

## **ВИСНОВОК**

**про наукову новизну, теоретичне і практичне значення результатів дисертації Троян Олександри Сергіївни на тему: «Когнітивні порушення у пацієнтів з великим депресивним розладом: клініко-нейробіологічні аспекти діагностики та лікування» на здобуття ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина»**

**Науковий керівник:** доктор медичних наук, професор, професор кафедри загальної практики - сімейної медицини, дерматовенерології з курсом психіатрії Державного закладу «Запорізька медична академія післядипломної освіти Міністерства охорони здоров'я України», Левада Олег Анатолійович.

### **Рецензенти:**

1. Доктор медичних наук, професор, виконуючий обов'язки директора Державної установи «Науково-дослідний інститут психіатрії Міністерства охорони здоров'я України» Табачников Станіслав Ісакович.
2. Кандидат медичних наук, старший науковий співробітник., завідувач відділу психічних розладів дітей та підлітків ДУ «НДІП МОЗ України» Марценковський Ігор Анатолійович.

### **1. Ким і коли затверджена тема дисертації.**

Тема дисертації «Когнітивні порушення у пацієнтів з великим депресивним розладом: клініко-нейробіологічні аспекти діагностики та лікування» на здобуття ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина» затверджена на засіданні Вченої ради ДЗ «ЗМАПО МОЗ України» від 27.11.2018 р. (протокол № 7).

## **2. Відомості щодо проведення біоетичної експертизи дисертаційного дослідження.**

Комісія з питань біоетичної експертизи та етики наукових досліджень при ДЗ «ЗМАПО МОЗ України» зробила висновок, що дослідження Троян Олександрі Сергіївни на тему: «Когнітивні порушення у пацієнтів з великим депресивним розладом: клініко-нейробіологічні аспекти діагностики та лікування» не містить підвищеного ризику для суб'єктів дослідження та виконано з урахуванням існуючих біоетичних норм і наукових стандартів щодо проведення наукових досліджень із залученням пацієнтів. Згідно з експертним висновком Комісії з питань біоетичної експертизи та етики наукових досліджень при ДЗ «ЗМАПО МОЗ України», заперечень щодо подання матеріалів дисертації до захисту немає (протокол засідання від 09.11.2020 р., №9).

## **3. Виконання освітньо-наукової програми.**

Здобувачкою Троян О.С. повністю виконано індивідуальний навчальний план відповідно до освітньо-наукової програми аспірантури (очна вечірня форма навчання) ДЗ «ЗМАПО МОЗ України», що повністю відповідає Національній рамці кваліфікації та вимог Порядку підготовки здобувачів вищої освіти ступеня доктора філософії у вищих навчальних закладах (наукових установах), затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 23.03. 2016 р. № 261.

## **4. Виконання індивідуального плану наукової роботи (наукова складова освітньо-наукової програми).**

Індивідуальний план наукової роботи аспірантки Троян О.С. був затверджений рішенням Вченої ради ДЗ «ЗМАПО МОЗ України» від 27.11.2018 р., протокол № 7.

Всі розділи індивідуального плану наукової роботи аспірантки Троян О.С. виконані своєчасно, в установлені терміни, що підтверджено

результатами проміжних, підсумкових та заключної атестацій. Дослідження проведені своєчасно, в повному обсязі, із застосуванням сучасних та інформативних методів.

### **5. Актуальність теми дисертації.**

Дисертанткою Троян О.С. за результатами проведеного патентного пошуку та аналізу наукової літератури визначено актуальність теми, яка пов'язана зі значною поширеністю когнітивних порушень у пацієнтів з великим депресивним розладом (ВДР), які в свою чергу є фактором, що негативно впливає на втрату або зниження продуктивності уражених осіб.

Когнітивний дефіцит виявляють у 94 % хворих при загостренні ВДР та в 44 % пацієнтів, що досягли симптоматичної ремісії. Доведено, що когнітивні порушення безпосередньо впливають на робочу продуктивність та соціальне функціонування хворих, а також перешкоджають їх функціональному відновленню. Наведені дані свідчать про істотний вплив когнітивної дисфункції на соціально-економічний тягар, пов'язаний з ВДР.

Проаналізувавши літературні дані, присвячені проблемі когнітивного функціонування при ВДР, дисертантка виявила ряд контроверсійних та мало вивчених питань, вирішення яких має покращити діагностику, розуміння патогенезу та оптимізувати терапевтичні втручання в даного контингенту хворих.

