

ОТЗЫВ

**на автореферат диссертации 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»**

Диссертационное исследование Озорнина А.С. посвящено актуальной проблеме современной психиатрии – метаболическим нарушениям, возникающим при антипсихотической терапии. Широкое внедрение в клиническую практику антипсихотиков второго поколения обусловило рост метаболических расстройств у пациентов с шизофренией. Эти нарушения негативным образом сказываются на психическом и соматическом здоровье больных. Так, увеличение массы тела является одной из причин отмены пациентами противорецидивной терапии, что закономерно приводит к эксацербации психических расстройств. Метаболические расстройства связаны с возникновением и неблагоприятным протеканием сердечно-сосудистых заболеваний, которые обуславливают раннюю смертность больных шизофренией.

Важной является проблема ранних метаболических нарушений, возникающих у больных с первым эпизодом шизофрении в начале антипсихотической терапии. Научные данные, представленные в литературе, о характере и закономерностях их протекания неоднозначные, патогенетические механизмы их формирования раскрыты не в полной мере.

Учитывая научную и практическую актуальность, автор четко сформулировал цель исследования и определил задачи, решение которых необходимы для установления клинических и патогенетических закономерностей метаболических нарушений, возникающий при антипсихотической терапии у больных с первым эпизодом шизофрении, а также определения критериев их прогнозирования.

Озорниным А.С. были выбраны адекватные методы исследования, соответствующие его цели и задачам. Данные были получены на репрезентативной выборке больных, в работе были применены современные биохимические и генетические исследования, клиническая оценка была проведена с использованием информативных клинических шкал, анализ полученных данных осуществлен при помощи медико-статистических методов. Все это обеспечило достоверность полученных результатов.

Научная новизна несомненна и связана с тем, что впервые установлены клиничко-патогенетические особенности развития метаболических нарушений у больных с первым эпизодом шизофрении, получающих антипсихотики первого и второго поколений. Так, выявлено, что изменения антропометрических показателей одинаковы при терапии галоперидолом и рисперидоном, а изменение биохимических параметров определяется не только используемым антипсихотиком, но и генетическими факторами. Доказано, что при антипсихотической терапии носительство ряда полиморфных вариантов генов (*apoA1*, *apoC3* и *DβH*) прогнозирует тяжесть нарушений липидного обмена и изменения содержания адипокинов в сыворотке крови. Новыми являются сведения, что у больных с первым эпизодом шизофрении носительство полиморфизма гена *DβH* ассоциировано с тяжестью психического состояния и редукцией психопатологических расстройств при терапии галоперидолом и рисперидоном.

Практическая ценность работы заключается в установлении у больных с первым эпизодом шизофрении, получающих антипсихотическую терапию, критериев прогнозирования метаболических расстройств – нарушений липидного обмена и изменений количества адипокинов в сыворотке крови, что имеет большое значение для повышения качества психиатрической помощи.

Выводы и рекомендации диссертационной работы обоснованы, следуют из ее результатов, соответствуют цели и задачам исследования. Автореферат написан логично, последовательно, научным языком.

Основные положения диссертационной работы отражены в 36 работах, 4 из которых – в журналах, входящих в международные реферативные базы данных и системы цитирования, 14 – в ведущих научных рецензируемых журналах, определенных Высшей аттестационной комиссией Министерства науки и высшего образования Российской Федерации.

Таким образом, диссертация Озорнина Александра Сергеевича является самостоятельной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований содержится решение актуальной для психиатрии научной проблемы – прогнозирование метаболических нарушений, возникающих при антипсихотической терапии, у больных с первым эпизодом шизофрении, что имеет важное значение для психиатрической науки и практики.

Вышеизложенное свидетельствует, что по своей актуальности, новизне, методическому уровню, научной и практической значимости диссертационная работа Озорнина Александра Сергеевича «Ранние метаболические нарушения при психофармакотерапии у больных с первым

эпизодом шизофрении: клинико-патогенетические закономерности» отвечает требованиям пп.9 и 10 «Положения о присуждении ученых степеней» (с изменениями в новой редакции), предъявляемым к докторским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ему ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.06 – психиатрия.

