

## ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора Барыльник Юлии Борисовны на диссертационную работу Бакулевой Надежды Ильиничны на тему: «Повышение эффективности терапии тревожно-депрессивного расстройства с учетом носительства антигенов системы АВ(0) с использованием иммунокоррекции», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.17. Психиатрия и наркология (медицинские науки)

### Актуальность темы

В современной медицинской науке особую актуальность приобретает проблема тревожно-депрессивных расстройств, представляющих значительную медико-социальную проблему глобального масштаба. Согласно эпидемиологическим исследованиям, распространенность данной патологии варьирует от 4,4% до 20% популяции, что в абсолютных значениях составляет от 350 миллионов до 1,5 миллиардов человек. Примечательно, что удельный вес пациентов с тревожно-депрессивными расстройствами превалирует над другими психическими заболеваниями, достигая 10% в общей популяции и 30% среди амбулаторных пациентов.

Патогенетические механизмы тревожно-депрессивных расстройств, включая смешанное тревожно-депрессивное расстройство (СТДР), характеризуются значительной гетерогенностью и недостаточной изученностью, что подтверждается противоречивыми данными о характере взаимодействия иммунной, лимбической и эндокринной систем. Несмотря на установленный факт реципрокной регуляции между иммунной и психической системами, а также доказанную роль хронического стресса и провоспалительных медиаторов в патогенезе данных расстройств посредством активации гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой (ГН) оси и индукции синтеза кинуренина, интегративные механизмы межсистемных взаимодействий остаются неverifiedированными.

Особого внимания заслуживает малоизученная роль инфекционных агентов, в частности, вируса простого герпеса 6 типа (ВПГ-6В), вируса Эпштейна-Барр и

цитомегаловируса, в этиопатогенезе тревожно-депрессивных состояний. Несмотря на выявленную корреляцию между персистенцией ВПГ-6В и интенсификацией тревожно-депрессивной симптоматики, молекулярные механизмы данной взаимосвязи, равно как и патогенетическая значимость других представителей семейства Herpesviridae, а также характер иммунологических нарушений в отношении выработки специфических антител, требуют дальнейшей научной верификации.

Таким образом, диссертационное исследование Бакулевой Н.И., направлено на устранение существующих пробелов в научном понимании указанных процессов, а также на повышение эффективности стандартной психофармакологической терапии пациентов-носителей противогерпесных антител и генетических маркеров крови со смешанным тревожным и депрессивным расстройством, что обуславливает его высокую теоретическую и практическую значимость для современной психиатрии.

#### **Связь темы диссертации с планом научных исследований**

Диссертационное исследование входит в план научно-исследовательских работ ФГБОУ ВО «ВГМУ им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России (№ государственной регистрации 121060700042-7).

#### **Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций**

Полученные автором результаты базируются на репрезентативном материале. Объем выборки позволил автору провести комплекс статистических расчетов, дающих четкое представление об изучаемой проблеме.

В диссертационной работе автором проведено тщательно спланированное исследование с соблюдением всех необходимых этических и методологических требований современной клинической науки. Заслуживает положительной оценки серьезный подход к формированию репрезентативной выборки: из 154 потенциальных участников на этапе первичного скрининга после применения четких критериев включения/исключения в окончательную выборку были отобраны 100 пациентов, проходивших лечение в дневном стационаре Воронежского областного клинического психоневрологического диспансера с верифицированным диагнозом «Смешанное тревожное и депрессивное расстройство».

Следует отметить хорошую сбалансированность демографических характеристик выборки: возрастной диапазон 22-55 лет (средний возраст  $38,5 \pm 6,7$  лет) и гендерное распределение (61 женщина и 39 мужчин) позволяют считать полученные результаты достаточно репрезентативными.

Важным методологическим аспектом является учет анамнестических данных об опыте предыдущих госпитализаций (от 1 до 5) и отсутствии обращений за психиатрической помощью в течение года до включения в исследование.

