

## ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой фармакологии и клинической фармакологии, директора НИИ Фармакологии живых систем федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» Покровского Михаила Владимировича на диссертационную работу Ильиной Розы Юрьевны «Зубочелюстные и системные проявления вторичного остеопороза в психиатрической клинике и возможности их фармакологической коррекции (клинико-экспериментальное исследование)», представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология

### Актуальность темы исследования

Известно, что среди пациентов психиатрического стационара отмечается высокая частота переломов костей различных отделов скелета, с преобладанием низкоэнергетических переломов (полученных при падении с высоты роста). Отмечены более продолжительные сроки консолидации переломов, развитие посттравматических осложнений среди пациентов с психиатрической патологией, что многие авторы связывали с вторичным остеопорозом. Вторичный остеопороз регулярно упоминается как возможное последствие лечения антипсихотическими препаратами, повышающими концентрацию пролактина в сыворотке крови. Выявлено снижение плотности костной ткани у пациентов, страдающих шизофренией и длительно лечившихся психотропными препаратами. Но, в настоящее время, продолжается поиск доказательств взаимосвязи приема нейролептиков, увеличивающих уровень пролактина в крови, и развитием процессов rareфикации кости, представленные в литературе данные неоднозначны и требуют дальнейшего исследования.

Остается актуальным поиск новых препаратов для лечения остеопороза, вызванного длительным применением психотропных средств. Полипрагмазия в фармакотерапии психиатрической патологии, сопутствующая патология у пациентов и трудно прогнозируемые нежелательные лекарственные эффекты, требуют взвешенного, индивидуализированного подхода при выборе стратегии лечения остеопороза.

Таким образом, несомненную актуальность для научных исследований в области клинической фармакологии и практического здравоохранения имеет изучение влияния психотропных препаратов на метаболизм костной

ткани и применение отечественных препаратов (димефосфона и этидроновой кислоты) в качестве антирезорбтивных средств для профилактики выявленных нарушений.

### **Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Высокая степень достоверности результатов исследования, научная обоснованность выводов и практических рекомендаций обусловлена логичным построением дизайна исследования, достаточным количеством наблюдений (обследовано 200 пациентов психиатрического стационара и 398 амбулаторных пациента). Автором использованы результаты ретроспективного, клинического, лабораторного, лучевого, гистоморфометрического и микроэлементного исследований, адекватные методы статистического анализа. Проведен 90-дневный эксперимент по моделированию остеопороза у крыс галоперидолом и изучению вариантов его коррекции с помощью димефосфона и этидроновой кислоты.

Выводы полностью отражают поставленные задачи, логично следуют из материалов диссертации и подкреплены результатами статистического анализа. Практические рекомендации, сформулированные автором, основываются на полученных выводах и носят ценный характер для клинической практики - фармакотерапии пациентов с психиатрической патологией. Данные, представленные в работе Ильиной Р.Ю., соответствуют проверенной первичной документации.

### **Достоверность и новизна исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций, полученных в диссертации**

Диссертационная работа Ильиной Р.Ю. выполнена на высоком научно-методологическом уровне, что обеспечивает достоверность полученных результатов, выводов и рекомендаций. Целью научного исследования явилась разработка методов фармакологической коррекции вторичного остеопороза у пациентов психиатрической клиники, на основе анализа взаимосвязи его проявлений и состояния зубочелюстной системы. Дизайн исследования понятен и реализует поставленные цель и задачи.

Анализ полученных результатов проведен корректно с использованием современных статистических методов. Проанализировано достаточное количество литературных источников. Определенные диссертантом научные положения, выводы и рекомендации обоснованы и четко отражают смысл проделанной работы и полученных результатов.

Научная новизна исследования заключается в том, что впервые изучена распространённость вторичного остеопороза с оценкой частоты переломов у пациентов психиатрической клиники на фоне приёма психотропных препаратов. Показана высокая дозовая нагрузка типичных нейрорептиков при фармакотерапии пациентов психиатрической клиники, высокая частота полипрагмазии, в том числе использование препаратов, оказывающих деструктивное воздействие на костную ткань (глюкокортикоидов, антиконвульсантов и др.).