Заведующий кафедрой психиатрии, психотерапии и медицинской психологии, директор Клиники пограничных состояний Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ставропольский государственный медицинский университет», Министерства здравоохранения Российской Федерации, Заслуженный врач РФ, доктор медицинских наук (по специальности 14.0.06 – психиатрия),

профессор

Боев Игорь Викторович

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ставропольский государственный медицинский университет», Министерства здравоохранения Российской Федерации

355000, город Ставрополь, улица Мира, 310, +7(8652)956556; +7(8652)955147

(кафедра психиатрии, психотерапии и медицинской психологии), +7(8652)

35-23-35 (общий отдел), postmaster@stgmu.tu

28 июля 2022 года

Подпись доктора медицинских наук, профессора Боева Игоря Викторовича заверяю.

Начальник отдела кадров ФГБОУ ВО

«Ставропольского государственного
медицинского университета»

Минздрава России

Квачева О.В.

ОТЗЫВ
на автореферат диссертации
Озорнина Александра Сергеевича

«Ранние метаболические нарушения при психофармакотерапии у больных с первым эпизодом шизофрении: клинико-патогенетические закономерности»,
представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук
по специальности: 14.01.06 – «психиатрия»

Антипсихотическая терапия является основным методом оказания психиатрической помощи больным шизофренией. Она позволяет решать ряд задач – купирование острых психопродуктивных расстройств, уменьшение выраженности негативной симптоматики и нейрокогнитивного дефицита. Пациенты с шизофренией нуждаются в антипсихотической терапии неопределенно продолжительное время. При этом возникающие побочные эффекты лечения неблагоприятно сказываются на приверженности больных к приему антипсихотических препаратов. Если раньше наиболее частыми нежелательными явлениями антипсихотической терапии были экстрапирамидные нарушения, то после широкого внедрения в клиническую практику антипсихотиков второго поколения стали часто диагностироваться метаболические осложнения. По данным исследований, проведенных в нашей стране и за рубежом, метаболические расстройства могут быть выявлены у 30% больных, а в некоторых популяциях – более чем у 50% пациентов с шизофренией. Метаболические нарушения в целом ухудшают соматическое состояние больных, а главным образом они предрасполагают к раннему развитию сердечно-сосудистых заболеваний, которые у пациентов с шизофренией являются ведущей причиной их преждевременной смертности. Метаболические расстройства возникают уже у больных с первым эпизодом шизофрении в самом начале применения антипсихотических препаратов. Известно, что у этих пациентов формирование метаболических нарушений отличается от их появления у хронифицированных больных. Однако клинические особенности, патогенетические механизмы, предрасполагающие к развитию метаболических нарушений у больных с первым эпизодом шизофрении, до конца не установлены.

Автором при проведении всестороннего исследования была разработана концепция «ранних метаболических нарушений» у больных с первым эпизодом шизофрении, получающих купирующую антипсихотическую терапию. Установлено влияние терапии антипсихотиками первого (галоперидолом) и второго (рисперидоном) поколений во взаимосвязи с генетическим фактором на антропометрические

показатели и биохимические параметры, отражающие тяжесть метаболических расстройств. Доказано, что у пациентов с первым эпизодом шизофрении при терапии галоперидолом и рисперидоном происходят одинаковые изменения антропометрических показателей, причем они не зависят от их генетических особенностей. Установлено, что тяжесть нарушений липидного обмена и характер модификаций содержания адипокинов в сыворотке крови определяется носительством полиморфных вариантов генов *APOA1*, *APOC3* и *DβH*. Безусловно, новыми являются данные об участии адипокинов в формировании «ранних метаболических нарушений» у больных с первым эпизодом шизофрении. Выявлены особенности изменений их содержания при терапии галоперидолом и рисперидоном, а также установлены взаимосвязи между их количеством и показателями липидного обмена. Впервые у пациентов с первым эпизодом шизофрении были изучены незэстерифицированные жирные кислоты, имеющие патогенетическое значение в формировании различных компонентов метаболического синдрома. Установлено, что изменения их количества в сыворотке крови определяются носительством полиморфизма гена *DβH*. Принципиально новыми являются сведения об ассоциации у больных с первым эпизодом шизофрении полиморфного варианта гена *DβH* с выраженностью психотических расстройств и динамикой их редукции при терапии галоперидолом и рисперидоном.

