

**«УТВЕРЖДАЮ»**

Проректор по научной работе ФГБОУ ВО  
«Первый Санкт-Петербургский  
государственный медицинский  
университет им. акад. И.П. Павлова»  
Министерства здравоохранения  
Российской Федерации,  
академик РАН, д.м.н., профессор

Ю.С. Полушин

« 14 » 03 2017 г.

**ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ**

о научно-практической значимости диссертации Крижановского Александра Сергеевича на тему «Нейроэндокринные дисфункции у пациентов с резистентной к терапии депрессией», представленной к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.06 – психиатрия.

**Актуальность исследования**

Диссертационная работа А.С. Крижановского посвящена изучению клинических и биологических особенностей формирования терапевтической резистентности при депрессивном расстройстве и имеет важное научное и практическое значение. Актуальность работы обусловлена данными о широкой представленности проблемы терапевтической резистентности при депрессии в психиатрической практике. Несмотря на попытки исследователей выявить достоверные биологические маркеры терапевтической резистентности, на сегодняшний день получены достаточно противоречивые результаты. Предполагается, что в основе

патофизиологических механизмов формирования данного явления, лежат процессы нейродегенерации и нейропротекции, которые тесно связаны с функционированием эндокринной системы. Из различных литературных источников известно о связи аффективных расстройств с нарушениями функционирования гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой, гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной, гипоталамо-гипофизарно-половой гормональных осей, секреции некоторых других гормонов.

Несмотря на активное изучение состояния эндокринной системы при депрессивном расстройстве, особенности ее функционирования при терапевтически резистентных состояниях изучены недостаточно, многие вопросы остаются открытыми. Именно пациенты с длительным, прогрессирующим течением заболевания подвержены более выраженным изменениям в гормональном статусе. До настоящего времени в России не проводилось комплексных исследований по изучению нейроэндокринного профиля пациентов с терапевтически резистентной депрессией, с единовременной оценкой показателей гормонов различных осей. В отечественных и иностранных изданиях публикации посвящены преимущественно функционированию эндокринной системы при депрессивном расстройстве, вне связи с феноменом невосприимчивости организма к проводимой терапии. Несомненный интерес представляет комплексный подход к изучению особенностей формирования терапевтической резистентности с учетом клинических, гормональных, биохимических показателей и фармакотерапии.

Также в современной литературе достаточно часто описываются гормональные изменения в контексте гетерогенности депрессивных состояний и различных эндофенотипов депрессии. При этом главная роль отводится изменениям, происходящим на уровне гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси.

Интересен подход исследователя к оценке уровня нейротрофического фактора мозга, как показателя структурных изменений в головном мозге при формировании терапевтической резистентности, с учетом клинических и гормональных показателей. Автор диссертации обоснованно обращается к изучению вопроса о взаимодействии и взаимовлиянии эндокринной и психической сфер, предлагая к использованию разработанную модель прогноза формирования терапевтической резистентности. Модель является универсальной в отношении оценки клиничко-биологического состояния пациентов с терапевтически резистентной депрессией и выделяет наиболее информативные показатели.

Таким образом, тема диссертационной работы А.С. Крижановского «Нейроэндокринные дисфункции у пациентов с резистентной к терапии депрессией» актуальна и имеет важное практическое и теоретическое значение.

#### **Научная новизна исследования и полученных результатов**

Впервые автором проведено комплексное исследование клиничко-психопатологического и гормонального статуса терапевтически резистентных больных с униполярной депрессией, что позволило выявить ряд специфических особенностей. В рамках одной работы было проведено изучение гормональных показателей характеризующих состояние гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной, гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой и гипоталамо-гипофизарно-половой осей, ряда других гормонов, нейротрофического фактора мозга, клинических и демографических характеристик у пациентов с терапевтически резистентной депрессией и с отсутствием терапевтической резистентности. Была проведена сравнительная оценка гормональных изменений в зависимости от степени тяжести терапевтической резистентности по модели Модсли. Впервые была разработана математическая модель прогноза, с помощью



которой были выявлены различия в механизмах формирования терапевтической резистентности в зависимости от пола. Были получены результаты, подтверждающие более выраженную нейроэндокринную дисрегуляцию у пациентов с терапевтической резистентностью.

