

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук Юрия Павловича Сиволапа на диссертационную работу Надежды Ильиничны Бакулевой 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 исследования

Актуальность диссертационного исследования обусловлена значительной распространенностью смешанного тревожного и депрессивного расстройства (СТДР) в современной популяции, достигающей 6% в течение года и 12,9% на протяжении жизни.

Современные исследования демонстрируют сложный патогенез СТДР, включающий нарушения в работе иммунной, эндокринной и нейротрансмиттерных систем, а также изменения в астроглиальных клетках головного мозга под влиянием стресса.

По мнению автора диссертации, заслуживает выявленная взаимосвязь между группой крови по системе АВ(0) и предрасположенностью к данному расстройству.

Наблюдаемый за последние три десятилетия устойчивый рост числа пациентов с СТДР создает значительную экономическую нагрузку на общество. Полиморфизм клинической картины, включающий как психические (тревожность, депрессия, нарушения сна, когнитивная дисфункция), так и соматические проявления (болевые синдромы, вегетативные и желудочно-кишечные нарушения), существенно затрудняет диагностику и лечение данного расстройства.

Недостаточная эффективность существующих терапевтических подходов и высокая частота коморбидных состояний при СТДР, включая

иммунологические, неврологические и сердечно-сосудистые заболевания, определяют необходимость поиска новых методов лечения, особенно в области коррекции иммунопатологических нарушений у психиатрических пациентов.

Таким образом, цель диссертационной работы – повышение 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 в связи с ее недостаточной изученностью обуславливает научную актуальность выполненного Н.И. Бакулевой исследования.

Связь темы диссертации с планом научных исследований

Диссертационное исследование выполнено в соответствии с планом НИР ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России (№ госрегистрации темы диссертации 121060700042-7).

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, определяется методически грамотным построением работы, достаточной по объему изучаемой выборкой больных, использованием комплексного клинко-психопатологического подхода с применением современных психодиагностических методик.

Критерии отбора больных являются корректными, а формирование групп исследования – аргументированными. Методы исследования, используемые автором были клинко-психопатологический, психометрический, клинко-катамнестический, клинко-иммуно-лабораторный (в ходе которого проводилась оценка результатов общего клинического анализа крови, иммунного статуса, включая ориентировочный и аналитический тесты, выявление с помощью вирусологического исследования вирусоносительства, оценка резус-фактора и генетических маркеров крови по системе АВ(0)), статистический. Вся полученная информация подвергнута современному

статистическому анализу, поэтому выводы работы достоверны и обоснованы.

Оценка содержания, оформления диссертации и ее завершенность.

Диссертационная работа Бакулевой Н.И. выполнена в традиционном стиле и состоит из введения, обзора литературы, главы с описанием материала и методов исследования, четырех глав, в которых отражены основные результаты проведенного исследования, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений и списка литературы. Текст изложен на 154 страницах. Диссертация иллюстрирована 17 таблицами, 12 рисунками и двумя клиническими примерами. Список литературы состоит из 214 источников: 109 отечественных и 105 зарубежных авторов.

Анализ современной научной литературы помог диссертанту сформулировать направление научного поиска: повышение 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.

Цель исследования сформулирована понятно и точно. Задачи исследования логично вытекают из поставленной цели.

Обзор литературы отражает современное состояние проблемы повышения эффективности лечения смешанного тревожно-депрессивного расстройства (СТДР). Он подробно рассматривает различные аспекты этого расстройства, начиная с его определения и распространенности и заканчивая методами его лечения. В частности, рассматриваются симптомы и течение заболевания, его связь с другими соматическими заболеваниями (коморбидность), а также генетические, нейрохимические, иммунологические и эндокринологические факторы, способствующие его развитию.

Исследование также затрагивает интересную тему взаимосвязи между группой крови (система АВ0) и риском развития СТДР, а также влияние СТДР на риск инфекционных заболеваний. Завершается обзор разделом о фармакологической

терапии СТР.