Процедура исследования была организована в полном соответствии с этическими нормами, включая обязательное получение информированного согласия и заполнение стандартизированной документации.

Комплексный характер обследования, включающий психопатологическое, иммунопатологическое, общеклиническое и психометрическое направления, обеспечил получение всесторонних данных для последующего научного анализа.

Методы и инструменты исследования адекватны цели и задачам исследования.

Таким образом, комплексный подход к решению проблемы, репрезентативность собранного материала, адекватность инструментов и методов исследования, систематизированное и убедительное изложение результатов, сопровождающееся богатым иллюстративным материалом в виде таблиц, рисунков с применением методов статистического анализа, верифицирующего полученные данные, позволяют считать результаты исследования обоснованными и достоверными.

Основные положения диссертации, вынесенные на защиту, представляются аргументированными и убедительными.

#### **Научная новизна исследования, достоверность полученных результатов**

Автором впервые осуществлено комплексное исследование корреляции между интенсивностью психопатологической симптоматики при смешанном тревожном и депрессивном расстройстве и особенностями носительства антигенов системы АВ(0), что открывает новые перспективы в понимании биологических основ данного заболевания.

Значительная часть обзора посвящена патогенетическим механизмам развития СТДР, включая генетические и нейрохимические факторы. Автор детально анализирует роль иммунно-эндокринологических механизмов в формировании данного расстройства. Интересным аспектом работы является рассмотрение взаимосвязи между носительством антигенов системы АВ(0) и развитием тревожно-депрессивной симптоматики, а также особенностей риска вирусного инфицирования при данной патологии.

Завершается глава анализом современных подходов к фармакологической терапии СТДР. Обзор литературы демонстрирует глубокое понимание автором современного состояния проблемы, критический анализ имеющихся научных данных и обоснование необходимости проведения собственного исследования.

В целом, литературный обзор характеризуется логичностью изложения, последовательностью рассмотрения проблемы от общих вопросов к частным аспектам, и охватывает все значимые направления исследований в данной области.

В главе, посвященной *материалу и методам* исследования, дана характеристика контингента участников исследования, подробно и точно описаны критерии включения, не включения, исключения из исследования, описаны современные методики, необходимые для достижения поставленной цели.

В *третьей главе* диссертационного исследования представлен комплексный анализ исходного состояния пациентов со смешанным тревожным и депрессивным расстройством до начала терапевтических вмешательств. Автор детально рассматривает три ключевых аспекта.

В первом разделе главы проведена тщательная оценка распространенности психопатологической симптоматики у исследуемой группы пациентов. Представленные данные позволяют составить четкое представление о клинической картине заболевания на начальном этапе.

Второй раздел посвящен анализу иммунопатологических синдромов, что особенно важно для понимания патогенетических механизмов изучаемого расстройства. Автор демонстрирует системный подход к изучению иммунологических нарушений у данной категории пациентов.

В третьем разделе представлены результаты лабораторной диагностики иммуно-метаболических нарушений, что дополняет клиническую картину объективными биологическими маркерами.

Особую ценность представляет то, что анализ проведен до начала как стандартного, так и дифференцированного лечения, что позволяет в дальнейшем оценить эффективность различных терапевтических подходов.

*Глава 4* посвящена важному аспекту исследования – изучению взаимосвязей между носительством противогерпесных антител, генетическими маркерами крови и клинико-иммунологическими показателями у пациентов с СТДР.

Автором проведен корреляционный анализ между иммуно-метаболическими показателями, генетическими маркерами и антителами к вирусам герпеса. Это позволило выявить значимые взаимосвязи между различными биологическими параметрами и их потенциальное влияние на течение заболевания.

Автор убедительно показывает необходимость учета комплекса биологических маркеров при выборе терапевтической стратегии.

Данная глава логически дополняет предыдущие разделы работы и создает научное обоснование для дальнейшего изучения эффективности различных терапевтических подходов с учетом индивидуальных особенностей пациентов.

