

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора,
заведующего кафедрой психиатрии и наркологии Федерального государственного
бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский
государственный университет»

Петровой Наталии Николаевны

на диссертационную работу Пятойкиной Анны Сергеевны на тему:
«Редокс-дисбаланс при шизофрении (клинические и патофизиологические аспекты)»,
представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по
специальности 3.1.17 – «Психиатрия и наркология».

Актуальность темы

Одной из актуальных проблем современной клинической психиатрии является ограниченная эффективность стандартной фармакотерапии в отношении коррекции негативной симптоматики и нейрокогнитивного дефицита. Известно, что негативные симптомы, наблюдаемые как минимум у 57,6% пациентов с расстройствами шизофренического спектра, являются основными причинами стойкой утраты трудоспособности при шизофрении. Кроме этого, объектом отдельного внимания являются когнитивные нарушения при шизофрении, признанные отдельным кластером симптомов, вносящим значимый вклад в социальное функционирование и долгосрочный прогноз заболевания. Вместе с тем, остается открытым вопрос о патогенетических механизмах, участвующих в формировании и прогрессировании данных симптомов. На сегодняшний день имеющиеся результаты исследований носят фрагментарный и часто противоречивый характер, что не позволяет получить целостное представление об ассоциации нарушений метаболизма клеток головного мозга и тяжестью клинико-психопатологической симптоматики. Поиск и всесторонняя оценка патогенетических звеньев, вносящих вклад в негативные и когнитивные симптомы, остается одной из первостепенных задач, стоящих перед исследователями в области психического здоровья. Таким образом, диссертационная работа Пятойкиной А.С., посвященная изучению вклада редокс-дисбаланса в клинический и патофизиологический профиль пациентов с шизофренией, имеет несомненное научное и практическое значение.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Диссертационное исследование А.С.Пятойкиной состоит из трех частей: клинического, биохимического исследования, а также экспериментальной части.

В исследование было включено 125 пациентов с шизофренией, находящихся в ремиссии заболевания, и 75 здоровых добровольцев, сопоставимых по половозрастным характеристикам. Проведено клико-психопатологическое и психометрическое обследование пациентов, а также забор венозной крови у каждого пациента. 40 участников исследования были включены в экспериментальный этап, представляющий из себя двойное слепое плацебо-контролируемое применение N-ацетилцистеина. У всех пациентов с шизофренией проведено обширное психометрическое обследование, включающее в себя оценку выраженности клико-психопатологической симптоматики, аффективных нарушений, нейрокогнитивного дефицита, побочных эффектов терапии и уровня социального функционирования. В лабораторной части был проведен анализ основных маркеров оксидативного стресса в периферической крови: ферментативных и неферментативных антиоксидантов, продуктов перекисного окисления липидов и белков. В экспериментальной части была произведена оценка клинических и биохимических показателей в динамике на фоне восьминедельного приема N-ацетилцистеина и микрокристаллической целлюлозы, выступающей в качестве плацебо.

Дизайн исследования соответствует поставленным целям и задачам. В работе использованы современные методы статистической обработки данных. Автором проведен подробный анализ литературы для сопоставления результатов отечественных и зарубежных исследований. Научные положения, выносимые на защиту, выводы и рекомендации обоснованы, корректно сформулированы и логически вытекают из полученных результатов проведенного исследования, полностью соответствуют поставленным целям и задачам. Исследование проведено на достаточном клиническом материале.

Таким образом, обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертационной работе А.С. Пятойкиной, не вызывает сомнений.

Достоверность и новизна исследования, полученных результатов

Автором были использованы современные методы сбора и обработки исходной информации с обоснованием объекта исследования. Группы сравнения выделены правильно. Выбор методолов исследования осуществлялся в соответствии с поставленными целями и задачами. Обработка полученных результатов осуществлялась

адекватными методами математической статистики с использованием компьютерной программы Statistica 10.0.

Лабораторная часть исследования выполнялась в сертифицированной лаборатории квалифицированными сотрудниками. Биохимический анализ крови осуществлялся при помощи спектрофотометра SF-56, что свидетельствует в пользу достоверности полученных данных.

Проанализировано 263 источника литературы, в том числе 21 отечественный и 242 зарубежных. Положения, выносимые на защиту, выводы и рекомендации, сформулированные в диссертации, обоснованы достоверными результатами исследования. Автореферат соответствует содержанию диссертации.

