

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 03 июня 2021 г. № 8 о присуждении
Ахметовой Лилии Шамилевне, гражданке Российской Федерации, учёной степени
кандидата медицинских наук.

Диссертация «Клинические и фармакогенетические аспекты эффективности
и безопасности антипсихотиков первой и второй генерации» по специальностям:
14.01.06 – психиатрия; 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология
принята к защите 25 марта 2021 года, протокол № 5, 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 Ахметова Лилия Шамилевна, 1990 года рождения. В 2013 году
соискатель окончила Казанский государственный медицинский университет по
специальности «Лечебное дело».

В 2013-2014 гг. соискатель Ахметова Л.Ш. проходила клиническую
интернатуру по специальности «психиатрия» в Казанской государственной
медицинской академии – филиале Российской медицинской академии
непрерывного профессионального образования на кафедре психиатрии и судебно-
психиатрической экспертизы. В период с 2014 по 2016 гг. проходила клиническую
ординатуру по специальности «психиатрия» на кафедре психиатрии и наркологии
при Казанском государственном медицинском университете.

Соискатель Ахметова Л.Ш. с 2014 по 2016 гг. работала в должности врача – психиатра, с 2016 по 2021 гг. – заведующей отделением, с 2021 г. по настоящее время в должности врача – психиатра в Республиканской клинической психиатрической больнице им. В.М. Бехтерева Министерства здравоохранения Республики Татарстан.

Диссертация выполнена в ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева» Минздрава России. В период подготовки диссертации с 01.09.2020 по 01.09.2021 гг. соискатель Ахметова Л.Ш. прикреплена для подготовки диссертации на соискание ученой степени кандидата наук без освоения программы аспирантуры ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева» Минздрава России.

Научные руководители – доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки Российской Федерации Незнанов Николай Григорьевич, место работы: федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В.М. Бехтерева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, директор; доктор медицинских наук Насырова Регина Фаритовна, место работы: федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В.М. Бехтерева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, руководитель центра персонализированной психиатрии и неврологии, главный научный сотрудник.

Официальные оппоненты:

Костюк Георгий Петрович, доктор медицинских наук, профессор, место работы: государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Психиатрическая клиническая больница №1 им. Н.А. Алексеева Департамента здравоохранения города Москвы», главный врач;

Шабанов Петр Дмитриевич, доктор медицинских наук, профессор, место работы: федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Институт экспериментальной медицины» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, заведующий отделом нейрофармакологии им. С.В. Аничкова

дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация – федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации в своем положительном отзыве, подписанном Насыровым Русланом Абдуллаевичем, доктором медицинских наук, профессором, проректором по научной работе (заключение составлено Гречаным Северином Вячеславовичем, доктором медицинских наук, доцентом, заведующим кафедрой психиатрии и наркологии), указала, что диссертация Ахметовой Л.Ш. на тему: «Клинические и фармакогенетические аспекты эффективности и безопасности антипсихотиков первой и второй генерации» является завершенной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований решена научная задача по повышению эффективности и безопасности терапии антипсихотиками пациентов, страдающих расстройствами шизофренического спектра, с выделением фармакогенетического предиктора.

По материалам исследования опубликовано 10 научных работ, в том числе 4 полнотекстовые статьи в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, из них 1 статья, входящая в международную базу данных SCOPUS, 1 статья, входящая в международную базу данных Web of Science, 5 тезисов в сборниках российских и зарубежных конференций. Соискатель участвовала в написании 2 подглав коллективной монографии «Клиническая психофармакогенетика».

Научные работы соискателя посвящены изучению клинических и фармакогенетических аспектов эффективности и безопасности антипсихотиков первой и второй генерации у пациентов с расстройствами шизофренического спектра. 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. Ахметова Л.Ш. Безопасность терапии антипсихотиками: ген серотонинового рецептора *HTR2A* и метаболические нарушения / Л. Ахметова, М Толмачев, Н. Шнайдер, Т. Потупчик, Е. Ершов, А. Бугорский, В. Кравцов, А Тараскина, Б. Андреев, К. Яхин, Н. Незнанов, Р. Насырова // *Врач.* – 2019. - № 1. – С 40–45.