Во второй главе (материалы и методы) диссертант дает общую характеристику изучаемых групп. В исследование было включено 100 пациентов (из 154 отобранных на этапе скрининга) с диагнозом «Смешанное тревожное и депрессивное расстройство», получавших лечение в дневном стационаре КУЗ ВО «ВОКПНД». Все участники предоставили информированное согласие. Группа состояла из 61 женщины и 39 мужчин в возрасте от 22 до 55 лет (средний возраст $38,5 \pm 6,7$ лет). Пациенты имели опыт стационарного лечения в дневном стационаре от 1 до 5 раз, при этом обращение за психиатрической помощью отсутствовало за год до исследования. Сбор данных осуществлялся с помощью индивидуальных карт пациентов, включающих анамнестические сведения, результаты психопатологического обследования, анкетирования по иммунопатологическим симптомам, общеклинических и психометрических исследований.

Автор подробно описывает критерии включения, не включения и исключения из исследования, психометрический метод. Заканчивается вторая глава описанием статистического метода исследования.

Третья глава содержит описание и анализ двух клинических примеров, а также посвящена оценке клинического статуса пациентов с СТР до начала лечения, как стандартного, так и комплексного. Анализ проводился без учёта наличия противогерпетических антител и генетических маркеров крови. Глава структурирована на три раздела. Первый раздел посвящен анализу распространённости психопатологических симптомов у пациентов с СТР. Второй раздел направлен на оценку распространённости иммунопатологических синдромов в этой группе пациентов. Третий раздел представляет собой лабораторную оценку иммуно-метаболических расстройств у пациентов с СТР до начала лечения. Также в данной главе для демонстрации особенностей течения тревожно-депрессивных расстройств, ответа на проведенное лечение, приведены 2 клинических примера.

Четвертая глава посвящена исследованию влияния наличия антител к

вирусу герпеса и генетических маркеров крови на клинко-иммуно-метаболические показатели у пациентов с СТДР. В первом подразделе автор проводит анализ корреляций (как качественных, так и количественных) между иммуно-метаболическими показателями, генетическими маркерами крови и уровнем противовирусных антител у пациентов с СТДР. Второй подраздел сосредоточен на анализе изменений иммуно-метаболических показателей и генетических маркеров крови у пациентов с СТДР до начала как стандартного, так и дифференцированного лечения. В проведенном исследовании были получены важные результаты, демонстрирующие связь между иммунологическим статусом и СТДР. Исследователи обнаружили четкую корреляцию между наличием противовирусных антител и изменениями в работе как врожденного, так и адаптивного иммунитета у пациентов с СТДР. Эти находки имеют двойное значение: они не только проливают свет на возможные механизмы развития заболевания (патогенетический аспект), но и предлагают потенциальный диагностический инструмент в виде определения наличия специфических антител.

Кроме того, автор показал, что при СТДР наблюдается комплексное нарушение иммунного ответа, характеризующееся подавлением клеточного и фагоцитарного иммунитета в сочетании со снижением активности антиоксидантных систем. При этом отмечается повышенная активность гуморального иммунитета и изменения в иммунологически значимых метаболических процессах.

Особенно показательным является выявленный дисбаланс провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, который достигает максимальной выраженности у пациентов, имеющих одновременно антитела к вирусу Эпштейн-Барра, цитомегаловирусу и вирусу простого герпеса человека, особенно у лиц с фенотипом крови II(0) Rh(+).

Пятая глава исследования посвящена корреляционному анализу клинко-лабораторных показателей у пациентов с СТДР. Анализ проводился в три этапа. Сначала оценивались корреляции в объединенной группе всех участников

исследования с СТДР. Затем корреляционный анализ проводился среди пациентов с СТДР до начала фармакологического лечения, с учетом наличия антител к вирусам. Наконец, корреляционный анализ повторялся среди пациентов с СТДР до начала лечения (как стандартного, так и дифференцированного), с учетом фенотипов системы АВ(0). Таким образом, глава 5 демонстрирует многоуровневый подход к выявлению связей между клиническими симптомами СТДР и различными лабораторными показателями, учитывая влияние как вирусных инфекций, так и генетических факторов (группы крови).