Впервые в Российской популяции было произведено сравнение широкого спектра параметров оксидативного стресса у пациентов с шизофренией и здоровых добровольцев. Выявлено, что пациенты с шизофренией по сравнению со здоровыми добровольцами демонстрируют более низкие показатели ферментативного (каталаза - CAT) и неферментативного (восстановленный глутатион - GSH) звеньев антиоксидантной защиты и избыток продуктов свободнорадикального окисления липидов (малоновый диальдегид - MDA) и белков (фракции свободного окисления альдегид-2,4-динитрофенилгидразонов (АДНФГ) и кетон-2,4-динитрофенилгидразонов альдегид-2,4-динитрофенилгидразонов (АДНФГ) и кетон-2,4-динитрофенилгидразонов альдегид-2,4-динитрофенилгидразонов (АДНФГ) и кетон-2,4-динитрофенилгидразонов (КДНФГ)). Помимо этого, продемонстрировано, что группой риска в отношении более выраженного редокс-дисбаланса являлись женщины, страдающие шизофренией, демонстрирующие повышенные показатели металл-катализируемой фракции продуктов перекисного окисления белков относительно мужчин и группы здорового контроля (АДНФГ МКО: $0,53 \pm 0,09$ против $0,49 \pm 0,07$ ед. опт. пл/ мг белка/мл соответственно; $T=2,52$; $p=0,013$; КДНФГ МКО: $0,62[0,5;0,68]$ против $0,53[0,49;0,6]$ ед. опт. пл/ мг белка/мл соответственно; $Z=-2,26$; $p=0,017$). Помимо этого, выявлена прямая ассоциация возраста и уровня продуктов белковой перекисидации у пациентов с шизофренией, в отличие от здоровых добровольцев.

Помимо этого, произведена оценка ассоциации маркеров оксидативного стресса с длительностью, типом течения заболевания, клинико-психопатологическими и нейрокогнитивными симптомами пациентов с шизофренией. В частности, у пациентов с шизофренией с большей длительностью заболевания по сравнению с группой первого психотического эпизода определялись более высокие уровни продуктов перекисного окисления липидов и белков, в отличие от антиоксидантов,

демонстрирующих пиковую активность. Приступообразно-прогредиентный и непрерывный тип течения заболевания ассоциировались с большей выраженностью редокс-дисбаланса у пациентов с шизофренией (MDA - $H=6,8$, $p=0,033$), АДНФГ СО - $H=5,06$, $p=0,0795$), КДНФГ СО - $H=7,98$, $p=0,018$). Обнаружены множественные корреляции различных маркеров оксидативного стресса с выраженностью продуктивной (АДНФГ МКО: $R=0,21$; $p=0,019$; КДНФГ МКО: $R=0,21$; $p=0,023$), общепсихопатологической симптоматикой (АДНФГ МКО: $R=0,21$; $p=0,027$; КДНФГ МКО: $R=0,20$; $p=0,0031$), побочных эффектов фармакотерапии (GSH: $R=-0,21$; $p=0,023$; SOD: $R=0,29$; $p=0,001$; АДНФГ СО: $R=-0,28$; $p=0,002$; КДНФГ СО: $R=-0,26$; $p=0,003$), социальным функционированием (MDA: $R=-0,31$; $p=0,0008$; АДНФГ СО: $R=-0,19$; $p=0,039$; КДНФГ СО: $R=-0,21$; $p=0,023$), когнитивными показателями, характеризующими слухоречевую память, рабочую память, скорость обработки информации.

Произведено сравнение выраженности параметров свободнорадикального окисления у пациентов в зависимости от типа, поколения, дозы, наличия или отсутствия корректора побочных действий антипсихотиков. В частности, обнаружено, что пациенты с шизофренией демонстрируют повышенный уровень редокс-дисбаланса вне зависимости от дозы, типа антипсихотика и приема корректоров.

Впервые в России получены данные об эффективности аугментации антипсихотической терапии шизофрении антиоксидантом N-ацетилцистеином. Продемонстрированное его положительное влияние по сравнению с плацебо на выраженность клинико-психопатологической симптоматики, нейрокогнитивный профиль: слухоречевую память (тест «Вербальная память и заучивание»: $Z=1,97$; $p=0,047$), рабочую память (тест «Последовательность чисел»: $Z=3,32$; $p=0,0008$), скорость обработки информации (Двигательный тест с фишками: $Z=2,95$; $p=0,003$); восстановление социального функционирования ($Z=2,93$; $p=0,003$), редукцию экстрапирамидных побочных эффектов основной фармакотерапии ($Z=2,29$; $p=0,021$). Продемонстрированные предварительные результаты позволяют рассматривать N-ацетилцистеин в качестве перспективного метода аугментации основной фармакотерапии с целью коррекции нейрокогнитивного дефицита и экстрапирамидных побочных эффектов антипсихотиков.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Результаты проведенного исследования продемонстрировали большую выраженность оксидативного стресса у пациентов с шизофренией по сравнению со

здоровыми добровольцами. При этом наблюдался как дефицит антиоксидантной защиты, так и избыток продуктов перекисидации. Группой риска в отношении более выраженного редокс-дисбаланса являлись женщины и лица старшего возраста. В связи с этим данные категории пациентов требуют особого внимания в отношении скрининга на маркеры оксидативного стресса.