Доказано, что носительство полиморфных вариантов генов *APOA1*, *APOC3* и *DβH* прогнозирует у больных с первым эпизодом шизофрении, получающих терапию галоперидолом и рисперидоном, тяжесть нарушений липидного обмена и характер изменений содержания адипокинов в сыворотке крови.

Результаты диссертационной работы и выводы полностью изложены в 4 журналах, входящих в международные реферативные базы данных и системы цитирования (Scopus и Web of Science), 14 научных рецензируемых журналах, определенных Высшей аттестационной комиссией Министерства науки и высшего образования Российской Федерации. Также они были обсуждены на международных, российских и межрегиональных научных конференциях.

Диссертация Озорнина Александра Сергеевича представляет собой самостоятельно написанную научно-квалификационную работу, в которой содержится решение актуальной научной проблемы – прогнозирование метаболических нарушений, обусловленных антипсихотической терапией, у больных с первым эпизодом шизофрении, имеющей важное значение для психиатрической науки и практики.

Вышеизложенное позволяет сделать вывод, что по своей актуальности, новизне, методическому уровню, научной и практической значимости диссертационная работа Озорнина Александра Сергеевича «Ранние метаболические нарушения при психофармакотерапии у больных с первым эпизодом шизофрении: клиничко-патогенетические закономерности» полностью соответствует пп.9 и 10 «Положения о присуждении ученых степеней» (с изменениями в новой редакции), предъявляемым к докторским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ему ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.06 – психиатрия.

Заведующий кафедрой психиатрии и наркологии с курсом ПО ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого» МЗ РФ, доктор медицинских наук (по специальности 14.01.06 – «Психиатрия»), доцент

Березовская Марина Альбертовна

Подпись заведующего кафедрой психиатрии и наркологии с курсом ПО ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого» МЗ РФ, доктора медицинских наук, доцента Березовской М.А. заверяю

Начальник отдела кадров _____ (Ермичева Е.В.)

2 сентября 2022 г.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Адрес: 660022, Россия, Красноярский край, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1; тел.: +7 (391) 220-13-95, факс 228-08-06,
E-mail: rector@krasgmu.ru Сайт: <http://krasgmu.ru>
Кафедра психиатрии и наркологии с курсом ПО
E-mail: kafedra_pn@mail.ru

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации

Озорнина Александра Сергеевича

на тему: «Ранние метаболические нарушения при психофармакотерапии у больных с первым эпизодом шизофрении: клиничко-патогенетические закономерности», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности: 14.01.06 – «психиатрия»

Данные исследований последних лет свидетельствуют о высокой распространенности метаболических нарушений у больных шизофренией. Эти расстройства приводят к раннему формированию сердечно-сосудистой патологии, неблагоприятное течение которой является причиной преждевременной летальности пациентов с шизофренией. По причине того, что некоторые компоненты метаболического синдрома, такие как избыточная масса тела, больными субъективно тяжело переносятся, они отказываются от рекомендуемого им лечения, что способствует неблагоприятному протеканию психического заболевания.

Метаболические нарушения у больных шизофренией имеют мультифакторную природу. Развитию метаболических расстройств могут способствовать общие пути наследования психической патологии и нарушений обмена, неправильный образ жизни пациентов, негативные симптомы заболевания. Однако большое значение для формирования метаболических нарушений имеет антипсихотическая терапия, в которой пациенты нуждаются длительное время. Известно, что лечение нейролептиками может сопровождаться увеличением массы тела и осложняться нарушениями углеводного, липидного обменов. К настоящему времени изучены метаболические расстройства у пациентов с хроническим течением шизофрении. Вместе с тем необходимо учитывать, что эти нарушения возникают в самом начале терапии больных шизофренией. К настоящему времени метаболические расстройства у пациентов с первым эпизодом шизофрении до конца не исследованы, не установлены их клинические особенности, не выделены предрасполагающие к ним факторы. Все это определяет своевременность и актуальность диссертационного исследования Озорнина А.С.

