

## ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, доцента, профессора кафедры психиатрии и наркологии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации Алешкиной Галины Андреевны на диссертацию Озорнина Александра Сергеевича «Ранние метаболические нарушения при психофармакотерапии у больных с первым эпизодом шизофрении: клинико-патогенетические закономерности», представленную к защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.06 – «Психиатрия» (медицинские науки)

### Актуальность темы диссертации

Известно, что наиболее выраженные биологические изменения у больных шизофренией происходят во время первого психотического приступа. В связи с этим своевременная и качественная психиатрическая помощь при первом эпизоде болезни может способствовать более благоприятному ее течению и восстановлению социальных функций пациентов. При этом большое значение имеет продолжительная антипсихотическая терапия, которая позволяет эффективно воздействовать на позитивные и негативные симптомы заболевания, предупреждать рецидивирование психотических расстройств. Необходимо учитывать, что больные с первым эпизодом шизофрении более чувствительны к воздействию антипсихотических препаратов и более уязвимы к метаболическим побочным эффектам по сравнению с пациентами с длительно текущим заболеванием. В свою очередь появление метаболических нарушений не только ухудшает соматическое здоровье больных и качество их жизни, но и негативным образом сказывается на их приверженности к медикаментозному лечению.

Несмотря на наличие многочисленных отечественных и зарубежных исследований метаболических нарушений у больных шизофренией, особенности этих расстройств у пациентов с первым эпизодом до конца не

изучены. На сегодняшний день не установлены их клинические характеристики, патогенетические механизмы развития, не выделены предрасполагающие факторы.

С этих позиций диссертационное исследование Озорнина А.С. является актуальным и необходимым для решения важной клинической проблемы психиатрии – прогнозирования метаболических нарушений у больных с первым эпизодом шизофрении. Определение клинических закономерностей и некоторых патогенетических механизмов формирования метаболических нарушений у пациентов с первым эпизодом шизофрении позволяет расширить теоретические представления об их развитии, что имеет большое значение для психиатрической науки.

#### **Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций**

В исследовании всесторонне рассматривается проблема метаболических нарушений у больных шизофренией. Рассматривая причины и механизмы формирования метаболических нарушений у больных шизофренией, диссертант аргументировано и логично обосновывает, что на современном этапе основным фактором развития этих расстройств является антипсихотическая терапия. При этом он отмечает, что вариабельность возникновения метаболических нарушений у больных шизофренией вероятнее всего связана с их генетической разнородностью. Диссертант по результатам анализа литературы приходит к выводу о недостаточной изученности проблемы метаболических нарушений у больных с первым эпизодом шизофрении.

Автор точно и корректно определяет цель и задачи исследования, необходимые для решения научной проблемы. Дизайн исследования четко структурирован. Диссертантом определены критерии включения в исследование и исключения из него, указаны сроки оценки психического состояния (при помощи психометрических шкал) и антропометрических

параметров, забора биологических проб для проведения лабораторных исследований. Количество представителей в клинической группе и группе контроля достаточно для получения достоверных результатов. Все включенные в исследование пациенты с первым эпизодом шизофрении были молодого возраста и ранее никогда не принимали антипсихотические препараты. Таким образом, было исключено влияние возрастного фактора и предшествующей антипсихотической терапии на изучаемые биологические параметры. Набор исследуемых биологических показателей научно обоснован и необходим для достижения цели исследования и решения поставленных задач. Исследование имеет проспективный характер, предусматривает оценку клинических показателей и биологических параметров до начала терапии и через 8 недель лечения.

Достоверность данных обеспечивается использованием современных средств и методик проведения исследований. Клиническая оценка психического состояния проводилась не только при помощи клинко-психопатологического метода, но и посредством современных, валидных психометрических шкал, позволяющих повысить объективность исследования. Биологические параметры изучались на современном оборудовании по стандартным протоколам. Статистическая обработка полученных данных осуществлена корректно, проведена предварительная оценка на нормальность распределения данных, после чего были обосновано применены методы непараметрической статистики.

Положения теории основываются на известных достижениях фундаментальных и прикладных научных дисциплин, таких как патологическая физиология. В работе диссертант грамотно использует общепринятые научные определения, корректно вводит новые понятия («ранние метаболические нарушения», «клинические проявления ранних метаболических нарушений»), необходимые для полного описания изучаемых процессов.