#### **Степень достоверности результатов исследования**

Достоверность результатов диссертационного исследования обеспечивается достаточным объемом клинической выборки, адекватно подобранными психометрическими и лабораторными методиками обследования больных, правильно проведенной статистической обработкой данных. Цель и задачи исследования были четко сформулированы, в соответствии с выбранной темой работы. Полученные результаты подкреплены разработанной статусметрической моделью прогноза формирования терапевтической резистентности. В ходе исследования все поставленные задачи были успешно решены автором. Представленная оценка результатов исследования логична и обоснована. Выводы в полной мере отражают результаты исследования.

Диссертационная работа А.С. Крижановского построена структурно грамотно, состоит из 4 глав, выводов и списка литературы. Список литературы включает 231 источник, из них 218 зарубежных и 13 отечественных. Для наглядности представленного материала в работе использовались таблицы, схемы, диаграммы. Диссертация написана хорошим литературным языком и оформлена согласно требованиям ВАК. Автореферат и публикации автора отражают основные положения диссертации.

#### **Значимость для медицинской науки и практики**

Результаты, полученные в диссертации, связаны с решением актуальных задач, по выявлению факторов лежащих в основе формирования феномена терапевтической резистентности при депрессивном расстройстве.

Представленные в работе данные дают представление о специфике клинического и нейроэндокринного статуса пациентов, о взаимоотношениях между гормонами различных осей. Важной для практического использования является разработанная интегральная модель прогноза формирования терапевтической резистентности, которая включает в себя наиболее информативные клинико-биологические характеристики.

Таким образом, результаты исследования А.С. Крижановского имеют высокое научное и прикладное значение. В работе предлагается феноменологическая оценка терапевтической резистентности, вне прямой связи с характером проводимого лечения. Предложенная математическая модель позволяет улучшить эффективность прогноза формирования терапевтической резистентности на ранних этапах лечения депрессии.

#### **Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации**

Полученные автором результаты позволяют рассматривать клинико-биологические факторы, как ведущие при формировании терапевтически резистентной депрессии. Материал работы может быть полезен специалистам в области психиатрии для расширения представлений о гормональных механизмах формирования терапевтической резистентности. Целесообразно использование разработанной математической модели прогноза врачами в повседневной клинической практике для оптимизации лечебного процесса. Результаты работы могут быть использованы в научных целях для дальнейшего изучения биологических маркеров формирования терапевтической резистентности при депрессии.

Материал по тематике исследования и результаты опубликованы в научных изданиях (9 публикаций, из них 3 статьи в журналах, входящих в перечень ВАК Российской Федерации). Принципиальных замечаний к диссертационной работе нет.



В целом положительно оценивая работу, в порядке дискуссии хотелось бы получить у диссертанта ответ на следующий вопрос:

Исследование проводилось на группе пациентов, находившихся на стационарном лечении, что в определенной степени может характеризовать тяжесть заболевания. Считаете ли Вы корректным применение полученных результатов и разработанной математической модели на более широкой группе больных, в том числе, получающих амбулаторное лечение?

### **Заключение**

Диссертационная работа 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 законченной самостоятельной научной квалификационной работой. В исследовании установлены особенности клинико-психопатологического и нейроэндокринного профиля больных с униполярной терапевтически резистентной депрессией в рамках аффективного расстройства. Также выделены наиболее информативные биологические показатели, на основании которых разработана математическая модель прогноза формирования терапевтической резистентности, которая имеет существенное значение для науки и практического здравоохранения.

По своему содержанию, актуальности, научной новизне, объему проведенного исследования, теоретической и практической ценности полученных результатов, диссертационное исследование полностью соответствует требованиям пп. 9 и 10 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 года № 842, предъявляемым к диссертациям, представленным на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Автор диссертации Крижановский Александр Сергеевич заслуживает

присуждения ему ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.06 – психиатрия (медицинские науки).

Отзыв обсужден и одобрен на заседании кафедры психиатрии и наркологии ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России (протокол №189 от «22» февраля 2017 года).

Профессор кафедры психиатрии и наркологии  
ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова»  
Минздрава России, доктор медицинских наук  
(14.01.06 – психиатрия), профессор

\  
Михаил Яковлевич Киссин

Почтовый адрес: 193167, Санкт-Петербург, наб. Обводного канала, д. 13

Телефон: +7 (812) 274-38-69

Адрес электронной почты: [kissin\\_mikhail@mail.ru](mailto:kissin_mikhail@mail.ru)