Установлена связь между дозой, длительностью применения психотропных препаратов и развитием вторичного остеопороза у пациентов психиатрической клиники; определены основные комбинации психотропных лекарственных средств, вызывающих негативные изменения в метаболизме костной ткани. Изучено остеопоретическое действие расчётных терапевтических доз галоперидола с анализом показателей состояния костной ткани крыс в эксперименте; показан компенсаторный эффект этидроновой кислоты при её одновременном введении с галоперидолом.

Дана оценка эффективности метода ультразвуковой денситометрии для скринингового исследования побочного эффекта психотропной терапии на костную ткань у пациентов психиатрической клиники; показана сопоставимость ультразвуковой денситометрии с клиническими и лабораторными исследованиями маркёров метаболизма костной ткани. Разработан экспресс-метод определения плотности костной ткани челюстных костей на малых фрагментах, получаемых в процессе экстракции зубов. Данный метод защищен регистрацией патента на изобретение «Способ определения плотности костной ткани в челюстных костях для проведения дентальной имплантации» № 2747125 от 28.04.2021.

Впервые показана клиническая эффективность димефосфона и этидроновой кислоты у пациентов с региональным остеопорозом в рандомизированном, плацебо-контролируемом испытании. Разработана балльная система оценки риска развития вторичного остеопороза у пациентов психиатрической клиники.

### **Научная и практическая значимость**

Важным результатом работы Ильиной Р.Ю. является как теоретическая, так и практическая значимость. Важными научными результатами, имеющими прикладное клиническое применение является изучение распространённости вторичного остеопороза у пациентов психиатрической клиники, что позволит улучшить его раннюю диагностику. Выявление дозозависимости и полипрагмазии психотропных препаратов с

остеопоретическим действием на костную ткань позволит оптимизировать фармакотерапию для минимизации риска развития вторичного остеопороза у пациентов психиатрической клиники.

Предложенное автором использование разработанного экспресс-метода оценки плотности костной ткани и ультразвуковой денситометрии позволит определить патологические изменения в минерализации костной ткани и начать раннюю профилактику этих нарушений. Также автором предложен алгоритм диагностики системного остеопороза у пациентов психиатрической клиники, позволяющий прогнозировать развитие побочных эффектов психотропных препаратов на костную ткань и своевременно начинать профилактику осложнений. Изученное автором применение малотоксичного димефосфона и этидроновой кислоты на амбулаторном приёме, позволит использовать их в комплексном лечении воспалительно-деструктивных процессов пародонта, удлиняя период ремиссии.

Новые научные данные, полученные Ильиной Р.Ю. при разработке экспериментальной модели галоперидолового остеопороза позволит проводить испытания, изучающие эффективность антирезорбтивных лекарственных средств, оценивать влияние на костную ткань совместного применения лекарственных средств других фармакологических групп с галоперидолом. Дальнейшее изучение остеопротекторных свойств димефосфона, его положительный эффект на метаболизм костной ткани при совместном применении с психотропными препаратами, позволит применять его у пациентов психиатрических клиник с целью профилактики остеопороза.

Научная и практическая значимость результатов работы Ильиной Р.Ю. подтверждена их внедрением в практическую работу ГАУЗ «Республиканская клиническая психиатрическая больница» им. В.М. Бехтерева; стоматологического кабинета ГАУСО «Казанский дом-интернат, предназначенный для граждан, имеющих психические расстройства»; ГАУЗ «Республиканская клиническая больница» МЗ РТ, а также используются в учебном процессе на кафедре челюстно-лицевой хирургии и хирургической стоматологии, кафедре терапевтической, детской стоматологии и ортодонтии, кафедре клинической фармакологии и фармакотерапии КГМА – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; в учебном процессе кафедры фармакологии ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России.

## **Полнота изложения основных результатов диссертационной работы в научной печати**

Основные положения диссертации доложены на Российских и международных конференциях и полно отражены в 23 печатных работах, в том числе 19 статей в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ, имеется 1 свидетельство о государственной регистрации базы данных и 2 патента на изобретение.

## **Оценка содержания диссертации**

Диссертация Ильиной Р.Ю. оформлена в соответствии с существующими требованиями, предъявляемым к диссертационным работам на соискание ученой степени доктора медицинских наук. Работа состоит из введения, обзора литературы по теме диссертации, материалов и методов исследования, главы собственных наблюдений и обсуждения результатов, заключения, выводов и практических рекомендаций. Список литературы составлен из 90 отечественных и 160 зарубежных источников. Диссертация изложена на 253 страницах машинописного текста, дополнена 38 рисунками, 34 таблицами и приложением.

