

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи Научно-образовательного института клинической медицины им. Н.А. Семашко Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации Вёрткина Аркадия Львовича 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 диссертационного исследования. Актуальность исследования обусловлена распространением психиатрической патологии, депрессивных расстройств среди населения и возрастанием потребления нейролептиков и антидепрессантов. Вторичный остеопороз регулярно упоминается как возможное последствие лечения антипсихотическими препаратами, повышающими концентрацию пролактина в сыворотке крови. В зарубежной литературе обсуждается снижение плотности костной ткани у пациентов, страдающих шизофренией и длительно лечившихся психотропными препаратами. В настоящее время продолжается поиск доказательств взаимосвязи приема нейролептиков, увеличивающих уровень пролактина в крови, и развитием вторичного остеопороза, т.к. представленные в литературе данные неоднозначны и требуют дальнейшего исследования.

Остается актуальным поиск новых препаратов для лечения остеопороза у пациентов психиатрического стационара, принимающих психотропные средства. Полипрагмазия в фармакотерапии психиатрической патологии, сопутствующая патология у пациентов и трудно прогнозируемые нежелательные лекарственные эффекты, требуют взвешенного,

индивидуализированного подхода при выборе стратегии лечения остеопороза.

В связи с этим диссертационная работа Ильиной Р.Ю. имеет несомненную актуальность для научных исследований в области клинической фармакологии и практического здравоохранения. Необходимо оценить влияние 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.

Достоверность и обоснованность полученных результатов, выводов и практических рекомендаций базируются на логичном построении дизайна исследования, достаточным количеством наблюдений (обследовано 200 пациентов психиатрического стационара и 398 амбулаторных пациента). Автором использованы современные методы оценки костной ткани, адекватные методы статистического анализа. Проведен эксперимент по моделированию остеопороза у крыс галоперидолом и изучение 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.

Научная новизна исследования и полученных результатов, сформулированных выводов и практических рекомендаций. Автором в

представленной работе была впервые изучена распространённость вторичного остеопороза с оценкой частоты переломов у пациентов психиатрической клиники на фоне приёма психотропных препаратов. Показана высокая дозовая нагрузка типичных нейролептиков 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.

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.

Теоретическая и практическая значимость работы. Результаты, изложенные в работе Ильиной Р.Ю., имеют несомненную теоретическую и практическую 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.

Оценка структуры и содержания диссертации. Диссертация Ильиной Р.Ю. оформлена традиционно, 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. В списке литературы представлено 90 отечественных и 160 зарубежных источников. Работа выполнена печатным способом на 253 страницах, дополнена 38 рисунками, 34 таблицами и приложением.

В разделе **введение** автором обоснована актуальность исследования, сформулирована ее цель, задачи, научная новизна, практическая и теоретическая значимость работы.

В **первой главе** диссертации представлен обзор современных представлений о проблеме исследования, автором выполнен детальный поиск по анализу литературных источников и его систематизации. Обзор литературы описан полно, использована отечественная и зарубежная литература последних лет. Глава содержит несколько подразделов, в которых рассматривается влияние психотропных препаратов на костную ткань, связь остеопороза на состояние зубочелюстной системы и современное представление о фармакотерапии остеопороза.

Во **второй главе** описан дизайн работы, приведены современные методы оценки метаболизма костной ткани – клинические, биохимические, гистоморфометрические, микроэлементные и лучевые. Обосновано включение и исключение пациентов в исследование, дана характеристика пациентов, принимавших участие в исследовании. Представлен подробный

протокол эксперимента по влиянию введения расчётных доз галоперидола на костную ткань у подопытных крыс.

В третьей главе представлены результаты ретроспективного анализа историй болезни пациентов психиатрического стационара, перенесших переломы в период госпитализации. Автором проведен анализ метаболизма костной ткани по каждой исследуемой группе пациентов, в зависимости от дозы нейрорепаранта 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.

Четвертая глава имеет дискуссионный характер и обобщает результаты исследования с литературными данными, что позволяет обосновать полученные собственные результаты. Подробно описан способ оценки состояния костной ткани у пациентов психиатрического стационара на основе балльной шкалы, приведены рекомендации для ведения пациентов согласно степени выявленного нарушения минерализации костной ткани.

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.

Основные результаты, изложенные в диссертационной работе, нашли свое отражение в 23 печатных работах, в т.ч. 19 статей в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ для публикации результатов диссертационных исследований, 1 свидетельства о

государственной регистрации базы данных, 2 патента на изобретение, 1 монография.

К автору возникли несколько вопросов, не влияющих на общую оценку работы:

1. Встречались ли Вам в доступной литературе исследования о результатах фармакотерапии вторичного остеопороза у пациентов психиатрического стационара?

2. Почему в вашем исследовании проводилась оценка коррекции костного метаболизма бисфосфонатом 1-го поколения и димефосфоном, которые в настоящее время не используются для лечения остеопороза?

3. Чем вы можете объяснить накопление стронция в костной ткани челюстных костей и зубах? Сравнивали ли вы этот показатель в здоровой популяции по данным литературных источников?

Заключение

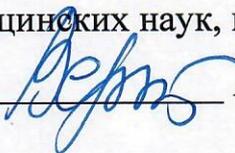
Диссертация Ильиной Розы Юрьевны «Зубочелюстные и системные проявления вторичного остеопороза в психиатрической клинике и возможности их фармакологической коррекции (клинико-экспериментальное исследование)» на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.3.6 – фармакология, клиническая фармакология, выполненная при научном консультировании д.м.н., профессора Зиганшиной Л.Е., представляет собой законченную научно-квалификационную работу, в которой содержится решение научной проблемы по профилактике риска развития вторичного остеопороза при фармакотерапии психотропными средствами у пациентов психиатрического стационара и разработке методов его коррекции.

Диссертационная работа Ильиной Р.Ю. соответствует требованиям 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 диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, а ее автор Ильина

Роза Юрьевна заслуживает присуждения искомой ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.3.6 – Фармакология, клиническая фармакология.

Официальный оппонент:

Заведующий кафедрой терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи Научно-образовательного института клинической медицины им. Н.А. Семашко ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор

 А.Л. Вёрткин

Подпись доктора медицинских наук, профессора Вёрткина А.Л. удостоверяю:

Ученый секретарь ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, главный врач университетской клиники НОИ клинической медицины им. Н.А. Семашко, заведующий кафедрой роботической хирургии, д.м.н., профессор



 П.И. Раснер

26.12.25

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации
127006, г. Москва, ул. Долгоруковская, д. 4. Тел. 8(495)609-67-00, [hppt//rosunimed.ru](http://rosunimed.ru), e-mail: mail@msmsu.ru