

**УТВЕРЖДАЮ**  
Директор  
Федерального государственного  
бюджетного научного учреждения  
«Томский  
национальный исследовательский центр  
Российской академии наук»,  
академик РАН,  
д.б.н., профессор  
В.А. Степанов



«12» сентября 2022 г.

### **О Т З Ы В**

ведущей организации на диссертационную работу  
**Озорнина Александра Сергеевича** на тему: «Ранние метаболические нарушения при психофармакотерапии у больных с первым эпизодом шизофрении: клинико-патогенетические закономерности», представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности: 14.01.06 – «психиатрия».

#### **Актуальность темы**

Актуальность темы определяется недостаточной изученностью особенностей клинических проявлений, патогенетических механизмов и предрасполагающих факторов метаболических нарушений, возникающих при антипсихотической терапии у больных с первым эпизодом шизофрении.

Результаты современных исследований свидетельствуют о большом распространении метаболических расстройств у больных шизофренией. Одним из основных факторов их появления является антипсихотическая терапия, в которой пациенты с шизофренией нуждаются неопределенно продолжительное время. Метаболические нарушения способствуют ухудшению соматического здоровья больных, что негативно сказывается на качестве и продолжительности их жизни. Доказано, что метаболический синдром ассоциирован с развитием сердечно-сосудистой патологии, которая, по мнению разных авторов, является ведущей причиной преждевременной

ненасиленной смертности пациентов с шизофренией. Необходимо учитывать, что некоторые компоненты метаболического синдрома, такие как избыточная масса тела, снижают приверженность больных к антипсихотической терапии. Это в свою очередь повышает риск обострения эндогенного заболевания и обуславливает неблагоприятное его течение.

Известно, что формирование метаболических расстройств у пациентов с первым эпизодом шизофрении имеет свои особенности. Так, по данным отечественных и зарубежных исследований метаболические расстройства у этой категории больных могут возникать в самом начале лечения, и при терапии как антипсихотиками второго, так и первого поколений. Кроме того этим нарушениям способствует терапия теми нейролептиками, применение которых у хронифицированных пациентов метаболические расстройства не вызывает. Вместе с тем к настоящему времени проблема метаболических нарушений у больных с первым эпизодом шизофрении до конца не раскрыта. Их клинические особенности исследованы не в полной мере, а существующие сведения зачастую являются фрагментарными или противоречивыми. Являются не достаточно изученными их патогенетические механизмы и предрасполагающие факторы.

Исходя из этого основное внимание в работе уделено исследованию важной проблемы – установлению клинических закономерностей, патогенетических аспектов и генетических предпосылок развития метаболических нарушений у больных с первым эпизодом шизофрении, получающих лечение антипсихотиками, с целью разработки критериев индивидуального прогнозирования и профилактики метаболических расстройств. Выводы и рекомендации по этому вопросу являются необходимыми для улучшения качества оказания психиатрической помощи больным с первым эпизодом шизофрении.

## **Научная новизна исследования и полученных результатов, выводов и рекомендаций**

Озорниным А.С. на основе проведенного комплексного исследования получен ряд оригинальных научных результатов. Разработана новая научная концепция «ранних метаболических нарушений», возникающих у больных с первым эпизодом шизофрении в самом начале антипсихотической терапии. Автором впервые было установлено, что метаболические нарушения у пациентов с первым эпизодом шизофрении диагностируются уже в первый месяц антипсихотической терапии. При этом их клинические проявления не зависят от антипсихотического препарата и генетических особенностей больных, в то время как изменения биохимических показателей у пациентов, получающих лечение антипсихотиками и первого, и второго поколений, определяются генетическими факторами – носительством полиморфизмов генов apoA1, apoC3 и D $\beta$ H. По результатам проведенного исследования Озорниным А.С. были разработаны критерии прогнозирования метаболических нарушений у больных с первым эпизодом шизофрении, получающих купирующую антипсихотическую терапию.

Согласно новой научной гипотезе адипокины играют важную роль в патогенезе «ранних метаболических нарушений» у больных с первым эпизодом шизофрении. Автором доказано, что при антипсихотической терапии меняется содержание адипокинов в сыворотке крови, причем их количество ассоциировано с параметрами липидного обмена.