Бесспорной новизной исследования является разработка автором концепции «ранних метаболических нарушений» у больных с первым эпизодом шизофрении. По результатам всестороннего изучения обусловленных купирующей антипсихотической терапией метаболических расстройств было установлено влияние антипсихотиков первого (галоперидола) и второго (рисперидона) поколений на антропометрические показатели и биохимические параметры. Доказано одинаковое влияние галоперидола и рисперидона на изменение антропометрических показателей, независимое от генетических особенностей больных. Выявлена связь генетического фактора с изменениями биохимических параметров. Так, установлено, что носительство полиморфизмов генов *apoA1*, *apoC3* и *DβH* прогнозирует возникающие при антипсихотической терапии нарушения липидного обмена и модификации содержания адипокинов в сыворотке крови. Уникальными являются полученные результаты о роли адипокинов в патогенетических механизмах развития метаболических нарушений у пациентов с первым эпизодом шизофрении. Автором убедительно показаны изменения количества адипокинов в сыворотке крови до начала лечения и при терапии галоперидолом и рисперидоном, продемонстрированы взаимосвязи между их содержанием и некоторыми показателями липидного обмена. Диссертантом у больных с первым эпизодом шизофрении впервые изучены неэстерифицированные жирные кислоты, имеющие значения для формирования нарушений липидного и углеводного обменов. Установлено, что при терапии галоперидолом увеличение содержания неэстерифицированных жирных кислот определяется носительством генотипов полиморфизма гена *DβH*, а при использовании рисперидона их количество увеличивается независимо от генетических характеристик больных. Совершенно новыми являются данные об ассоциации полиморфного варианта гена *DβH* с тяжестью психического состояния пациентов с первым эпизодом шизофрении.

Автореферат отличается хорошим стилем изложения материала, обладает внутренним единством и завершенностью. Положения, выносимые на защиту, аргументированы и отражают полученные результаты исследования.

Список научных работ, представленный в автореферате, свидетельствует о достаточном освещении результатов исследования в рецензируемых журналах.

Выводы и положения диссертационного исследования неоднократно докладывались и обсуждались на конференциях всероссийского и международного уровней.

Таким образом, диссертация Озорнина Александра Сергеевича, представляет собой единолично написанную научно-квалификационную работу, в которой содержится решение актуальной научной проблемы – прогнозирование ассоциированных с антипсихотической терапией метаболических нарушений, имеющей важное значение для психиатрической науки и практики. Диссертационная работа Озорнина Александра Сергеевича «Ранние метаболические нарушения при психофармакотерапии у больных с первым эпизодом шизофрении: клиничко-патогенетические закономерности» полностью соответствует пп.9 и 10 «Положения о присуждении ученых степеней» (с изменениями в новой редакции), предъявляемым к докторским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ему ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.06 – психиатрия.

Профессор кафедры психиатрии и клинической психологии
Федерального государственного бюджетного образовательного
учреждения высшего образования «Северный
государственный медицинский университет»

Министерства здравоохранения Российской Федерации,

Доктор медицинских наук (специальность 14.01.27 – наркология)

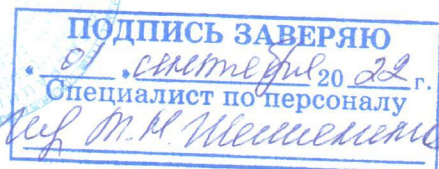
доцент

 Шелыгин Кирилл Валерьевич

163000, г.Архангельск, проспект Троицкий, д.51., (8182) 28-57-83
nordnauka@yandex.ru

01.09.2022 года

Подпись доктора медицинских наук, доцента Шелыгина К.В. заверяю.