В *главе 5* диссертационного исследования представлен детальный корреляционный анализ клинико-лабораторных показателей у пациентов со смешанным тревожным и депрессивным расстройством (СТДР).

Важность этой главы заключается в выявлении значимых взаимосвязей между различными биологическими параметрами и их влиянием на течение заболевания.

Глава структурирована в три основных раздела, каждый из которых фокусируется на специфическом аспекте корреляционного анализа.

Первый раздел посвящен анализу корреляций клинико-лабораторных показателей во всей исследуемой когорте пациентов с СТДР, что позволяет выявить общие закономерности и взаимосвязи между различными параметрами.

Существенным достижением является проведение всестороннего анализа иммунологических и метаболических показателей у пациентов с данной нозологией, что позволило выявить значимые патогенетические механизмы расстройства. На основании полученных данных была представлена детальная характеристика клинической картины заболевания у пациентов с сопутствующими иммунологическими и метаболическими нарушениями.

Особую научную ценность представляет впервые проведенное сравнительное исследование эффективности стандартной психофармакотерапии и ее комбинации с метаболическим препаратом Этилметилгидроксипиридина сукцинатом. В результате данного исследования впервые получены убедительные доказательства того, что включение указанного метаболического средства в терапевтический комплекс способствует значимому снижению выраженности психопатологических проявлений при смешанном тревожном и депрессивном расстройстве. Полученные результаты существенно расширяют современные представления о патогенезе смешанного тревожного и депрессивного расстройства и открывают новые перспективы для оптимизации терапевтических подходов к лечению данного заболевания.

### **Практическая значимость полученных результатов**

Теоретическая значимость работы заключается в существенном углублении современных представлений о патогенетических механизмах смешанного тревожного и депрессивного расстройства. Автором впервые проведен детальный математический анализ клинико-лабораторных маркеров иммуно-метаболических нарушений, что позволило выявить их значимые взаимосвязи с клинической симптоматикой заболевания. Особую теоретическую ценность представляет разработанная система оценки влияния различных комбинаций вирусных антител и генетических маркеров на иммуно-метаболический статус пациентов. Установленные статистически достоверные корреляции между иммунологическими, метаболическими и клиническими показателями убедительно демонстрируют системный характер нарушений при данной патологии и обосновывают необходимость комплексного терапевтического подхода.

Практическая значимость исследования определяется разработкой и научным обоснованием новых направлений повышения эффективности фармакологического лечения пациентов с СТДР, имеющих сопутствующие иммунологические и метаболические нарушения. Предложенные автором терапевтические подходы имеют важное социально-экономическое значение, поскольку способствуют существенному сокращению периода нетрудоспособности пациентов и, как следствие, снижению связанной с этим экономической нагрузки на систему здравоохранения. Полученные результаты могут быть непосредственно внедрены в клиническую практику психиатрических учреждений для оптимизации лечебно-диагностического процесса у данной категории пациентов.

### **Содержание и оформление диссертации.**

Диссертационная работа построена традиционно и изложена на 154 страницах машинописного текста. Структура диссертации включает введение, обзор литературы, описание материалов и методов исследования, 4 главы собственных исследований с обсуждением полученных результатов, заключение, выводы и практические рекомендации. Работа содержит список сокращений и условных обозначений, а также список литературы, включающий 214 источников (109 отечественных и 105 зарубежных авторов). Диссертация хорошо иллюстрирована и содержит 17 таблиц, 12 рисунков и 2 клинических примера, наглядно демонстрирующих основные положения работы.

*Во введении* четко и конкретно сформулированы цель и задачи, основные положения, выносимые на защиту, обоснованы научная новизна работы и ее практическая значимость.

*В первой главе* приводится обзор современных представлений по проблеме смешанного тревожного и депрессивного расстройства (СТДР). Автор последовательно рассматривает ключевые аспекты данной патологии, начиная с определения понятия и эпидемиологических данных о распространенности СТДР. Особое внимание уделяется клинической картине и особенностям течения заболевания, а также его коморбидности с соматической патологией.

