

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертационную работу Штань Марии Сергеевны «Прогностическая роль полиморфизма некоторых генов в развитии дислипидемических осложнений при психофармакотерапии у больных шизофренией», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.06 – психиатрия

Актуальность темы диссертации

На современном этапе развития медицины все большее значение приобретает поиск биомаркеров различных заболеваний. Несмотря на проведенные многочисленные биологические исследования этиопатогенетические, клинические, метаболические и другие аспекты психических расстройств остаются дискуссионными, что связано с гетерогенностью данных расстройств, а также особенностями различных модифицирующих предрасположенности факторов.

Пациенты с первым психотическим эпизодом шизофрении представляют важную группу с клинической точки зрения, так как адекватная терапия данной категории пациентов в первые пять лет может обеспечить устойчивую ремиссию, а также улучшить их социальное функционирование и качество жизни.

Современные биологические исследования позволили выявить обменные нарушения у пациентов при манифестации первого эпизода шизофрении, что может быть обусловлено различными точечными мутациями в генах, связанных с регуляцией углеводного, жирового, белкового и других обменов.

Широкое применение в повседневной клинической практике антипсихотических препаратов для лечения больных шизофренией в значительной степени может усиливать риск развития основных обменов веществ, и, в частности, дислипидемических нарушений. Исследования в области влияния антипсихотиков на липидный обмен носят противоречивый

характер. Следовательно, поиск не только генетических факторов предрасположенности к развитию самой шизофрении, но и выделение группы генетически уязвимых лиц к дислипидемическим нарушениям позволит в последующем как прогнозировать данные расстройства, так и своевременно их корректировать. Это дает основание утверждать, что научная проблема, сформулированная в диссертации М.С. Штань является актуальной.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций

Исследование проведено на высоком научно-методическом уровне, основано на анализе достаточного по объему клинического материала, включающего 80 пациентов. Строгие критерии отбора позволили детально проанализировать психопатологические, биохимические особенности у пациентов с первым эпизодом шизофрении, изучить не только частоту встречаемости аллелей и генотипов полиморфизмов (G-75A) гена *APOA-1*, гена *APOB* (rs5742904), гена *APOC3* (rs5128), гена *APOE* (Leu28/28Pro), гена *LEPR* (Arg223Gln), но и их ассоциацию с показателями липидного спектра и клиническими проявлениями. Статистическая обработка полученных данных корректна, является достаточной для констатации обоснованности полученных выводов и проведена с использованием непараметрических методов. Выводы и практические рекомендации логически вытекают из результатов исследования и в полном объеме отражают поставленные задачи.

М.С. Штань грамотно использует и анализирует научные методы, известные достижения и теоретические положения других авторов по вопросам метаболических нарушений у больных шизофренией. Список использованной литературы содержит 335 наименований.

Общие методические принципы, использованные автором, можно считать достаточными для обеспечения данного научного исследования. Для анализа автором выбраны методы – клинико-психопатологический, психометрический, биохимический, физикальный, молекулярно-

генетический, статистический, позволяющие решить поставленные цель и задачи, а также объективно оценить полученные результаты. Автор в процессе работы выделяет терапевтическую выборку с учетом применяемого антипсихотического препарата, а в дальнейшем деление пациентов по группам идет в зависимости от носительства генотипов искомых полиморфизмов генов. Это позволило решить поставленные задачи и обоснованно подойти к выводам и рекомендациям.

Новизна и достоверность

В качестве новых научных результатов диссертантом выдвинуты положения о частоте встречаемости аллелей и генотипов полиморфизмов 3238C/G гена *APOC3*, (G-75A) гена *APOA-1*, Arg223Gln гена *LEPR* у больных шизофренией, выделена группа генетически уязвимых к дислипидемическим нарушениям лиц как при манифестации шизофрении, так и на фоне проводимой антипсихотической терапии, изучены клинические особенности эндогенного процесса в зависимости от носительства генотипов искомых полиморфизмов генов. Научные положения и выводы сопоставлены с данными других исследований.

В диссертационном исследовании впервые предложены необходимые в клинической практике врача-психиатра методы прогнозирования дислипидемических нарушений, основанные на проведении молекулярно-генетического анализа и выявлении минорных аллелей полиморфизмов 3238C/G гена *APOC3*, (G-75A) гена *APOA-1*. Важным результатом является констатация зависимости изменения отдельных показателей липидного спектра на фоне проводимой антипсихотической терапии в зависимости от носительства генотипов изучаемых полиморфизмов.

Автором внесен вклад в расширение представлений о генетических факторах риска дислипидемических нарушений у больных с первым эпизодом параноидной шизофрении, возрастающем при проведении психофармакотерапии.

Методологические принципы, предложенные в исследовании, могут применяться для дальнейших научно-практических разработок в области изучения метаболических нарушений у больных шизофренией.

Основные результаты диссертации опубликованы в 10 печатных работах, из них 5 статей – в изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ, они неоднократно обсуждались на различных конференциях.

Оформление и содержание автореферата соответствует структуре и содержанию диссертационной работы. В диссертации М.С. Штань имеются все необходимые ссылки на авторов и источники заимствования, оформленные надлежащим образом. Имеется заключение об оригинальности работы по системе «Антиплагиат».

Замечания

Принципиальных замечаний по работе нет, но есть вопросы, требующие уточнения:

1. Почему для сопоставления с галоперидолом был выбран рисперидон?
2. Результаты сравнения антипсихотических препаратов не нашли отражения в практических рекомендациях. В случае выявления генотипов, ассоциированных с высоким риском развития метаболических осложнений каким нейролептикам следует отдать предпочтение?

Заключение

Таким образом, диссертация Штань Марии Сергеевны на тему «Прогностическая роль полиморфизма некоторых генов в развитии дислипидемических осложнений при психофармакотерапии у больных шизофренией» представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной задачи персонифицированного подхода в прогнозировании дислипидемических осложнений при

психофармакотерапии у пациентов с параноидной шизофренией, имеющей существенное значение для психиатрии.

По своей актуальности, новизне, научно-практической значимости диссертация Штань М.С. на тему «Прогностическая роль полиморфизма некоторых генов в развитии дислипидемических осложнений при психофармакотерапии у больных шизофренией» полностью соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук согласно п.9 и п.10 «Положения о присуждении ученых степеней», а сам автор, Штань Мария Сергеевна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.06 – психиатрия (медицинские науки).

Официальный оппонент

Доктор медицинских наук (14.01.06 – психиатрия),
профессор кафедры психиатрии и наркологии ФГБОУ ВО
«Московский государственный медико-стоматологический
университет им. А.И. Евдокимова»
Минздрава России

Г.А. Алешкина

16 мая 2018г.

Подпись доктора медицинских наук Г.А. Алешкиной удостоверяю

Ученый секретарь
ФГБОУ ВО «Московский государственный
медико-стоматологический университет
им. А.И. Евдокимова» Минздрава России,
Заслуженный врач России,
Лауреат Премии Правительства России,
доктор медицинских наук, профессор

Ю.А. Васюк

ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический
университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России
Адрес: 127473, г. Москва, ул. Делегатская, д.20, стр.1
Тел.: +7 (495) 609-67-00; +7 (499) 324-74-18; e-mail: psychiatry@msmsu.ru