ОТЗЫВ

на автореферат диссертации

Озорнина Александра Сергеевича

на тему: «Ранние метаболические нарушения при психофармакотерапии у больных с первым эпизодом шизофрении: клинико-патогенетические закономерности», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности: 14.01.06 – «психиатрия»

Известно, что при манифестации шизофрении у пациентов происходят выраженные изменения биологических параметров. В связи с этим своевременная терапия первого эпизода шизофрении может не только купировать острые проявления заболевания, но и способствовать благоприятному его течению. Однако побочные эффекты антипсихотической терапии негативным образом сказываются на приверженности пациентов к лечению и являются одной из основных причин преждевременного отказа от него. Установлено, что нежелательные явления терапии нейролептиками у больных с первым эпизодом шизофрении возникают чаще, чем у хронифицированных пациентов. В связи с этим своевременное выявление и прогнозирование побочных эффектов терапии у больных с первым эпизодом необходимо для качественного оказания им психиатрической помощи.

Несмотря на имеющиеся сведения о том, что формирование метаболических расстройств у больных с первым эпизодом шизофрении отличается от пациентов, длительное время страдающих этим заболеванием, на сегодняшний день не установлены их клинические особенности, патогенетические механизмы. С этих позиций диссертационное исследование Озорнина А.С. является весьма актуальным, поскольку оно позволяет оценить у больных с первым эпизодом шизофрении клинические проявления метаболических нарушений, обусловленных антипсихотической терапией, определить их некоторые патогенетические механизмы и выявить предрасполагающие к ним факторы.

Научная новизна исследования несомненна и определяется тем, что в работе у пациентов с первым эпизодом шизофрении всесторонне изучены клинические особенности метаболических нарушений, патогенетические аспекты их возникновения в неразрывной связи с генетическими факторами. Автором установлено, что вызванные приемом нейролептиков изменения антропометрических показателей (массы тела, окружностей живота и бедер) не зависят от используемого антипсихотика и от генетических особенностей больных. Уникальными являются сведения, что носительство полиморфных

вариантов генов *apoA1*, *apoC3* и *DβH* у больных с первым эпизодом шизофрении прогнозирует возникающие при антипсихотической терапии нарушения липидного обмена и изменения содержания адипокинов в сыворотке крови. Бесспорной новизной обладают данные об участии адипокинов в патогенетических механизмах формирования метаболических расстройств у пациентов с первым эпизодом шизофрении. Диссертантом доказаны изменения их содержания как при терапии галоперидолом, так и рисперидоном, а также выявлены взаимосвязи с нарушениями липидного обмена. Полученные автором сведения об ассоциации носительства генотипов полиморфного варианта гена дофамин-β-гидроксилазы (*DβH*) с тяжестью психических расстройств у больных с первым эпизодом шизофрении позволят расширить представления о роли нарушений обмена катехоламинов в патогенезе развития психопатологических нарушений.

Диссертационное исследование отличается продуманным дизайном, который позволил автору получить достоверные результаты. Об этом свидетельствуют четкие критерии включения и не включения в исследование, стандартизация сроков проведения клинического и лабораторного обследования больных, использование валидных клинических шкал и современного лабораторного оборудования.

Автореферат написан хорошим научным языком, последовательно, логично. Сформулированные автором задачи необходимы для достижения поставленной цели. Выводы логично вытекают из результатов исследования и соответствуют поставленным задачам. Положения, выносимые на защиту, убедительны и научно обоснованы.

По теме диссертации опубликовано 4 работы в журналах, входящих в международные реферативные базы данных и системы цитирования, 14 работ в ведущих научных рецензируемых журналах, определенных Высшей аттестационной комиссией Министерства науки и высшего образования Российской Федерации. Список опубликованных работ, представленный в автореферате, свидетельствует о полном представлении результатов исследования в рецензируемых журналах.

Таким образом, диссертация Озорнина Александра Сергеевича на тему: «Ранние метаболические нарушения при психофармакотерапии у больных с первым эпизодом шизофрении: клиничко-патогенетические закономерности» представляет собой единолично написанную научно-квалификационную работу, в которой содержится решение важной научной проблемы прогнозирования обусловленных антипсихотической терапией метаболических нарушений у пациентов с первым эпизодом шизофрении, что имеет большое значение для науки и практики. Работа полностью

соответствует пп. 9 и 10 «Положения о присуждении ученых степеней» (с изменениями в новой редакции), предъявляемым к докторским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ему ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.06 – психиатрия.