Второй раздел представляет особый интерес, так как в нем исследуются корреляции клинико-лабораторных показателей в зависимости от наличия противовирусных антител у пациентов до начала фармакологического лечения. Это важный аспект для понимания роли иммунологического статуса в развитии и течении СТДР.

В третьем разделе автор анализирует корреляции клинико-лабораторных показателей у пациентов до начала различных видов лечения (стандартного и дифференцированного) с учетом их фенотипов по системе АВ(0). Результаты, полученные в данной главе, демонстрируют тщательный научный подход к анализу взаимосвязей между различными биологическими маркерами и их потенциальным влиянием на течение заболевания и эффективность терапии.

В 6 главе диссертации исследуется сравнительная эффективность двух терапевтических подходов к лечению смешанного тревожного и депрессивного расстройства (СТДР): базовой психофармакотерапии и ее комбинации с метаболическим препаратом этилметилгидроксипиридина сукцинатом.

Автор проводит комплексную оценку результатов лечения, основываясь как на клинических показателях, так и на лабораторных данных.

Важным аспектом исследования является изучение влияния этилметилгидроксипиридина сукцината как дополнительного компонента терапии на эффективность лечения СТДР. Автор детально анализирует преимущества комбинированного подхода по сравнению со стандартной терапией.

В главе представлены количественные данные, демонстрирующие динамику клинических показателей и лабораторных параметров в процессе лечения. Это позволяет объективно оценить терапевтическую эффективность исследуемых методов лечения и обосновать целесообразность применения комбинированной терапии.

Результаты исследования имеют существенное практическое значение, так как предоставляют доказательную базу для оптимизации терапевтических подходов к лечению СТДР и могут быть использованы для разработки клинических рекомендаций.

*Заключение* представляет собой резюме всей предшествующей диссертационной работы, в котором отражены наиболее важные ее моменты. Выводы исследования логичны, конкретны и вытекают из полученных результатов.

Автором даны практические рекомендации, которые могут быть применены в современной клинической практике.

В автореферате диссертации последовательно и полно отражено содержание проведенного исследования, что позволяет судить о высоком методологическом уровне, выполненной автором работы.

Основные положения и результаты диссертационного исследования отражены в 22 научных работах, 8 из которых опубликованы в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации, 3 патента: на государственную регистрацию базы данных (№ 2021621893, дата регистрации в Реестре баз данных 07.09.2021 г.), программы для ЭВМ (№ 2023661666, дата регистрации в Реестре программ для ЭВМ 01.06.2023 г.), на изобретение (патент № 2817950, дата регистрации в Государственном реестре изобретений 23.04.2024 г.), 3 монографии и 1 учебное пособие.

### **Заключение**

Таким образом, диссертационное исследование Бакулевой Надежды Ильиничны на тему «Повышение эффективности терапии тревожно-депрессивного расстройства с учетом носительства антигенов системы АВ(0) с использованием иммунокоррекции», выполненное под научным руководством доктора медицинских наук, профессора Ширяева Олега Юрьевича, представленное на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, представляет собой законченную научно-квалификационную работу, которая содержит новое решение научной задачи по повышению эффективности стандартной психофармакологической терапии у пациентов-носителей противогерпесных антител и генетических маркеров крови со смешанным тревожным и депрессивным расстройством и иммуно-метаболическими нарушениями путем иммуномодуляции, имеющей существенное значение для психиатрии.

Диссертационное исследование Бакулевой Н.И. полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 (в действующей редакции постановления Правительства Российской Федерации от 26.01.2023 г.), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, в том числе в диссертации отсутствуют недостоверные сведения об опубликованных соискателем ученой степени работах, в которых изложены основные научные результаты диссертации, а ее автор Бакулева Надежда Ильинична заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.17. Психиатрия и наркология (медицинские науки).

