

## ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора Григорьевой Елены Алексеевны на диссертацию Крижановского Александра Сергеевича на тему «Нейроэндокринные дисфункции у пациентов с резистентной к терапии депрессией», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.06 – психиатрия.

### **Актуальность темы диссертации.**

Проблема терапевтически резистентной депрессии в настоящее время является одной из наиболее актуальных для психиатров во всем мире. Она требует пристального внимания в связи с тяжелым характером течения заболевания, высоким риском суицидального поведения, большими финансовыми затратами на обеспечение и лечение пациентов. Поиск причин формирования терапевтической резистентности при депрессии ведется уже десятки лет. За это время менялись взгляды на проблему и подходы к ее решению. В настоящее время развитие технологий в науке и медицине помогает исследователям решать более сложные задачи по поиску специфических нейробиологических факторов, обуславливающих развитие терапевтически резистентных состояний. Разработка новых диагностических методик, позволяющих предполагать развитие терапевтической резистентности, приобретает большое научное и практическое значение.

Несмотря на то, что депрессивное расстройство является часто встречаемой патологией, психопатологические особенности различных подтипов депрессии не позволяют его рассматривать как однородное заболевание, с точки зрения изменений происходящих на биологическом уровне. Известно, что характер нейроэндокринных изменений при разных подтипах депрессии отличается. Существуют мнение и о том, что определенные депрессивные состояния, в зависимости от психопатологической структуры и клинических особенностей прогностически более неблагоприятны для лечения. Таким образом, исследование эндокринного статуса пациентов с терапевтической резистентностью, с учетом клинико-психопатологических особенностей депрессивных состояний, может быть перспективно для выделения определенных биологических маркеров.

Различия во взглядах исследователей на нейроэндокринные изменения, происходящие в организме при терапевтически резистентной депрессии, требуют более глубокого изучения особенностей гормонального статуса. Учитывая взаимосвязи между функционированием различных гормональных систем в организме, актуальным является комплексное изучение показателей с исследованием их взаимоотношений.

В настоящее время для оценки степени тяжести терапевтической резистентности используются различные методики, в которых учитываются характер и адекватность проводимой терапии. Балльные показатели этих шкал характеризуют интенсивность проводимого лечения, но не дают понимания об изменениях, происходящих в организме на биологическом уровне.

Все эти данные свидетельствуют о высокой актуальности исследования, по теме выбранной Александром Сергеевичем Крижановским.

#### **Степень обоснованности научных положений и выводов.**

В работе автор корректно использует методы обоснования научных положений и выводов. Достоверность полученных результатов и заключений определяется наличием достаточного количества обследованных больных, применением адекватного методического материала, использованием корректного математического анализа при обработке полученных результатов. В работе диссертанта проведен анализ современных литературных данных о характере эндокринных нарушений при депрессивном расстройстве, дана развернутая оценка клинических и психопатологических особенностей, изучены факторы, оказывающие влияние на формирование терапевтической резистентности. Научные положения и выводы основываются на результатах собственного исследования. Полученные в работе выводы соответствуют поставленной цели и задачам.

#### **Научная новизна результатов и достоверность исследования.**

Впервые было проведено комплексное исследование нейроэндокринных показателей, как фактора формирования терапевтической резистентности при депрессивном расстройстве. Наблюдение за изменением гормональных показателей проводилось в динамике терапевтического процесса, с учетом оценки эффективности

лечения, влияния клинических факторов, психопатологической структуры заболевания. Исследовалось взаимное влияние гормонов разных осей при формировании терапевтической резистентности. В работе был проведен анализ нейроэндокринного статуса пациентов с использованием методики для оценки степени тяжести терапевтической резистентности (модель Модсли). Также были изучены изменения нейротрофического фактора мозга при формировании терапевтической резистентности. На основании полученных клинических и лабораторных данных была разработана модель прогноза формирования терапевтической резистентности.

#### **Полнота изложения основных результатов диссертации в научной печати.**

Основные положения диссертационного исследования были представлены в научных публикациях. Всего по теме диссертации опубликовано 9 печатных работ, 3 из которых были опубликованы в журналах, рекомендованных ВАК. Печатные работы отражают материал, представленный в диссертации.

#### **Характеристика содержания диссертации.**

Диссертация изложена на 164 страницах машинописного текста, включает введение, 4 главы, выводы и библиографию. Список литературы состоит из 231 наименования - 13 источников на русском и 218 на иностранных языках. Диссертация иллюстрирована таблицами, схемами, диаграммами.

В литературном обзоре представлены современные данные о нейроэндокринных нарушениях при рекуррентном депрессивном расстройстве, в контексте формирования терапевтической резистентности. В обзоре отражены изменения, происходящие на уровне гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой, гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной, гипоталамо-гипофизарно-половой осей и ряда других гормонов. Литературный обзор имеет широкий охват и демонстрирует неоднозначность изучаемой проблемы.

Во второй главе приводятся характеристики выборки, материалов и методов исследования. Также приведено подробное описание психометрических, лабораторных, статистических методов оценки. Выбор методов представляется адекватным цели и задачам исследования, позволяет в полной мере оценить клинико-

психопатологические и биологические аспекты формирования терапевтически резистентной депрессии.

Третья глава содержит данные, полученные в исследовании и результаты их статистической обработки, подробно иллюстрированные таблицами, схемами, диаграммами. Представлена математическая модель прогноза формирования терапевтической резистентности на основании клинических и биологических показателей.

В четвертой главе приведено обсуждение полученных результатов. Акцентируется внимание на выявленных клинических, психопатологических, нейроэндокринных особенностях при формировании терапевтически резистентных депрессивных состояний.

В завершении диссертации представлены выводы, отражающие содержание, цель и задачи научной работы, а также список использованной литературы.

#### **Вопросы и замечания по работе.**

Диссертационная работа изложена хорошим научным языком, отличается четкой логичной структурой. Принципиальных замечаний по проведенному исследованию нет. В рамках дискуссии хотелось бы получить ответы на следующие вопросы.

- 1) В каких гормональных осях при формировании терапевтической резистентности, по вашему мнению, наблюдались наиболее значимые изменения?
- 2) С какой целью в работе проводилось изучение нейротрофического фактора мозга совместно с гормональными показателями? И почему для исследования был выбран именно нейротрофический фактор мозга?

#### **Заключение.**

Диссертация Александра Сергеевича Крижановского, на тему «Нейроэндокринные дисфункции у пациентов с резистентной к терапии депрессией», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.06 – психиатрия, является самостоятельной, завершенной