Доцент кафедры психиатрии и наркологии Иркутской государственной медицинской академии последиplomного образования – филиала федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, главный внештатный специалист-эксперт психиатр Министерства здравоохранения Иркутской области, заместитель главного врача по медицинской части ОГБУЗ ИОПНД, доктор медицинских наук (специальность – 14.01.06 психиатрия)

О.П.Ворсина

664049, г. Иркутск, м/р Юбилейный, 100
тел. (3952) 46-53-26, факс (3952) 46-28-01
E-mail: irkmapo@irk.ru

1.09.2022

Подпись доктора медицинских наук Ворсиной О.П. заверяю.

Начальник отдела кадров

Е.И.Преина

ОТЗЫВ
на автореферат диссертации
Озорнина Александра Сергеевича

«Ранние метаболические нарушения при психофармакотерапии у больных с первым эпизодом шизофрении: клинико-патогенетические закономерности»,
представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук
по специальности: 14.01.06 – «психиатрия»

Актуальность диссертационного исследования Озорнина А.С. обусловлена тем, что оно посвящено изучению метаболических нарушений, связанных с антипсихотической терапией, у больных с первым эпизодом шизофрении.

Несмотря на то, что всесторонне исследованы метаболические расстройства у пациентов с хронической шизофренией, длительное время получающих антипсихотические препараты, «ранние метаболические нарушения» у больных с первым эпизодом шизофрении изучены недостаточно. В то же время они имеют свои патогенетические механизмы и клинические особенности течения. Так, установлено, что метаболические расстройства у больных с первым эпизодом шизофрении, могут возникать при терапии антипсихотиками как первого, так и второго поколений.

Необходимо учитывать, что «ранние метаболические нарушения» являются одним из этапов формирования метаболического синдрома, который по данным разных авторов диагностируется более чем у 50 % пациентов с шизофренией. Метаболический синдром патогенетически связан с развитием и неблагоприятным течением сердечно-сосудистой патологии, которая обуславливает раннюю летальность у больных шизофренией. Некоторые компоненты метаболического синдрома такие, как избыточная масса тела, оказывают негативное влияние на приверженность пациентов к терапии, что приводит к эскалации психотических расстройств и неблагоприятному течению заболевания.

Новизна диссертационного исследования Озорнина А.С. определяется тем, что автор разработал новую концепцию «ранних метаболических нарушений», возникающих при антипсихотической терапии у больных с первым эпизодом шизофрении. Автором доказано, что при терапии галоперидолом и рисперидоном происходят одинаковые изменения антропометрических показателей (массы тела, индекса массы тела, окружностей живота и бедер). Причем они не зависят от генетических особенностей пациентов. В то же время изменения биохимических показателей определяется как используемым антипсихотиком, так и

носителем ряда генетических полиморфизмов. Принципиально новыми являются сведения, что носительство полиморфных вариантов генов *apoA1*, *apoC3* и *DβH* у больных с первым эпизодом шизофрении в условиях антипсихотической терапии прогнозирует тяжесть нарушений липидного обмена и особенности модификация содержания адипокинов в сыворотке крови.

Впервые у пациентов с первым эпизодом шизофрении изучены неэстерифицированные жирные кислоты, имеющие большое значение для формирования метаболического синдрома. Установлено, что при терапии галоперидолом и рисперидоном их количество в сыворотке крови увеличивается, однако эти изменения определяются носительством полиморфизмов гена *DβH*.

Новыми являются данные о количестве адипокинов в сыворотке крови у больных с первым эпизодом шизофрении, а также связь изменений их содержания с антипсихотической терапией носительством генотипов полиморфного варианта гена *DβH*.

В диссертационной работе расширены представления о связи психопатологических расстройств с нарушениями обмена катехоламинов. Доказано, что носительство полиморфизма гена *DβH* ассоциировано с тяжестью психических расстройств и особенностями их клинической динамики при терапии галоперидолом и рисперидоном.

