования Сосина Д.Н. соответствует медицинской отрасли науки, специальности 14.01.06. – «Психиатрия».

Диссертация «Предикторы терапевтической резистентности при шизофрении (клинико-терапевтические и фармакогенетические биомаркеры)» Сосина Дмитрия Николаевича рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.06 – «Психиатрия».

Заключение принято на заседании отделения биологической терапии психически больных. Присутствовало на заседании 8 человек. Результаты голосования: «за» - 8 человек, «против» - нет, «воздержалось» - нет, протокол №9 от 17.06.2019.

17.06.2019

Янушко Мария Григорьевна
кандидат медицинских наук,
ведущий научный сотрудник