Обнаруженная прямая взаимосвязь выраженности свободнорадикального окисления с длительностью заболевания, выраженностью продуктивной, негативной симптоматики, нейрокогнитивным профилем, количеством приступов и типом течения позволяет предположить, что редокс-дисбаланс вносит свой патогенетический вклад не только на ранних, но и на поздних этапах шизофрении, усугубляясь по мере прогрессирования болезни.

Отрицательные результаты оценки выраженности типа, дозы принимаемых пациентами антипсихотиков на оксидативный стресс позволяют предположить относительную изолированность протекания свободнорадикальных процессов при шизофрении, требующих специфической коррекции.

Полученные в экспериментальном исследовании применения N-ацетилцистеина у пациентов с длительностью заболевания до 3 лет данные об улучшении негативной симптоматики, социального функционирования, когнитивных нарушений, в частности рабочей памяти, скорости обработки информации, исполнительных функций позволяют рассматривать данный антиоксидант в качестве перспективного способа аугментации основной фармакотерапии у пациентов на ранних этапах заболевания.

Результаты исследования могут стать основой для определения наиболее подходящих для скрининга и дальнейшей коррекции биохимических маркеров свободнорадикального окисления, а также использоваться в образовательном процессе в рамках подготовки специалистов в рамках подготовки специалистов по специальности психиатрия и медицинская биохимия.

Оценка структуры и содержания диссертации

Диссертация изложена на 179 страницах печатного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, четырех глав собственного исследования, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, заключения, выводов, практических рекомендаций, приложения, списка использованной литературы. Во введении сформулированы актуальность темы диссертации, степень разработанности проблемы, цель и задачи исследования, научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы, соответствие

паспорту специальности, материалы и методы диссертационного исследования, положения, выносимые на защиту, степень достоверности и апробацию результатов. В обзоре литературы автор представляет анализ имеющихся на сегодняшний день сведений об ассоциации редокс-дисбаланса с фактом заболевания, имеющихся клинических симптомов, приводит факты, обосновывающие необходимость системного анализа свободнорадикального окисления на гомогенных группах пациентов. В главе «Материалы и методы» подробно описан дизайн каждого этапа исследования. Разделы логично связаны между собой, все методики изложены грамотным научным языком, обосновано их использование. Результаты собственных исследований изложены последовательно в соответствии с поставленными задачами. Применены адекватные статистические методы. В заключении обобщены и проанализированы результаты собственных исследований. Выводы и рекомендации логично вытекают из содержания диссертации, отражают поставленные задачи, аргументированы и имеют научно-практическую значимость.

Список литературы включает 203 источника, в том числе 22 отечественных и 181 зарубежных. Работа содержит 21 таблицу и 15 рисунков, раздел «Приложения» содержит 9 таблиц. Диссертация и автореферат структурированы и оформлены в соответствии с ГОСТ Р.7.0.11-2011. Автореферат полностью соответствует содержанию диссертации.

По теме диссертации опубликовано 8 работ, в том числе 7 статей в рецензируемых научных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве образования и науки Российской Федерации, 2 статьи, индексируемых в международных базах данных «Scopus» и «Web of Science».

Принципиальных замечаний к работе нет. В процессе знакомства с диссертацией возникли вопросы, имеющие дискуссионный и уточняющий характер:

1. По какой причине для определения диагноза «шизофрения» было использовано структурированное клиническое диагностическое нейропсихиатрическое интервью для психотических расстройств Диагностического и статистического руководства 5-й версии (MINI для DSM-5)?

2. Чем можно объяснить выявленное отсутствие корреляции выраженности редокс-дисбаланса с принимаемой фармакотерапией при наличии корреляции уровня восстановленного глутатиона с выраженностью экстрапирамидных побочных эффектов и положительный эффект N-ацетилцистеина на данную группу побочных эффектов?

Заключение

Таким образом, диссертационная работа Пятойкиной Анны Сергеевны «Редокс-дисбаланс при шизофрении (клинические и патофизиологические аспекты)», выполненная под руководством доктора медицинских наук Мазо Галины Элевны и представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.17 – «Психиатрия и наркология», является законченным научно-квалификационным исследованием, в котором содержится решение актуально для психиатрии научной задачи – выявлению наиболее информативных параметров оксидативного статуса у пациентов с шизофренией, ассоциированных с выраженностью клинико-психопатологической симптоматики и нейрокогнитивного дефицита.

По научной новизне и практической значимости результатов исследования, методическому уровню выполненная диссертационная работа полностью соответствует критериям п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденным постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. №842, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор Пятойкина Анна Сергеевна заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.17 – Психиатрия и наркология.

Официальный оппонент

доктор медицинских наук, шифр специальности 14.01.06, профессор
заведующий кафедрой психиатрии и наркологии
Федерального государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего образования
«Санкт-Петербургский государственный университет»
199034 Санкт-Петербург, Университетская набережная 7-9
Телефон/факс: +7 812 329 24 73
Эл. почта: spbu@spbu.ru

Петр

Петрова Наталия Николаевна



Краснога В.И.

26.10.2023