

Отзыв

официального оппонента на диссертацию

Озорнина Александра Сергеевича

«Ранние метаболические нарушения при психофармакотерапии у больных с первым эпизодом шизофрении: клинико-патогенетические закономерности» на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности:

14.01.06 – «психиатрия»

Актуальность. Тема диссертационного исследования Озорнина А.С. является бесспорно актуальной, поскольку ее результаты и выводы касаются разработки критериев персонифицированной терапии больных шизофренией. На сегодняшний день психофармакотерапия шизофрении позволяет решать ряд важных задач – купирование острых психотических состояний, предупреждение их возобновления, снижение выраженности негативных симптомов и когнитивных нарушений. При современных подходах оказания психиатрической помощи имеет большое значение не только эффективность терапии, но и ее безопасность. В существующих клинических рекомендациях по лечению больных шизофренией этим аспектам, безусловно, уделяется большое значение. Однако в клинических протоколах отсутствуют критерии индивидуального назначения лекарственных препаратов, хотя многочисленные исследования, выполненные отечественными и зарубежными авторами, свидетельствуют о том, что генетические особенности больных могут влиять как на их эффективность, так и безопасность психофармакотерапии. Так, было доказано, что носительство ряда генетических полиморфных вариантов генов ассоциировано с появлением экстрапирамидных нарушений при терапии антипсихотиками. В диссертационной работе Озорнина А.С. у больных с первым эпизодом шизофрении раскрываются клинические закономерности и некоторые механизмы развития метаболических нарушений, возникающих при антипсихотической терапии, с участием генетических факторов.

Таким образом, решение проблемы, обозначенной в диссертационном исследовании, актуально и для биологической, и для клинической психиатрии, поскольку это с одной стороны способствует расширению представлений о

механизмах формирования антипсихотик-индуцированных метаболических расстройств, а с другой – позволяет выделить критерии их прогнозирования.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций.

Известные научные методы обоснования полученных результатов, выводов и рекомендаций автором используются грамотно и корректно. В качестве объекта исследования диссертант определяет пациентов с первым эпизодом шизофрении, что позволяет ему объективно оценить значение антипсихотических препаратов в развитии метаболических нарушений, поскольку эта категория больных никогда ранее не получала антипсихотическую терапию. Кроме того автор обосновано выделяет критерии включения в исследование и исключения из исследования, которые повышают достоверность клинических, биохимических и генетических исследований. Многочисленные группы пациентов и группы сравнения дают возможность диссертанту не только определить значение разных препаратов в развитии метаболических нарушений, но и позволяют установить связи этих расстройств с генетическими особенностями больных. Набор изучаемых биохимических и генетических параметров научно обоснован и необходим для достижения цели и решения поставленных задач.

Автором доказано, что терапия антипсихотиком первого поколения (галоперидолом) и второго (рисперидоном) приводит к метаболическим нарушениям у больных с первым эпизодом шизофрении, признаки которых определяются уже с первого месяца терапии. Диссертант выявляет увеличение значений антропометрических показателей у больных при терапии антипсихотиками и обозначает это как клинические проявления метаболических нарушений. Вместе с тем он изучает показатели липидного обмена и диагностирует их нарушения. Автором исследуется содержание адипокинов в сыворотке крови, т.к. изменения этих биологически активных веществ патогенетически связано с развитием метаболических расстройств. На заключительном этапе исследования диссертант оценивает у больных антропометрические показатели и биохимические параметры в зависимости от носительства полиморфных вариантов генов и делает вывод, что носительство полиморфных вариантов генов *APOA1*, *APOC3* и *DβH* позволяет прогнозировать у пациентов, получающих антипсихотические

препараты, ухудшение показателей липидного обмена и содержания адипокинов в сыворотке крови.

Арсенал статистических методов, используемых диссертантом, обоснован и позволяет корректно провести анализ полученных результатов. Результаты диссертационного исследования автор критически оценивает, сопоставляет их с научными достижениями известных отечественных и зарубежных исследователей, при выявлении несоответствий аргументировано их объясняет. Список литературы, использованной автором, включает 317 источника, 281 из которых – статьи, опубликованные в авторитетных зарубежных изданиях.

Достоверность данных обеспечивается использованием современных средств и методик проведения исследований. Диагностика первого эпизода шизофрении осуществлялась на основании дефиниций международной классификации болезней 10 пересмотра, оценка тяжести психического состояния и его особенностей производилась как клинически, так и при помощи психометрического метода с применением общеизвестных шкал, которые широко используются при проведении клинических исследований. Взятие биологического материала осуществлялось одинаково у больных и представителей контрольной группы, лабораторные исследования проводились в одной лаборатории, на современном оборудовании с применением стандартизированных реактивов и тест-систем.

Положения теории основываются на известных достижениях фундаментальных (патологическая физиология, генетика) и прикладных научных дисциплин. Научные положения и выводы закономерно вытекают из полученных диссертантом результатов исследования.