Достоверность полученных результатов и выводов определяется тем, что диссертационное исследование было тщательно спланировано. В его дизайне имеются четкие критерии включения и исключения, определены контрольные точки оценки клинических показателей и забора биологического материала. Помимо этого, достоверность данных обусловлена использованием валидных и общеизвестных клинических шкал, проведением лабораторных исследований на современном оборудовании и по стандартным протоколам, корректным применением математико-статистических методов.

Автореферат написан хорошим научным литературным языком. Выводы логично и последовательно вытекают из результатов исследования и полностью соответствуют поставленной цели.

Результаты исследования в полной мере отражены в публикациях журналов, входящих в международные реферативные базы данных и системы цитирования (*Scopus* и *Web of Science*), и ведущих научных рецензируемых журналов, определенных Высшей аттестационной комиссией Министерства науки и высшего образования Российской Федерации.

Таким образом, диссертация Озорнина Александра Сергеевича на тему: «Ранние метаболические нарушения при психофармакотерапии у больных с первым эпизодом шизофрении: клинико-патогенетические закономерности» представляет собой самостоятельно написанную научно-квалификационную работу, в которой содержится решение важной научной проблемы прогноза метаболических нарушений при антипсихотической терапии у больных с первым эпизодом шизофрении, что имеет большое значение для науки и повышения качества оказания психиатрической помощи. Работа полностью соответствует пп. 9 и 10 «Положения о присуждении ученых степеней» (с изменениями в новой редакции), предъявляемым к докторским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ему ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.06 – психиатрия.

Заведующий кафедрой психиатрии, наркологии
и медицинской психологии Федерального государственного
бюджетного образовательного учреждения высшего образования
«Кемеровский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
доктор медицинских наук (14.01.27 – Наркология),
профессор Селедцов Александр Михайлович

«05» сентября 2022 года

Адрес: 650029, г. Кемерово, ул. Ворошилова, 22а
Телефон: +7(3842) 73-48-56
E-mail: kemsma@kemsma.ru

Подпись **заведующего кафедрой психиатрии, наркологии и
медицинской психологии** Федерального государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего образования «Кемеровский
государственный медицинский университет» Министерства
здравоохранения Российской Федерации, д.м.н., профессора Селедцова
А.М. заверяю.

Начальник управления кадров _____


Орлова О. В.

«05» сентября 2022 года

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Озорнина Александра Сергеевича
«Ранние метаболические нарушения при психофармакотерапии у больных с
первым эпизодом шизофрении: клиничко-патогенетические закономерности», пред-
ставленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук
по специальности: 14.01.06 – «психиатрия»

В последние два десятилетия в психиатрии стали уделять большое внимание метаболическим осложнениям антипсихотической терапии. Это обусловлено широким внедрением в клиническую практику антипсихотиков второго поколения, применение которых, безусловно, имеет ряд преимуществ перед антипсихотиками первого поколения: влияние на негативные симптомы и когнитивные нарушения у больных шизофренией, редкое появление и меньшая выраженность экстрапирамидных побочных эффектов. Однако терапия антипсихотиками второго поколения зачастую сопровождается появлением метаболических нарушений. Эти побочные эффекты, во-первых, ухудшают соматическое здоровье больных, а, во-вторых, являются одной из причин преждевременного отказа пациентов от продолжения лечения. Необходимо учитывать, что больные с первым эпизодом шизофрении наиболее чувствительны к появлению побочных эффектов терапии, в том числе метаболических осложнений. У этих пациентов метаболические расстройства могут возникать как при терапии антипсихотиками второго поколения, так и первого. К настоящему времени окончательно не изучены клинические закономерности и патогенетические аспекты метаболических нарушений у больных с первым эпизодом шизофрении. Исходя из этого, диссертационное исследование Озорнина А.С. представляется весьма актуальным. Оно позволяет уточнить не только клинические особенности и патогенетические механизмы метаболических расстройств у пациентов с первым эпизодом шизофрении, но и выделить факторы, способствующие их возникновению.

