

«УТВЕРЖДАЮ»

Директор ФГБНУ

«Научный центр психического
здравья»,

д.м.н., профессор

Т.П. Клюшник

«28» апреля 2018 г.

ОТЗЫВ

**ведущей организации 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
(медицинские науки)**

Актуальность диссертационного исследования определяется значимостью проблемы метаболических нарушений и, в частности, нарушений липидного обмена у пациентов с первым эпизодом шизофрении. Обменные нарушения в свою очередь могут значительно ухудшать качество жизни данной категории лиц, и приводить к нарушению комплаентности в приеме поддерживающей терапии, что в дальнейшем приведет к обострению эндогенного заболевания. Сегодня для практического использования требуются новые способы своевременного прогнозирования или коррекции дислипидемических нарушений у больных шизофренией. Поэтому, возрастает роль исследований, направленных на выявление возможных генов-кандидатов обменных нарушений, а также выделение группы генетически уязвимых к дислипидемическим нарушениям лиц, страдающих шизофренией с выходом на персонифицированный подход к терапии каждого пациента.

Основное внимание в работе уделено исследованию важной научной задачи – определению риска развития дислипидемических нарушений у носителей различных генотипов генов аполипопротеинов A1, В, Е, С3, и

гена, кодирующего лептиновые рецепторы, при манифестации эндогенного процесса и на фоне антипсихотической терапии, влияющей в итоге на дальнейшую тактику ведения пациента.

Выводы и рекомендации по этому вопросу являются необходимыми в практической деятельности врача-психиатра, занимающегося ведением и лечением пациентов с первым эпизодом шизофрении.

Основные научные результаты и их значимость для науки и практики

Научная новизна исследования заключается в том, что впервые на выборке пациентов с первым психотическим эпизодом из популяции Забайкальского края изучена распространённость аллелей и генотипов следующих полиморфизмов генов: *APOA-1* (G-75A), *APOB* (rs5742904), *APOC3* (rs5128), *APOE* (Leu28/28Pro).

Значимым в работе является определение уровня основных показателей липидного спектра с учетом носительства различных генотипов, а также установление их количественного содержания на фоне проводимой антипсихотической терапии. Впервые изучены особенности клинической картины шизофрении у носителей полиморфизмов генов *APOA-1* (G-75A), *APOC3* (rs5128), *LEPR* (Arg223Gln).

В ходе проведённого исследования получены новые, представляющие как научный, так и практический интерес данные относительно пациентов, имеющих риск развития нарушений липидного обмена в зависимости от носительства генотипов искомых полиморфизмов. С практической точки зрения значимым является выявление группы уязвимых к дислипидемическим нарушениям больных шизофренией, что позволит спрогнозировать обменные нарушения и выбрать наиболее приемлемую тактику ведения каждого пациента.

Исследование, выполненное Штань М.С., проведено в соответствие с современными стандартами, на высоком научном уровне. Автором лично

разработан дизайн исследования, сформулированы не только критерии включения пациентов в исследование, но и критерии исключения.

По теме работы осуществлен детальный анализ научной литературы, в том числе и зарубежной. Автором лично проведено клиническое исследование психопатологических особенностей у 80 больных шизофренией и эффективности терапии с применением современных валидных психометрических шкал, определены физикальные данные.

Штань М.С. подробно изучила особенности показателей липидного спектра у носителей аллелей и генотипов полиморфизмов генов (G-75A) *APOA-1*, *APOC3* (rs5128), *LEPR* (Arg223Gln), являющихся уроженцами Забайкальского края с учетом принадлежности к европеоидной расе.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации.

Считаем целесообразным использовать результаты диссертационной работы в педагогическом процессе в высших медицинских учебных заведениях на кафедрах психиатрии, при подготовке и переподготовке врачей по специальности «Психиатрия», в практической деятельности специалистов психиатрических стационаров, поликлиник, проводящих ведение и лечение пациентов не только с первым эпизодом шизофрении, но и с больными, длительно страдающими данным заболеванием.

Проведенное исследование вносит несомненный вклад в развитие психиатрии, способствует более глубокому пониманию закономерностей развития обменных нарушений у больных шизофренией и является перспективным направлением для дальнейших исследований в области клинической и биологической психиатрии.

Замечания

Вместе с тем имеется ряд вопросов и замечаний:

1. В диссертации использована небольшая по меркам генетических исследований исходная выборка как больных шизофренией, так и здоровых

людей контрольной группы. При этом в ходе исследования выборку больных делили еще на две подгруппы. Оценивал ли автор мощность выборки при планировании исследования?

2. В разделе Статистические методы указано, что уровень значимости составляет 5%. В то же время проводилось сравнение нескольких показателей. Непонятно, вводилась ли поправка на множественность сравнений.

3. Согласно табл.31 частота генотипов в контрольной группе не соответствует закону Харди-Вайнберга, как можно объяснить этот результат?

4. Автор отмечает, что с целью выявления ассоциации генотипов с риском развития дислипидемических нарушений у больных применялась таблица сопряженности. Неясно, какие группы и какой численности были использованы для составления таблицы.

5. В диссертации встречаются малоиспользуемые в генетической литературе термины, а также в некоторых случаях обсуждаются статистически незначимые различия.

Данные вопросы и замечания не снижают научной и практической значимости диссертационной работы.

Печатные работы

Опубликованные по результатам исследования 10 научных работ в виде статей (из них 5 в рецензируемых журналах из Перечня рекомендуемых в ВАК), тезисов в полной мере отражают основные положения диссертации.

Автореферат соответствует основному содержанию диссертационной работы. В исследовании М.С. Штань представлены надлежащим образом оформленные ссылки на авторов и источники заимствования. Имеется заключение об оригинальности работы (отчет о проверке от 06.02.2018 10:27:24 ID:2, проверено системой «Антиплагиат»).

Заключение

Диссертация Штань М.С. на тему: «Прогностическая роль полиморфизма некоторых генов в развитии дислипидемических осложнений

при психофармакотерапии у больных шизофренией» представляет собой завершенную научно-квалификационную работу, которую можно квалифицировать как решение научной задачи – выход на персонифицированный подход в прогнозировании дислипидемических осложнений при психофармакотерапии у пациентов с параноидной шизофренией.

Новые научные результаты, полученные Штань М.С. имеют существенное значение для психиатрии. Работа отвечает требованиям пп.9 и 10 «Положения о присуждении ученых степеней», предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ему ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.06 – Психиатрия (медицинские науки).

Отзыв на диссертацию и автореферат обсужден и утвержден на заседании Ученого совета ФГБНУ «Научный центр психического здоровья» «24» апреля 2018 г., протокол № 3.

ФГБНУ «Научный центр психического здоровья»,
главный научный сотрудник отдела
по изучению эндогенных психических расстройств, профессор,
доктор медицинских наук
(по специальности 14.01.06 – психиатрия)

В. Г. Каледа

Адрес: 115522, г. Москва, Каширское шоссе, д.34/1
Телефон: 8 (495) 109 – 03 – 93
e-mail: ncpz@ncpz.ru

Подпись главного научного сотрудника отдела по изучению эндогенных психических расстройств, профессора, доктора медицинских наук В. Г. Каледа заверяю.

Ученый секретарь ФГБНУ
«Научный центр психического здоровья»,
доктор медицинских наук

Александра Николаевна Бархатова