Новизна и достоверность. При динамическом изучении антропометрических показателей, параметров липидного обмена и содержания адипокинов в сыворотке крови автор предложил уникальную концепцию развития «ранних метаболических нарушений» у больных с первым эпизодом шизофрении, получающих антипсихотическую терапию. Диссертантом установлено, что антропометрические показатели у пациентов увеличиваются одинаково при терапии антипсихотиками первого и второго поколений (галоперидолом и

рисперидоном), их изменения не связаны с генетическими характеристиками больных, однако модификация биохимических параметров различается у пациентов, получающих терапию галоперидолом и рисперидоном, а выраженность этих изменений ассоциирована с генетическими особенностями больных.

Автором у пациентов с первым эпизодом шизофрении изучено содержание адипокинов в сыворотке крови до начала лечения и в условиях антипсихотической терапии. Установлено различное влияние галоперидола и рисперидона на их количество, выявлены взаимосвязи их концентрации с параметрами липидного обмена.

Диссертантом при всестороннем изучении липидного обмена у больных с первым эпизодом шизофрении, получающих терапию антипсихотиками, показано ухудшение его показателей как при терапии галоперидолом, так и рисперидоном. У пациентов с первым эпизодом исследовано содержание неэстерифицированных жирных кислот в сыворотке крови, имеющих большое значение для формирования метаболического синдрома. Выявлено, что при терапии рисперидоном их количество увеличивается независимо от генетических факторов, в то время как при использовании галоперидола изменение их концентрации зависит от носительства генотипов полиморфизма гена *DβH*.

Оригинальными являются результаты о значении носительства полиморфных вариантов генов *APOA1*, *APOC3* и *DβH* в прогнозе тяжести нарушений липидного обмена и содержания адипокинов в сыворотке крови при терапии галоперидолом и рисперидоном у пациентов с первым эпизодом шизофрении.

В диссертационном исследовании расширены представления о патогенетической роли нарушений обмена катехоламинов в развитии психических расстройств у больных шизофренией. У пациентов с первым эпизодом шизофрении определены ассоциации между носительством генотипов полиморфного варианта гена *DβH* и выраженностью психотических расстройств, а также степенью их редукции при антипсихотической терапии.

Достоверность теоретических результатов работы подтверждается данными, представленными в известных работах отечественных (Л.Н. Горобец, Н.В.

Говорин, Г.Э. Мазо) и зарубежных (O.Abosi, F. Bartoli, J.P. Zhang J.P.) исследователей.

Основные результаты диссертации опубликованы в 36 печатных работах, из которых 4 – в журналах, входящих в международные реферативные базы данных и системы цитирования (Scopus и Web of Science), 14 – в ведущих научных рецензируемых журналах, определенных Высшей аттестационной комиссией Министерства науки и высшего образования Российской Федерации. Они неоднократно обсуждались на различных конференциях и симпозиумах и получили одобрение ведущих специалистов.

О достоверности клинических и экспериментальных результатов исследования, свидетельствует тщательное планирование диссертационного исследования с предварительной разработкой его дизайна и расчетом мощности выборки, обоснованное изучение биологических параметров, отражающих метаболические нарушения у пациентов с первым эпизодом шизофрении. Кроме того, о достоверности сформулированных выводов говорит их экспертиза, проведенная при подготовке к публикации статей в ведущих отечественных и зарубежных журналах.

Заключение

Диссертация Озорнина Александра Сергеевича является законченной научно-квалификационной работой, выполненной автором самостоятельно на высоком научном уровне. В работе приведены научные результаты, позволяющие их квалифицировать как решение крупной научной проблемы прогноза развития метаболических нарушений у больных с первым эпизодом шизофрении, имеющей важное значение для науки (психиатрии) и повышения качества оказания психиатрической помощи. Полученные автором результаты достоверны, выводы и заключения обоснованы.

Работа базируется на достаточном числе исходных данных и примеров. Она написана грамотно и аккуратно оформлена. По каждой главе и работе в целом сделаны четкие выводы.

Автореферат соответствует основному содержанию диссертации. Диссертационная работа отвечает требованиям пп. 9 и 10 «Положения о

присуждении ученых степеней», а ее автор Озорнин Александр Сергеевич заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.06 – «психиатрия».

Официальный оппонент

Главный научный сотрудник, руководитель института
персонализированной психиатрии и неврологии
ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский
центр психиатрии и неврологии
им. В.М. Бехтерева» Минздрава России
доктор медицинских наук
(14.01.06 – «психиатрия»)

Р.Ф. Насырова

Адрес: 192019, г. Санкт-Петербург, ул.Бехтерева, 3
Телефон: +7(812)6700211
E-mail: reginaf@bekhterev.ru

Подпись официального оппонента, доктора медицинских наук Р.Ф. Насыровой
заверяю:

29.08.22