В диссертационной работе расширены представления о влиянии антипсихотиков на липидный обмен. Автор привел убедительные доказательства о повышении концентрации неэстерифицированных жирных кислот в сыворотке крови при использовании антипсихотиков первого (галоперидола) и второго (рисперидона) поколений, что имеет патогенетическое значение для формирования метаболического синдрома.

Новыми являются данные об ассоциации у больных с первым эпизодом

шизофрении тяжести психических расстройств и динамики улучшения психического состояния при терапии антипсихотиками первого (галоперидола) и второго (рисперидона) поколений с носительством генотипов полиморфного варианта гена дофамин- $\beta$ -гидроксилазы (D $\beta$ H).

### **Основные научные результаты и их значимость для науки и практики**

Объектом исследования явились 212 больных с первым эпизодом шизофрении. Контрольную группу составили 152 здоровых добровольцев, сопоставимых по возрасту, полу, массе тела и индексу массы тела с обследованными пациентами. Важное значение имеет то, что исследование метаболических расстройств проводилось у больных, никогда ранее не получавших антипсихотические препараты, находящихся на лечении в условиях круглосуточного стационара. Последнее обстоятельство уравнивало пациентов в количестве и качестве потребляемой пищи, их энергетических затратах. Оценка метаболических нарушений осуществлялась на 8-й недели терапии галоперидолом или рисперидоном путем изучения изменений антропометрических и биохимических параметров во взаимосвязи с рядом генетических полиморфизмов.

В диссертационном исследовании Озорнина А.С. были применены валидные клинические шкалы, использованы современные лабораторные методы определения биохимических и генетических параметров, анализ полученных данных осуществлен корректно с применением математико-статистических методов. Таким образом, достаточное количество обследованных больных и выбранная автором методология исследования обусловили достоверность полученных результатов.

Автором было показано, что у больных с первым эпизодом шизофрении увеличение массы тела, окружностей живота и бедер регистрируется уже в 1-й месяц терапии антипсихотиками как первого поколения (галоперидолом), так и второго – рисперидоном. При этом

изменения антропометрических параметров схожи у пациентов, получавших терапию галоперидолом и рисперидоном, и не зависят от генетических факторов (носительства полиморфных вариантов генов apoA1, apoC3 и D $\beta$ H). Установлено, что изменения биохимических параметров обуславливаются не только используемым нейрореплетиком, но и определяются генетическими характеристиками больных.

Автором выявлено, что при терапии галоперидолом и рисперидоном происходит однотипное ухудшение показателей липидного обмена (в сыворотке крови повышается содержание общего холестерина и его атерогенных фракций, увеличивается количество неэстерифицированных жирных кислот). Эти изменения имеют неблагоприятное значение, поскольку указанные нарушения липидного обмена патогенетически связаны с формированием метаболического синдрома.

Одним из наиболее значимых научных достижений Озорнина А.С. является установление важной роли модификации количества адипокинов в сыворотке крови в развитии метаболических нарушений у больных с первым эпизодом шизофрении. По результатам проведенного исследования автору удалось определить особенности изменений содержания адипокинов при терапии галоперидолом и рисперидоном, а также выявить взаимосвязи их количества с показателями липидного обмена.

Озорниным А.С. был исследован ряд полиморфных вариантов генов, имеющих значение для формирования метаболических нарушений. Автором доказано, что выраженность изменений параметров липидного обмена и характер модификации содержания адипокинов при антипсихотической терапии определяется генетическими факторами – носительством полиморфных вариантов генов APOA1, APOC3 и D $\beta$ H. Кроме того, проведенный автором MDR-анализ позволил установить, что межгенное взаимодействие полиморфных вариантов генов APOA1, APOC3, APOE и D $\beta$ H может увеличивать риск развития шизофрении.

Значимость результатов для науки заключается в том, что теоретические выводы раскрывают клинические закономерности и патогенетические механизмы развития метаболических нарушений у больных с первым эпизодом шизофрении, возникающих в условиях антипсихотической терапии. Полученные результаты доказывают роль генетического фактора в формировании метаболических расстройств.