Диссертантом впервые на модели больных с первым эпизодом шизофрении проведено комплексное изучение метаболических нарушений, вызванных антипсихотиками первого (галоперидол) и второго (рисперидон) поколений. Установлены их клинические особенности, заключающиеся в том, что уже с первого месяца терапии указанными нейролептиками у пациентов регистрируется рост антропометрических показателей. При этом изменения данных параметров между группами пациентов, получающих лечение галоперидолом и рисперидоном, не различаются. Однако терапия галоперидолом и рисперидоном оказывает различное влияние на такой биохимический показатель, как содержание адипокинов в сыворотке крови. Автором доказано, что изменения обмена адипокинов и параметров липидного обмена определяются не только используемым нейролептиком, но и генетическими факторами (носителем ряда генетических полиморфизмов). Так, на основании результатов исследования был сделан вывод, что носительство полиморфных вариантов генов *apoA1*, *apoC3* и *D6H* прогнозирует возникновение нарушений липидного обмена и изменения количества адипокинов в сыворотке крови при проведении антипсихотической терапии.

Уникальными являются полученные автором сведения о роли адипокинов в развитии метаболических нарушений у пациентов с первым эпизодом шизофрении. Диссертантом выявлены изменения их содержания в сыворотке крови до начала и в процессе антипсихотической терапии, обнаружены взаимосвязи между уровнем адипокинов и показателями липидного обмена у пациентов. Принципиально новыми являются данные об ассоциации у исследуемых больных носительства генотипов полиморфизма гена *D6H* с выраженностью психопатологических нарушений и с их клинической динамикой при терапии антипсихотиками первого (галоперидол) и второго (рисперидон) поколений.

Достоверность результатов исследования определяется тщательно продуманным его дизайном, достаточным количеством обследованных пациентов и составивших контрольную группу здоровых добровольцев, адекватными задачам методами исследования, ис-

пользованием общепризнанных валидных психометрических шкал, изучением лабораторных показателей на современном оборудовании с применением стандартизированных методик, корректностью использованных статистических критериев.

Представленный автореферат характеризуется научным стилем изложения фактического материала. Цель исследования сформулирована четко и корректно, задачи отражают этапы достижения поставленной цели. Сделанные выводы закономерно вытекают из полученных результатов исследования, положения, выносимые на защиту, аргументированы и научно обоснованы. Основные результаты исследования опубликованы в 36 печатных работах, из них 18 статей в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией РФ, и в изданиях, включенных в международные базы цитирования. Результаты работы неоднократно докладывались на конференциях всероссийского и международного уровней.

Таким образом, диссертация Озорнина Александра Сергеевича представляет собой самостоятельно написанную научно-квалификационную работу, в которой содержится решение актуальной для психиатрии научной проблемы – установление клинико-патогенетических закономерностей метаболических нарушений, обусловленных антипсихотической терапией, у больных с первым эпизодом шизофрении, позволяющих определить критерии прогнозирования данных нарушений, – имеющей важное значение для психиатрической науки и практики. Вышеизложенное позволяет сделать вывод, что по своей актуальности, новизне, методическому уровню, научной и практической значимости диссертационная работа Озорнина Александра Сергеевича «Ранние метаболические нарушения при психофармакотерапии у больных с первым эпизодом шизофрении: клинико-патогенетические закономерности» полностью соответствует пп.9 и 10 «Положения о присуждении ученых степеней» (с изменениями в новой редакции), предъявляемым к докторским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ему ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.06 – психиатрия.

Профессор кафедры психиатрии,
наркологии и медицинской психологии
ФГБОУ ВО «Ижевская государственная
медицинская академия» Минздрава России,
доктор медицинских наук (14.01.06 – Психиатрия),
доцент

В.В.Васильев

29.08.2022 г.

Подпись доктора медицинских наук, доцента Васильева Валерия Витальевича заверяю.

Начальник отдела кадров ФГБОУ ВО
ИГМА Минздрава России

С.П.Овечкина

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ижевская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Адрес: г. Ижевск, ул. 30 лет Победы, 100

Телефон: +7(3412) 58-47-78; Факс: +7 (3412) 58-47-78

E-mail: psy.igma@yandex.ru