

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 КАНДИДАТА
НАУК

аттестационное дело № _____

решение диссертационного совета от 25 марта 2021 г. № 4 о присуждении
Скрябину Валентину Юрьевичу, гражданину Российской Федерации, учёной
степени кандидата медицинских наук.

Диссертация «Персонализированный подход к назначению диазепама у
пациентов с разными клиническими вариантами синдрома отмены алкоголя
(фармакогенетические и фармакокинетические аспекты)» по
специальностям: 14.01.27 – наркология; 14.03.06 – фармакология,
клиническая фармакология принята к защите 24 декабря 2020 года, протокол
№ 15, 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 Скрябин Валентин Юрьевич, 1986 года рождения. В 2009
году соискатель окончил Орловский государственный университет по
специальности «Лечебное дело».

В 2009-2011 гг. соискатель Скрябин В.Ю. проходил клиническую
ординатуру по специальности «психиатрия» в Российской медицинской
академии последипломного образования на кафедре психиатрии. В 2011 году
прошел профессиональную переподготовку по специальности «психиатрия-
наркология» в Российской медицинской академии последипломного
образования.

Соискатель Скрябин В.Ю. с 2012 по 2017 гг. работал в должности врача-психиатра-нарколога государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Московский научно-практический центр Департамента здравоохранения города Москвы». С 2017 года по настоящее время он работает в должности заведующего отделением ГБУЗ «МНПЦ наркологии ДЗМ». С 2020 года он работает по совместительству в ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России в должности ассистента кафедры наркологии.

Диссертация выполнена в ГБУЗ «МНПЦ наркологии ДЗМ». В период подготовки диссертации Скрябин В.Ю. с 01.09.2017 года по 31.08.2021 года обучался в аспирантуре ГБУЗ «МНПЦ наркологии ДЗМ».

Научные руководители – доктор медицинских наук, профессор Брюн Евгений Алексеевич, место работы: государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Московский научно-практический центр наркологии Департамента здравоохранения города Москвы», президент; кандидат медицинских наук Застрожин Михаил Сергеевич, место работы: государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Московский научно-практический центр наркологии Департамента здравоохранения города Москвы», лаборатория генетики и геномики, руководитель лаборатории.

Официальные оппоненты:

Шамов Сергей Александрович, доктор медицинских наук, профессор, место работы: федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра психиатрии, наркологии и психотерапии, заведующий учебной частью;

Воронина Татьяна Александровна, доктор медицинских наук, профессор, место работы: федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт фармакологии имени В.В. Закусова», лаборатория психофармакологии, главный научный сотрудник

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 Скрябина Валентина Юрьевича на тему: «Персонализированный подход к назначению диазепама у пациентов с разными клиническими вариантами синдрома отмены алкоголя (фармакогенетические и фармакокинетические аспекты)» является законченной научно-квалификационной работой, содержит решение крупной научной проблемы – разработка персонализированного подхода к терапии диазепамом пациентов с разными клиническими вариантами синдрома отмены алкоголя на основе омиксных биомаркеров с целью повышения ее эффективности и безопасности

Соискатель имеет 75 опубликованных работ, в том числе по теме диссертации опубликовано 9 работ в рецензируемых научных изданиях. Соискателем по теме диссертации опубликованы 4 статьи в журналах, индексируемых в международной базе данных Scopus, в том числе 3 англоязычных статьи. Научные работы соискателя посвящены изучению и оценке эффективности и безопасности фармакотерапии синдрома отмены алкоголя диазепамом с учетом влияния полиморфных вариантов генов, кодирующих изоферменты цитохрома P-450. 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. Скрябин, В.Ю. Влияние активности CYP3A на эффективность и безопасность диазепама у пациентов с синдромом отмены алкоголя / В.Ю. Скрябин, М.С. Застрожин, Е.А. Гришина, [и др.] // Наркология. – 2019 – Т. – 18. – № 9. – С. 16-24.

2. Скрябин, В.Ю. Взаимосвязь полиморфизма *CYP2C19*17* с показателями эффективности и безопасности диазепама у пациентов с синдромом отмены алкоголя / В.Ю. Скрябин, М.С. Застрожин, Е.А. Гришина, [и др.] // Бюллетень сибирской медицины. – 2019 – Т. – 18. – № 1. – С. 119-126.

3. Скрябин, В.Ю. Влияние полиморфизма *CYP2C19*2* на эффективность и безопасность диазепама у пациентов с синдромом отмены алкоголя / В.Ю. Скрябин, М.С. Застрожин М.С., Е.А. Гришина, [и др.] // Наркология. – 2020 – Т. – 19. – № 1. – С. 37-45; 9 / 0,64 с. ИФ – 0,55.

4. Скрябин, В.Ю. Особенности фармакокинетики, фармакодинамики и фармакогенетики бензодиазепиновых транквилизаторов (обзор литературы) / В.Ю. Скрябин, М.С. Застрожин, Е.А. Брюн, [и др.] // Наркология. – 2020 – Т. – 19. – № 2. – С. 58-66.