### Официальный оппонент

Заведующая кафедрой психиатрии, наркологии, психотерапии  
и клинической психологии ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ  
им. В.И. Разумовского Минздрава России,  
доктор медицинских наук  
(3.1.17. Психиатрия и наркология),  
профессор

Барыльник Юлия Борисовна  
«29» апреля 2025 г.

Подпись доктора медицинских наук, профессора Барыльник Юлии Борисовны  
заверяю:

Ученый секретарь ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ  
им. В.И. Разумовского Минздрава России,  
доктор медицинских наук,  
профессор

Подписи  
ЗАВЕРЯЮ:  
Начальник ОК СГМУ

Липатова Татьяна Евгеньевна  
«29» апреля 2025 г.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего  
образования «Саратовский государственный медицинский университет имени  
В.И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации  
Адрес: 410012, г. Саратов, ул. Большая Казачья, д. 112  
Телефон: (845-2)-27-33-70, (845-2)-66-97-00; E-mail: meduniv@sgmu.ru

### В диссертационный совет 21.2.016.09

при Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования  
«Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации  
(Долгоруковская ул., д. 4, г. Москва, 127006)

#### СВЕДЕНИЯ

Об официальном оппоненте по кандидатской диссертации Бакулевой Надежды Ильиничны на тему: «Повышение эффективности терапии тревожно-депрессивного расстройства с учетом носительства антигенов системы АВ(0) с использованием иммунокоррекции» по специальности 3.1.17. Психиатрия и наркология (медицинские науки)

Фамилия, Имя, Отчество (полностью)	Ученая степень, наименование отрасли науки, научных специальностей, по которым им защищена диссертация. Ученое звание (при наличии).	Полное название организации, являющейся основным местом работы официального оппонента (на момент предоставления отзыва)	Занимаемая должность в организации (на момент предоставления отзыва)	Список основных публикаций в рецензируемых научных изданиях (не менее 5-ти работ за последние 5 лет желательно по теме оппонируемой диссертации)
Барыльник Юлия Борисовна	Доктор медицинских наук, 3.1.17. Психиатрия и наркология (медицинские науки), профессор	Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Саратовский государственный медицинский	Заведующая кафедрой психиатрии, наркологии, психотерапии и клинической психологии	1. The effectiveness of antidepressant therapy against anhedonia in patients with alcohol dependence / D. G. Khizhnyak, Yu. B. Baryl'nik, E. S. Makaryan [et al.] // Medical Alphabet. – 2024. – No. 21. – P. 63-67. – DOI 10.33667/2078-5631-2024-21-63-67. – EDN FXKVGS. 2. Тревожно-депрессивная симптоматика в структуре расстройств пищевого

		<p>университет им. В.И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра психиатрии, наркологии, психотерапии и клинической психологии. Адрес: 410012, Приволжский федеральный округ, Саратовская область, г. Саратов, ул. Большая Казачья, 112</p>		<p>поведения у подростков / С. А. Пахомова, Ю. С. Абросимова, Ю. Б. Барыльник, П. А. Батракова // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2023. – Т. 123, № 11-2. – С. 22-29. – DOI 10.17116/jnevro202312311222. – EDN BVQKGL.</p> <p>3. Эффективность и безопасность Вортиоксетина в терапии депрессивных расстройств у пациентов кардиологического профиля / Н. В. Филиппова, Ю. Б. Барыльник, Т. М. Богданова [и др.] // Обозрение психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева. – 2023. – Т. 57, № 2. – С. 105-115. – DOI 10.31363/2313-7053-2023-817. – EDN LKVMVK.</p> <p>4. Сравнительный фармакоэпидемиологический анализ структуры назначения антидепрессантов при лечении тревожно-депрессивных расстройств / Ю. Б. Барыльник, Н. В. Филиппова, Н. В. Маслова [и др.] // Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии. – 2022. – № 5. – С. 313-</p>
--	--	---	--	--