2. Akhmetova L.S. Association of the HTR2A T102C SNP with Weight Gain and Changes in Biochemical Markers in Patients Receiving Antipsychotics / M.Y Tolmachev, L.S. Akhmetova, N.A. Shnayder, E.E. Ershov, A.V. Bugorsky, V.V Kravtsov, A.E. Taraskina, B.V. Andreev, K.K. Yakhin, N.G. Neznanov, R.F. Nasyrova // *Int. J. Biomedicine.* - 2018. – Vol. 8, № 3. – P. 186-191.

3. Ахметова Л.Ш. Фармакогенетика шизофрении в реальной клинической практике: клинический случай / Б.В. Андреев, Р.Ф. Насырова, Н.А. Шнайдер, К.О Миронов, Г.А. Шипулин, О.П. Дрибноходова, Е.А. Голосов, М.Ю. Толмачев, А.А Курылев, Л.Ш. Ахметова, О.В. Лиманкин, Н.Г. Незнанов // *Неврология нейропсихиатрия, психосоматика.* - 2018. – Т. 10, № 4. - С. 88-93 <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2018-4-88-93>.

4. Ахметова Л.Ш. Фармакогенетика антипсихотик-индуцированных метаболических нарушений: актуальное состояние проблемы / Р.Ф. Насырова, Н.А Сивакова, Д.В. Иващенко, Д.Н. Сосин, Е.Е. Ершов, К.А. Сосина, Л.Ш. Ахметова О.В. Воликова, Т.З. Бейбалаева, Н.Г. Незнанов // *Обзор психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева.* - 2016. - № 3. - С. 67-80.

На диссертацию и автореферат поступили отзывы: доктора медицинских наук, члена-корреспондента РАН, заведующего кафедрой психиатрии, наркологии и психотерапии Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, профессора Цыганкова Б.Д.; доктора медицинских наук, члена-корреспондента РАН, профессора кафедры психиатрии и наркологии Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М. Сеченова, Хритинина Д.Ф.; доктора медицинских наук, профессора кафедры психиатрии Российского национального исследовательского медицинского

университета имени Н.И. Пирогова, Морозова П.В.; доктора медицинских наук, заведующего кафедрой психиатрии, медицинской психологии Омского государственного медицинского университета, доцента Усова Г.М.; доктора медицинских наук, заместителя директора центра по развитию и инновационной деятельности Научного центра психического здоровья, профессора Каледы В.Г.; доктора медицинских наук, заведующего кафедрой клинической фармакологии и доказательной медицины Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, профессора Колбина А.С.

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 психиатрии и фармакологии, клинической фармакологии, компетентностью, публикациями по теме диссертации. Выбор ведущей организации обоснован ее научной школой, где работают ведущие специалисты по психиатрии и фармакологии, клинической фармакологии.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

1. согласно полученным данным назначения антипсихотической терапии пациентам с расстройствами шизофренического спектра в условиях Real life setting, галоперидол преимущественно назначался в купирующей фазе терапии, пациентам с выраженной позитивной симптоматикой, тревогой, низкой приверженностью к терапии. В свою очередь, палиперидон назначался в качестве поддерживающей терапии пациентам с расстройствами шизофренического спектра, имеющим более благоприятное течение расстройства, при наличии легких и умеренно-выраженных психотических симптомов.

2. Галоперидол и палиперидон эффективны для купирования позитивных симптомов у пациентов с расстройствами шизофренического спектра,

при этом для палиперидона установлена более выраженная тимотропная активность в отношении коррекции депрессивных симптомов.

3. Палиперидон обладает более благоприятным профилем безопасности по сравнению с галоперидолом ввиду меньшей частоты возникновения экстрапирамидных расстройств, нежелательных реакций со стороны психической сферы, такими, как нарушения концентрации внимания, астения, вялость, повышенная утомляемость, сонливость, седация, нарушения памяти, увеличение продолжительности сна, вегетативные нежелательные реакции.

