

ОТЗЫВ

**официального оппонента, доктора медицинских наук,
профессора В.Г. Каледы на диссертацию**

Озорнина Александра Сергеевича

**«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

Актуальность темы проведенного Озорниным А.С. диссертационного исследования определяется смещением акцентов в современной практической психиатрии с проблемы купирования острой продуктивной симптоматики на необходимость достижения ремиссий высокого качества и повышения качества жизни пациентов. В этом контексте особое значение имеет безопасность психофармакологических препаратов и профиль нежелательных побочных явлений. В центре внимания в рамках данной проблемы стоит возникновение выраженных метаболических нарушений, которые появляются при назначении ряда современных нейролептиков на различных этапах терапии. Метаболические нарушения не только существенным образом влияют на качество жизни пациентов, но и негативным образом сказываются на соматическом состоянии больных, способствуя развитию сердечно-сосудистых и эндокринных заболеваний, которые являются причиной ранней смертности больных шизофренией. В течение последних двух десятилетий отечественными и зарубежными исследователями активно изучались метаболические осложнения антипсихотической терапии. Однако особенности возникновения, динамики течения и механизмы развития метаболических нарушений у больных с первым эпизодом шизофрении в начале антипсихотического лечения до конца не установлены. Имеющиеся научные данные зачастую являются противоречивыми и не в полной мере раскрывают патогенетические аспекты развития метаболических расстройств, обусловленных антипсихотической терапией у этой категории больных. Это дает основание утверждать, что научная проблема, сформулированная в диссертации Озорнина А.С.,

является актуальной для клинической психиатрии, поскольку ее решение позволит прогнозировать развитие метаболических нарушений у пациентов с первым эпизодом шизофрении и усовершенствовать оказание им психиатрической помощи.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций

Обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций сформулированных в диссертационном исследовании, определяется четко сформулированными целями и задачами, репрезентативностью клинического материала (212 пациентов) с наличием контрольной группы (152 здоровых добровольца), грамотно построенным дизайном исследования, мультимодальностью подхода с использованием клиничко-психопатологического, психометрического, биохимического, молекулярно-генетического и статистических методов. Биологические параметры были исследованы на современном лабораторном оборудовании с применением стандартизированных методов диагностики. Автор достаточно корректно использует известные научные методы обоснования полученных результатов, выводов и рекомендаций. Принципиальное значение имеет то, что в исследование включались пациенты с первым эпизодом шизофрении, которые ранее никогда не принимали антипсихотические препараты.

В процессе проведения исследования диссертантом при оценке динамики психического состояния был проведен анализ антропометрических показателей за период купирующей терапии, одновременно с биологическими параметрами, характеризующими липидный обмен, а на заключительном этапе исследования изучались ассоциации изменений антропометрических и биологических показателей с носительством генетических полиморфизмов. Такой подход дал возможность автору не только установить клинические особенности формирования метаболических расстройств и раскрыть их некоторые патогенетические звенья, но и определить прогностическое значение носительства некоторых полиморфных вариантов генов. Это обстоятельство позволило объективно оценить изменения биологических параметров, возникающих в условиях терапии нейролептиками.

В своей диссертационной работе автор критически анализирует известные достижения и теоретические положения других авторов, выделяя антипсихотическую терапию как одну из основных причин развития метаболических нарушений у больных шизофренией, отмечая при этом их возникновение уже на этапе манифестации заболевания до назначения терапии и определенную генетическую предрасположенность к их возникновению. Список использованной литературы содержит 317 источников, большая часть из которых опубликована за последние 10 лет.

Обоснованность положений, выносимых на защиту, основывается на согласованности данных проведенного исследования и полученных выводов. Так, было установлено, что у больных с первым эпизодом шизофрении уже в первый месяц антипсихотической терапии происходит рост массы тела, индекса массы тела, окружностей живота и бедер, а через 2 месяца лечения определяются нарушения липидного обмена и изменяется содержание некоторых адипокинов в сыворотке крови. Кроме того, автором изучен ряд генетических полиморфизмов, которые ассоциированы с более выраженными метаболическими нарушениями, возникающими при терапии антипсихотиками. Установлено, что сочетание некоторых полиморфных вариантов генов может способствовать развитию шизофренического процесса, а носительство полиморфизма гена дофамин- β -гидроксилазы связано с тяжестью психического состояния и выраженностью психопатологических расстройств.

Положения теории основываются на известных достижениях фундаментальных и прикладных научных дисциплин таких, как патологическая физиология, биологическая химия, генетика. В работе диссертант грамотно использует общепринятые термины для обоснования теоретических положений и выводов, корректно вводит новые понятия такие, как «ранние метаболические нарушения», которые способствуют более четкому описанию изучаемых явлений.