На диссертацию и автореферат поступили отзывы: Заслуженного деятеля науки РФ, академика РАН, доктора медицинских наук, директора НИИ психического здоровья Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук, профессора Бохана Н.А.; Заслуженного деятеля науки РФ, доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой фармакологии федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Южно-Уральский государственный университет (национальный исследовательский университет)» Волчегорского И.А.; доктора медицинских наук, заведующего кафедрой фармакологии, клинической фармакологии и доказательной медицины федерального государственного бюджетного образовательного

учреждения высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Мадонова П.Г.; доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой фармакологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России Новикова В.Е.; доктора медицинских наук, заведующей кафедрой фармакологии, организации и экономики фармации медицинского института федерального государственного бюджетного учреждения высшего образования «Петрозаводский государственный университет», профессора Виноградовой И.А.; члена-корреспондента РАН, доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой фармакологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Кубанский государственный медицинский университет Галенко-Ярошевского П.А.; доктора медицинских наук, профессора кафедры психиатрии и наркологии федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации Сиволапа Ю.П.

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:

установлено, что у пациентов с наиболее лёгким течением синдрома отмены алкоголя регистрировался нейровегетативный вариант, в то время у пациентов с наиболее тяжёлым течением – церебральный и психопатологический варианты синдрома отмены;

доказано, что показатели эффективности и безопасности терапии диазепамом не зависят от клинических вариантов СОА, но зависят от от генотипов по полиморфным локусам генов *CYP2C19*, *CYP3A4* и *CYP3A5*;

доказано, что у носителей минорных аллелей по медленным полиморфным маркерам отмечены большая эффективность терапии, но и большая частота возникновения нежелательных реакций;

обоснована целесообразность предварительного фармакогенетического тестирования пациентов с целью выявления категорий пациентов, резистентных к терапии диазепамом, а также имеющих повышенный риск развития нежелательных лекарственных реакций, что может повысить эффективность и безопасность терапии синдрома отмены алкоголя в стационарных и амбулаторных наркологических учреждениях, специализирующихся на лечении и реабилитации данной категории больных.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

сформулирована концепция персонализированного подхода к терапии диазепамом у пациентов с синдромом отмены алкоголя, в развитие которой предложена научная идея использования комплекса фармакогенетических (полиморфизмы генов *CYP2C19*, *CYP3A4* и *CYP3A5*), фармакометаболических (активность изофермента *CYP3A4*) и фармакотранскриптомных (плазменные концентрации микро-РНК *miR-27b*) биомаркеров для решения проблемы повышения эффективности и безопасности психофармакотерапии;

изучено значение фармакогенетических, фармакометаболических и фармакотранскриптомных биомаркеров в прогнозировании эффективности и

безопасности применения диазепама при лечении различных вариантов синдрома отмены алкоголя;

расширено представление о связи полиморфизмов генов, кодирующих изоферменты цитохрома P-450, с эффективностью и безопасностью фармакотерапии синдрома отмены алкоголя;

обосновано проведение фармакогенетического тестирования до начала комплексной терапии пациентов с синдромом отмены алкоголя диазепамом;

обосновано внедрение новых подходов, способствующих повышению эффективности и безопасности фармакотерапии синдрома отмены алкоголя, что имеет важное значение для наркологии и клинической фармакологии.

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

впервые оценена эффективность и безопасность терапии диазепамом при его назначении пациентам с разными клиническими вариантами синдрома отмены алкоголя;

впервые исследовано распределение частот аллелей и генотипов по полиморфным локусам генов *CYP2C19* (681G>A, 636 G>A и -806C>T), *CYP3A4* (C>T intron 6) и *CYP3A5* (6986A>G) у пациентов с синдромом отмены алкоголя и определено их влияние на показатели эффективности и безопасности терапии диазепамом;

впервые оценена взаимосвязь между показателями эффективности и безопасности диазепама и активностью изофермента CYP3A4, участвующего в биотрансформации препарата;

впервые установлена взаимосвязь показателей концентрации диазепама в разных биологических средах (слюна, моча, плазма крови) между собой у больных с синдромом отмены алкоголя, что подтвердило валидность предлагаемых фармакогенетических биомаркёров;

впервые разработаны критерии прогнозирования эффективности и безопасности психофармакотерапии синдрома отмены алкоголя диазепамом на основе фармакогенетического тестирования;

применение комплекса фармакогенетических (полиморфизмы генов *CYP2C19*, *CYP3A4* и *CYP3A5*), фармакометаболических (активность изофермента *CYP3A4*) и фармакотранскриптомных (плазменные концентрации микро-РНК *miR-27b*) биомаркёров является новым подходом, позволяющим решить проблемы повышения эффективности и безопасности фармакотерапии.

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

полученные результаты обоснованы использованием валидированного 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 на 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;

личном участии в подготовке основных публикаций по выполненной работе.

Диссертация охватывает основные вопросы поставленной научной проблемы оценки клинической эффективности и безопасности терапии синдрома отмены алкоголя диазепамом с учетом влияния полиморфных вариантов генов, кодирующих изоферменты цитохрома Р-450, что подтверждается наличием последовательного плана исследования, непротиворечивым методологическим подходом к решению поставленных задач, концептуальностью и взаимосвязями выводов.

На заседании 25 марта 2021 года диссертационный совет принял решение присудить Скрябину В.Ю. учёную степень кандидата 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 3 докторов наук по специальности 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология, участвовавших в заседании, из 30 человек, входящих в состав совета (из них 3 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, written over the bottom part of the official seal.

Яковлева Юлия Александровна

25 марта 2021 г.