4. Проведение монотерапии галоперидолом и палиперидолом сопровождалось сопоставимыми изменениями массы тела, гематологических и биохимических показателей на фоне их приема у включенных в исследование пациентов с расстройствами шизофренического спектра.

5. У пациентов с расстройствами шизофренического спектра не выявлена ассоциация между показателями эффективности терапии и носительством полиморфного варианта rs6313 гена серотонинового рецептора HTR2A.

6. Установлена значимость генетического фактора (носительство аллели Т полиморфного варианта гена HTR2A (rs6313) в развитии антипсихотик-индуцированного изменения массы тела у пациентов с расстройствами шизофренического спектра, постоянно проживающих на территории Российской Федерации.

7. Установлена протективная роль аллели С гена серотонинового рецептора HTR2A в отношении антипсихотик - индуцированного изменения массы тела. Обследованные пациенты с расстройствами шизофренического спектра, являющиеся носителями генотипа СС и аллели С, были менее подвержены развитию антипсихотик-индуцированного изменения массы тела, что свидетельствует о целесообразности назначения носителям данного аллеля антипсихотиков с преимущественным аффинитетом к серотониновому рецептору.

8. Определение полиморфного варианта гена серотонинового рецептора HTR2A (rs6313) является целесообразным для прогнозирования безопасности терапии в отношении развития антипсихотик-индуцированного изменения массы тела у пациентов с расстройствами шизофренического спектра.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

полученные результаты проспективного обсервационного когортного фармакогенетического исследования клинического и фармакогенетического аспектов эффективности и безопасности антипсихотиков первой и второй генерации у пациентов с расстройствами шизофренического спектра, постоянно проживающих на территории Российской Федерации, расширяют клинические и фундаментальные знания в области терапии антипсихотиками относительно влияния клинических и фармакогенетических предикторов эффективности и безопасности антипсихотической терапии.

Результаты настоящего исследования являются основой для разработки пилотной диагностической панели для прогноза развития метаболических нежелательных реакций в отношении изменения веса при антипсихотической терапии пациентов с психическими расстройствами шизофренического спектра, которая направлена на повышение эффективности и безопасности психофармакотерапии.

Фармакогенетическое тестирование по выявленному в настоящем исследовании предиктору в отношении развития антипсихотик-индуцированного изменения веса рекомендовано для персонализированного подбора антипсихотиков и прогнозирования безопасности терапии в повседневной психиатрической практике на территории Российской Федерации.

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

впервые на территории Российской Федерации проведено комплексное клиничко-биологическое сравнительное исследование пациентов с расстройствами шизофренического спектра, принимающих антипсихотики первой и второй генерации в режиме монотерапии с установлением фармакогенетического

предиктора безопасности психофармакотерапии в отношении прогнозирования развития антипсихотик-индуцированного изменения веса.

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 база исследования построена на основе анализа обширных данных литературы, посвященной проблеме исследования;

методология исследования базируется на принципах доказательной медицины и основных положениях отечественной и зарубежной психиатрии 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 повышения эффективности и безопасности терапии антипсихотиками первой и второй генерации пациентов, страдающих расстройствами шизофренического спектра, с выделением фармакогенетических предикторов, что подтверждается наличием последовательного плана исследования,

непротиворечивым методологическим подходом к решению поставленных задач, концептуальностью и взаимосвязями выводов.

На заседании 03 июня 2021 года диссертационный совет принял решение присудить Ахметовой Л.Ш. учёную степень кандидата медицинских наук, специальности 14.01.06 – психиатрия; 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 23 человек, из них 6 докторов наук по специальности 14.01.06 – психиатрия, и 3 доктора 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 – 20, против – 3, недействительных бюллетеней – нет.

Заместитель председателя диссертационного совета,
доктор медицинских наук, профессор

Макаров Игорь Владимирович

Учёный секретарь диссертационного совета,
кандидат медицинских наук

Яковлева Юлия Александровна

03 июня 2021 г.

Подпись Мухоморова И. В.
ЗАВЕРЯЮ
Секретарь Мухоморова И. В.
И. В. Мухоморова 20 03 г.