Новизна и достоверность

В качестве новых научных результатов диссертантом выдвинуто положение о том, что в первый месяц терапии антипсихотиками первого и второго поколений у больных с первым эпизодом шизофрении возникают

одинаковые изменения антропометрических показателей. Это положение согласуется с данными ряда ведущих отечественных и зарубежных исследователей, которые выявляли увеличение массы тела у больных с первым эпизодом шизофрении спустя месяц терапии рисперидоном и галоперидолом (Горобец Л.Н. и др., 2014; Barton V.V. et al., 2020). Вместе с тем, по результатам диссертационного исследования диссертанту удалось установить, что при одинаковых клинических результатах терапия галоперидолом и рисперидоном приводит к различным модификациям биологических параметров, в частности адипокинов. Диссертанту впервые на репрезентативной выборке больных с первым эпизодом шизофрении удалось выявить возникновение вследствие антипсихотической терапии изменения содержания ряда адипокинов и установить связи их концентрации с параметрами липидного обмена. Причем некоторые адипокины, например адипсин, ранее у больных шизофренией никогда не исследовались.

При глубоком и всестороннем изучении липидного обмена автором были получены уникальные данные о повышении содержания незэстерифицированных жирных кислот при использовании антипсихотиков у больных с первым эпизодом шизофрении, что может способствовать формированию нарушению не только липидного, но и углеводного обмена, и играть определенную роль в повышении риска возникновения тромботических осложнений.

Автором был изучен ряд полиморфных вариантов генов, связанных с клиническим действием антипсихотиков и развитием нарушений липидного обмена. Были получены принципиально новые данные о том, что носительство определенных генотипов и аллелей полиморфизмов генов апополипротеина А1, апополипротеина С3 и дофамин- β -гидроксилазы ассоциировано с выраженными нарушениями липидного обмена, возникающими при использовании нейрореплементов. Практическое использование этих данных может предупредить развитие осложнений и повысить качество психофармакотерапии больных с первым эпизодом шизофрении.

Основные результаты диссертации опубликованы в 36 печатных работах (18 из которых в ведущих научных рецензируемых журналах,

определенных Высшей аттестационной комиссией Министерства науки и высшего образования Российской Федерации), они неоднократно обсуждались на всероссийских и международных конференциях и симпозиумах, получили одобрение ведущих специалистов.

Замечания по диссертационной работе в целом

Принципиальных замечаний к работе нет. Рассматриваемая диссертационная работа является законченным, серьезным фундаментальным исследованием. Представляются очень важными полученные автором данные о возникновении нарушений липидного обмена при манифестации первого шизофренического эпизода до назначения антипсихотической терапии (вывод №2), которые было бы целесообразно внести в Положения, выносимые на защиту.

В работе не указано, проводился ли предварительный статистический анализ необходимого объема выборки (212 пациентов и 152 здоровых добровольца)

Отмеченные недостатки принципиально не снижают качество исследования, не влияют на главные теоретические и практические результаты диссертации.

Заключение

Диссертация Озорнина Александра Сергеевича является законченной научно-квалификационной работой, выполненной автором самостоятельно на высоком научном уровне. В работе получены научные результаты, позволяющие квалифицировать данное исследование как решение крупной научной проблемы развития метаболических нарушений при психофармакотерапии у больных с первым эпизодом шизофрении, имеющей важное значение для науки (психиатрии). Полученные автором результаты достоверны, выводы и заключения обоснованы. Результаты диссертационной работы Озорнина С.А. имеют существенное значение для современной психиатрической науки и практики.

Автореферат соответствует основному содержанию диссертации. Диссертационная 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 «О внесении изменений в Положение о присуждении ученых степеней» и с учетом изменений Постановления Правительства РФ от 20.03.2021 №426 «О внесении изменений в акты Правительства Российской Федерации», а ее автор Озорнин Александр Сергеевич заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.06 – «Психиатрия».

Официальный оппонент

заместитель директора по развитию
и инновационной деятельности,
заведующий отделом юношеской психиатрии
ФГБНУ «Научный центр психического здоровья»,
доктор медицинских наук (14.01.06 – «Психиатрия»),
профессор

В.Г. Каледа

30 августа 2022 года

115522, г. Москва, ул. Каширское шоссе, 34

Телефон: +7 (495) 109-03-24, e-mail: kaleda-vg@yandex.ru

Подпись д.м.н. проф. В.Г. Каледы заверяю

Ученый секретарь ФГБНУ НЦПЗ

д.м.н., проф.

А.Н.Бархатова