В разделе «Введение» показана актуальность представленной темы, ее цель, задачи, научная новизна и практическая значимость работы. *Первая глава* диссертации представляет собой литературный обзор, в котором изложены современные представления по изучаемой теме. Обзор литературы описан полно, использована отечественная и зарубежная литература последних лет. В главе «*Материал и методы исследования*» описан дизайн работы, приведены современные методы оценки метаболизма костной ткани – клинические, биохимические, гистоморфометрические, микроэлементные и лучевые. Представлен подробный протокол экспериментального исследования костной ткани у подопытных животных. В третьей главе «*Результаты собственных исследований*» представлены результаты ретроспективного анализа историй болезни пациентов психиатрического стационара, перенесших переломы в период госпитализации. Автором проведен анализ метаболизма костной ткани пациентов, в зависимости от дозы нейролептика и комбинации психотропного средства. В исследовании пациентов без психиатрической патологии приведены результаты применения в комплексной терапии пародонтита димефосфона и этидроновой кислоты, по сравнению с пациентами на терапии плацебо. В последнем разделе главы представлены результаты состояния костной ткани у подопытных животных при введении расчётных доз галоперидола. В главе «*Обсуждение результатов исследования*» обобщаются и обсуждаются

корреляционные взаимоотношения выявленных параметров и соотносятся с основными гипотезами диссертационного исследования. Выводы хорошо обоснованы, полностью соответствуют поставленным цели и задачам, вытекают из результатов исследования. Практические рекомендации сформулированы четко, доступны для реальной клинической практики.

Содержание автореферата полностью отражает все основные положения диссертации. Все вышеизложенное позволяет сделать вывод о высоком методическом уровне и завершенности диссертационной работы.

### **Замечания и вопросы**

Критических замечаний по диссертационной работе нет. При ознакомлении с диссертации к автору возникли вопросы:

1. Чем, по вашему мнению, обусловлен антирезорбтивный механизм действия димефосфона на костную ткань?

2. Почему у пациентов, принимавших в составе терапии только антидепрессанты, также были выявлены нарушения в ремоделировании костной ткани? Связано ли это с побочным эффектом препаратов?

Совместных публикаций с соискателем не имею. Не являюсь членом экспертного совета ВАК.

### **Заключение**

На основании всего вышеизложенного считаю, что диссертация Ильиной Розы Юрьевны на тему: «Зубочелюстные и системные проявления вторичного остеопороза в психиатрической клинике и возможности их фармакологической коррекции (клинико-экспериментальное исследование)», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.3.6 Фармакология, клиническая фармакология, выполненная при консультировании профессора, д.м.н. Зиганшиной Лилии Евгеньевны, представляет собой законченную научно-квалификационную работу. Диссертация актуальна, имеет научную новизну, большую практическую значимость и посвящена решению актуальной научной проблемы в клинической фармакологии – поиску новых фармакологических способов профилактики вторичного остеопороза у пациентов психиатрического стационара, принимающих психотропные препараты.

Диссертационная работа Ильиной Розы Юрьевны по своей актуальности, научной новизне, методическому уровню, объёму проведенных исследований, по полученным результатам и выводам соответствует п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ №842 от 24.09.2013 г. (в

действующей редакции постановления № 1382 от 16.10.2024 г.),  
предъявляемым к докторским диссертациям, а ее автор заслуживает  
присуждения искомой ученой степени доктора медицинских наук по  
специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология.

**Официальный оппонент:**

Заведующий кафедрой фармакологии  
и клинической фармакологии,  
директор НИИ Фармакологии живых систем  
НИУ «БелГУ», доктор медицинских наук  
(14.03.06 – Фармакология, клиническая фармакология),  
профессор, заслуженный деятель науки Российской Федерации

Покровский Михаил Владимирович

Личную подпись удостоверяю Специалист отдела кадрового обеспечения Управления организационного и и кадрового обеспечения «	<i>Покровский М.В.</i>
	<i>Иван Иванович</i> 12.12 2025 г.



Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего  
образования «Белгородский государственный национальный исследовательский  
университет»

308015, г. Белгород, ул. Победы, д. 85; тел: (4722) 30-12-11; факс: (4722) 30-10-12; e-mail:  
[info@bsuedu.ru](mailto:info@bsuedu.ru); web: <http://bsuedu.ru>