В главе 6 автор проводит оценку эффективности базового психофармакологического лечения СТДР, а также сравнивает эффективность этого лечения с его комбинацией с этилметилгидроксипиридина сукцинатом (метаболическим препаратом). Анализ включает оценку клинических и лабораторных показателей для определения эффективности обоих подходов к лечению СТДР.

В заключении автором сделаны выводы, логически вытекающие из результатов исследования и обсуждения, даны практические рекомендации, которые могут быть применены в современной клинической практике врачей-психиатров.

Теоретическая и практическая значимость полученных результатов

Теоретическая значимость исследования заключается в углубленном понимании патофизиологических механизмов СТДР. Детальное описание клинико-лабораторных маркеров иммуно-метаболических нарушений позволяет идентифицировать конкретные мишени для фармакологического воздействия, как стандартными психотропными препаратами, так и метаболическими корректорами. Количественная оценка влияния носительства антител к вирусам Эпштейна-Барра, цитомегаловирусу и вирусу простого герпеса, а также генетических маркеров крови на развитие иммуно-метаболических нарушений при СТДР, включая анализ различных комбинаций вирусных инфекций (ВЭБ+ЦМВ+ВПГ, ВЭБ+ЦМВ, ВЭБ+ВПГ), позволяет

выявить факторы риска и уточнить патогенетические связи между инфекционными агентами, генетической предрасположенностью и развитием психического расстройства. Установление статистически значимых корреляций между иммунологическими, метаболическими и клиническими показателями подтверждает тесную взаимосвязь между психическим и соматическим здоровьем, что расширяет представления о комплексной природе СТДР.

Практическая значимость исследования заключается в разработке новых стратегий повышения эффективности фармакологической терапии СТДР. Идентификация индивидуальных иммуно-метаболических особенностей пациентов позволяет персонализировать лечение, учитывая специфические маркеры и факторы риска. Результаты исследования способствуют сокращению сроков нетрудоспособности пациентов с СТДР и снижению экономического бремени, связанного с их болезнью. Это имеет значительное социально-экономическое значение, так как позволяет улучшить качество жизни пациентов и снизить нагрузку на систему здравоохранения. Полученные данные могут быть использованы для разработки новых диагностических и лечебных алгоритмов, ориентированных на персонализированный подход к лечению СТДР.

Достоверность и новизна научных положений, выводов и рекомендаций

Достоверность результатов диссертационной работы подтверждается достаточным объемом полученных клинико-лабораторных и экспериментальных исследований, их статистическим анализом, а также внедрением результатов работы на реальном объекте.

Апробация работы. Основные положения работы были доложены, обсуждены и одобрены на 13 научных конференциях и получили отражение в 22 научных публикациях, 8 из которых опубликованы в изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки России. Кроме того, автором подготовлено 3 монографии, 1 учебное пособие. Получено 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.).

Объем проведенного исследования достаточен. Проведенная компьютерная статистическая обработка материала подтверждает достоверность результатов, позволяет обосновать выводы и практические рекомендации. Поставленная цель и задачи исследования соответствуют полученным результатам диссертационного исследования и выводам.

Содержание автореферата соответствует содержанию диссертации.

Заключение

На основании выше изложенного можно заключить, что диссертационное исследование Бакулевой Надежды Ильиничны «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, является научной квалификационной работой, содержащей решение актуальной научной задачи – повышение эффективности стандартной психофармакологической терапии у пациентов-носителей антител к вирусу герпеса 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. соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. №842 (в действующей редакции Постановления Правительства Российской Федерации), 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

Профессор кафедры психиатрии, психотерапии
и психосоматической патологии
факультета непрерывного медицинского образования
Медицинского института
ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов
имени Патриса Лумумбы» Минобрнауки
доктор медицинских наук
(3.1.17. Психиатрия и наркология (медицинские науки)),

Сиволап Юрий Павлович

«16» апреля 2025 г.