## Новизна и достоверность

У пациентов с первым эпизодом шизофрении, получающих антипсихотическую терапию, автором посредством комплексного подхода впервые были изучены клинические, биохимические проявления метаболических нарушений, установлены генетические факторы, способствующие их развитию. Установлено, что уже в первые два месяца лечения галоперидолом и рисперидоном у больных с первым эпизодом шизофрении определяются метаболические расстройства. При этом терапия галоперидолом и рисперидоном приводит к одинаковым изменениям антропометрических параметров, но к различным модификациям биохимических показателей.

Принципиально новыми являются данные о том, что генетические особенности больных не связаны с обусловленным антипсихотической терапией увеличением массы тела, окружностей живота и бедер, в то время как носительство генетических полиморфизмов ассоциировано с изменением биохимических параметров. Впервые выявлено, что носительство полиморфных вариантов генов *APOA1*, *APOC3* и *DβH* прогнозирует изменения показателей липидного обмена и содержания адипокинов в сыворотке крови у пациентов с первым эпизодом терапии, получающих лечение нейролептиками. Исследован характер модификаций ряда адипокинов в сыворотке крови при антипсихотической терапии у больных с первым эпизодом шизофрении. Установлено их патогенетическое значение в развитии метаболических нарушений.

Новыми являются сведения о повышении у пациентов с первым эпизодом шизофрении в условиях антипсихотической терапии неэстерифицированных жирных кислот, играющих большую роль в патогенетических механизмах формирования метаболического синдрома.

В процессе исследования получены новые данные, что носительство полиморфного варианта гена *DβH* ассоциировано с тяжестью психических расстройств и динамикой их уменьшения при терапии галоперидолом и

рисперидоном. Достоверность теоретических результатов работы подтверждается данными, представленными в известных работах отечественных и зарубежных авторов (Л.Н. Горобец, Г.Э. Мазо, R. Pérez-Iglesias, J. Vázquez-Bourgon, W. Yang).

Основные результаты диссертации опубликованы в 36 печатных работах, они неоднократно обсуждались на различных конференциях и симпозиумах и получили одобрение ведущих специалистов. Экспертиза данных, проведенных при подготовке публикаций в ведущие отечественные и зарубежные журналы, свидетельствует о достоверности полученных результатов.

### **Замечания по диссертационной работе**

Принципиальных замечаний по диссертационной работе нет. Отдельные моменты можно отметить в качестве некоторых недочетов представленной диссертации. Приведенный в конце работы раздел «Практические рекомендации» по стилю изложения не является практической рекомендацией, а больше напоминает вывод. В связи с чем, хотелось бы уточнить алгоритм действий врача-психиатра по минимизации риска развития метаболических нарушений у пациентов с первым психотическим эпизодом параноидной шизофрении.

Указанные замечания не снижают ценности проведенного исследования и не влияют на общую положительную оценку диссертационной работы.

### **Заключение**

Таким образом, диссертационное исследование Озорнина Александра Сергеевича на тему «Ранние метаболические нарушения при психофармакотерапии у больных с первым эпизодом шизофрении: клинико-патогенетические закономерности» является завершенной научно-квалификационной работой, выполненной автором самостоятельно на высоком научном уровне. В работе приведены научные результаты,

позволяющие их квалифицировать как решение крупной научной проблемы, имеющей важное значение для клинической психиатрии.

Диссертация Озорнина Александра Сергеевича отвечает требованиям пп. 9 и 10 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденным Постановлением Правительства РФ №842 от 24.09.2013, с учетом изменений постановления Правительства РФ от 21.04.2016 года №335, от 02.08.2016 года №748 «О внесении изменений в положение о присуждении ученых степеней», предъявляемых к докторским диссертациям, а ее автор Озорнин Александр Сергеевич заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.06 – «Психиатрия» (медицинские науки).

#### **Официальный оппонент**

Профессор кафедры психиатрии и наркологии  
ФГБОУ ВО «Московский государственный  
медико-стоматологический университет  
имени А. И. Евдокимова» Минздрава России,  
доцент, доктор медицинских наук  
(специальность 14.01.06 – Психиатрия)

Г.А. Алешкина

24 августа 2022г.

Подпись доктора медицинских наук Г.А. Алешкиной заверяю

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; e-mail: [psychiatry@msmsu.ru](mailto:psychiatry@msmsu.ru)