Практическое значение результатов работы определяется тем, что они могут повысить качество психиатрической помощи больным с первым эпизодом шизофрении, решая проблему прогнозирования метаболических нарушений современной антипсихотической терапии. Результаты работы нашли применение в клинической практике крупного психиатрического стационара г. Читы, а также могут быть использованы при подготовке врачей-психиатров.

#### **Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации**

Считаем целесообразным продолжить работу, направленную на совершенствование проведения антипсихотической терапии больным с первым эпизодом шизофрении с учетом их генетических особенностей. В частности, результаты диссертационного исследования свидетельствуют, что носительство полиморфных вариантов генов APOA1, APOC3 и DβH может прогнозировать нарушения липидного обмена и характер изменений содержания адипокинов в сыворотке крови. Интересными для практического использования являются сведения об ассоциации динамики улучшения психического состояния с носительством полиморфизма гена DβH.

Таким образом, полученные результаты исследования могут явиться основой для разработки критериев персонифицированного назначения антипсихотических препаратов, что может повысить качество оказания психиатрической помощи.

Рекомендуем использовать материалы диссертационного исследования,

особенно те, в которых доказана роль генетического фактора в формировании метаболических нарушений у больных с первым эпизодом шизофрении, получающих антипсихотическую терапию, в учебном процессе на кафедрах психиатрии, на курсах усовершенствования врачей факультетах последипломного образования.

### **Общие замечания**

Принципиальных замечаний к диссертационной работе нет. В целом ее оценка положительная. Вместе с тем имеется ряд вопросов, которые хотелось бы обсудить в ходе дискуссии:

1. Почему проводилась оценка метаболических нарушений у больных с первым эпизодом шизофрении через 8 недель антипсихотической терапии, а не через больший отрезок времени?
2. Чем объясняется характер нарушений содержания адипокинов в сыворотке крови у пациентов с первым эпизодом шизофрении? Имеет ли это патогенетическое значение для развития шизофрении?

Данные вопросы не снижают научную и практическую ценность диссертационной работы.

### **Заключение**

Диссертация Озорнина Александра Сергеевича на тему «Ранние метаболические нарушения при психофармакотерапии у больных с первым эпизодом шизофрении: клинико-патогенетические закономерности» представляет собой законченную научно-квалификационную работу, в которой на основании выполненных автором исследований разработаны теоретические положения и решена актуальная научная проблема прогноза развития метаболических нарушений, возникающих при антипсихотической терапии, у больных с первым эпизодом шизофрении, имеющая важное значение для повышения качества оказания психиатрической помощи.

Новые научные результаты, полученные диссертантом, имеют существенное значение для науки и практики. Работа отвечает требованиям п.9 и п.10 «Положения о порядке присуждения ученых степеней» Постановления Правительства РФ от 24.09.2013 №842 (с учетом изменений Постановления Правительства РФ от 21.04.2016 №335; от 20.03.2021 №426), предъявляемым к докторским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ему ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.06 – психиатрия.

Отзыв на диссертацию и автореферат обсужден на объединенном заседании отделения эндогенных расстройств и лаборатории молекулярной генетики и биохимии НИИ психического здоровья Томского НИМЦ 20 августа 2022 года, протокол № 1.

Заместитель директора  
по научной и клинической работе,  
заведующий отделением  
эндогенных расстройств  
НИИ психического здоровья  
Томского НИМЦ,  
доктор медицинских наук (14.01.06 – психиатрия),  
профессор

Семке Аркадий Валентинович

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение  
«Томский национальный исследовательский медицинский центр  
Российской академии наук» (Томский НИМЦ)  
Юр.адрес: Кооперативный пер., д. 5, Томск, 634009  
Факт.адрес: Набережная реки Ушайки ул., д. 10, Томск, 634050  
Тел. / факс: 8 (3822) 51 22 28  
e-mail: center@tnimc.ru

Подпись д.м.н., профессора Семке Аркадия Валентиновича заверяю:  
Ученый секретарь  
Федерального государственного бюджетного  
научного учреждения  
«Томский национальный исследовательский  
медицинский центр  
Российской академии наук»,  
кандидат биологических наук

09.09.2022

Хитринская Ирина Юрьевна