Подпись доктора медицинских наук, профессора Сиволапа Юрия Павловича заверяю:

Ученый секретарь Ученого совета факультета непрерывного медицинского образования Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации,
кандидат медицинских наук, доцент



Доготарь Олеся Александровна

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации
Адрес: 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая ул., 6
Тел.: +7 (495) 434-53-00, Факс: +7 (495) 433-95-88
<http://www.rudn.ru>; Email: rudn@rudn.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 соискателя ученой степени кандидата медицинских наук 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)

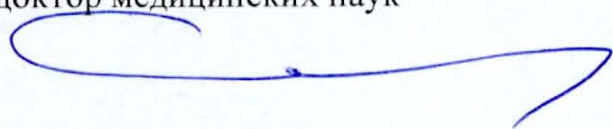
Фамилия, Имя, Отчество (полностью)	Ученая степень, наименование отрасли науки, научных специальностей, по которым им защищена диссертация. Ученое звание (при наличии).	Полное название и адрес организации (с указанием ведомственной принадлежности и наименования структурного подразделения), являющейся 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)
Сиволап Юрий Павлович	Доктор медицинских наук, 3.1.17. -	Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего	Профессор кафедры психиатрии, психотерапии и психосоматической	1. Азимова, Ю. Э. Клиническая эффективность и безопасность продолжительной формы алимемазина у пациентов с генерализованным тревожным

	Психиатрия и наркология (медицинские науки), профессор	образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, кафедра психиатрии, психотерапии и психосоматической патологии факультета непрерывного медицинского образования Медицинского института. Почтовый адрес: 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая ул., 6	патологии факультета непрерывного медицинского образования Медицинского института	расстройством / Ю. Э. Азимова, Ю. П. Сиволап, К. А. Ищенко // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2023. – Т. 15, № 3. – С. 68-75. – DOI 10.14412/2074-2711-2023-3-68-75. – EDN MJUTMM. 2. Портнова, А. А. Новый психиатрический диагноз: разрушительное расстройство регуляции настроения / А. А. Портнова, Ю. П. Сиволап // Неврологический вестник. – 2022. – Т. 54, № 4. – С. 64-70. – DOI 10.17816/nb114959. – EDN JNSSGU. 3. Сиволап, Ю. П. Ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина в психиатрии и неврологии / Ю. П. Сиволап // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2021. – Т. 121, № 8. – С. 141-146. – DOI 10.17116/jnevro2021121081141. – EDN PWWHHK. 4. Сиволап, Ю. П. Тревога в неврологической практике / Ю. П. Сиволап, Ю. Э. Азимова // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.
--	---	--	--	--

				Корсакова. – 2020. – Т. 120, № 5. – С. 165-170. – DOI 10.17116/jnevro2020120051165. – EDN DIJSLX. 5. Сиволап, Ю. П. Систематика и лечение тревожных расстройств / Ю. П. Сиволап // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2020. – Т. 120, № 7. – С. 121-127. – DOI 10.17116/jnevro2020120071121. – EDN SCIWGA.
--	--	--	--	--

Выше представленные данные подтверждаю и согласен на обработку моих персональных данных:

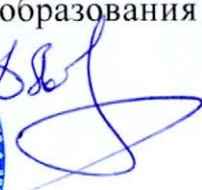
Официальный оппонент, доктор медицинских наук



Сиволап Юрий Павлович

«16» апреля 2025 г.

Ученый секретарь Ученого совета факультета непрерывного медицинского образования Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, кандидат медицинских наук, доцент

Доготарь Олеся Александровна