Наразі відомо, що з клініко-феноменологічної точки зору, когнітивний дефіцит при ВДР переважно проявляється в доменах пам'яті, виконавчих функцій, уваги та психомоторної швидкості. Водночас, існує достатньо доказів про наявність культуральної специфіки нейропсихологічних порушень, яку виявляють у дослідженнях, що тривають у різних країнах світу. Специфіка когнітивних порушень при великому депресивному розладі в українській популяції пацієнтів потребує свого вивчення. Це стосується і взаємозв'язків нейропсихологічних розладів з порушенням функціонування

на робочому місці та в соціумі. Прикладним завданням є валідизація діагностичних інструментів когнітивної дисфункції у вітчизняній когорті хворих. Вирішення вказаних завдань має суттєво покращити діагностику когнітивного дефіциту в повсякденній практиці українських психіатрів та дозволити об'єктивізувати їх вплив на функціонування пацієнтів. Відсутність вітчизняних даних про особливості порушень повсякденного функціонування пацієнтів з ВДР на роботі, у соціумі та сім'ї, також потребує вивчення цього аспекту депресивних розладів. Крім того, виявлення валідних біологічних маркерів когнітивних порушень при ВДР могло би покращити їх діагностику та оцінку ефективності терапії. З іншої точки зору це дало б можливість розширити уяву про патогенез вказаних розладів та слугувати потенціальними мішенями лікування.

Проаналізувавши дані, отримані в попередніх дослідженнях, дисертантка дійшла висновку, що деякі аспекти когнітивних порушень при ВДР потребують подальшого вивчення і уточнення. Це стосується: клінічної структури когнітивної дисфункції у пацієнтів з ВДР, їх взаємин з іншими складовими синдромокомплексу депресивного епізоду та особливостями перебігу ВДР; впливу когнітивних порушень на різні аспекти функціонування при ВДР; пошуку біологічних маркерів для валідизації діагнозу когнітивних порушень при ВДР та моніторингу терапевтичних впливів.

#### **6. Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.**

Дисертаційна робота виконана відповідно до плану науково-дослідних робіт ДЗ «ЗМАПО МОЗ України» (номер державної реєстрації 0118U007617).

**7. Формулювання наукового завдання, нове розв'язання отримано в дисертації.**

У дисертації наведено нове вирішення актуального завдання сучасної психіатрії, а саме удосконалення діагностики та оптимізація фармакотерапії когнітивних порушень у пацієнтів з ВДР на основі вивчення їх клінічної структури та нейробіологічних маркерів.

**8. Наукові положення, розроблені особисто здобувачем та їх новизна.**

Вперше запропоновано та впроваджено в загальної практики лікувальних закладів та установ МОЗ України інтегративну концепцію діагностики когнітивних порушень при великому депресивному розладі (алгоритм, критерії та тести), що поєднує нейропсихологічні параметри і зміни біологічних маркерів. Вперше описано особливості динаміки розладів у різних когнітивних доменах у залежності від загальної тяжкості епізоду депресії. Вперше показано, що когнітивні порушення в активній фазі великого депресивного розладу представлені патогенетично пов'язаними розладами оперативної пам'яті, довільної уваги та виконавчих функцій, які разом з гіпотимією, ангедонією, тривожними проявами та негативними когнітивними дисторсіями формують єдиний когнітивно-емоційний синдромокомплекс. Вперше оцінено значення та специфіку когнітивних порушень поряд з іншими симптомами депресії на різні аспекти функціонування в українській популяції пацієнтів з ВДР. Вперше досліджено діагностичну значимість підвищення сироваткового рівня IGF-1 для відокремлення пацієнтів з активним депресивним епізодом від здорових осіб як у загальній популяції хворих, так і в окремих вікових когортах. Вперше показано, що кореляції периферичної гіперекспресії IGF-1 з розладами когніцій порівняні або переважають взаємозв'язки цього нейротрофіну з ключовими клінічними проявами депресивного епізоду. Вперше встановлено, що поєднане використання показників BDNF та IGF-1

сироватки забезпечує більш точну диференціацію пацієнтів з депресивним епізодом від здорових осіб, ніж BDNF та IGF-1 нарізно. Отримали подальший розвиток уяви про ефективність антидепресантної терапії на когнітивні функції при ВДР. Вперше показано, що позитивна динаміка когнітивних порушень на тлі лікування у пацієнтів з ВДР має ключовий вплив на відновлення загального функціонування та є одним з найважливіших факторів відновлення функціонування на робочому місці. Вперше продемонстровано, що прийом вортиоксетину та есциталопраму впродовж восьми тижнів нормалізує сироваткові рівні IGF-1 та BDNF.

#### **9. Обґрунтованість та достовірність наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації.**

Обґрунтованість та достовірність наукових положень, висновків і рекомендацій базуються на достатній кількості клінічних спостережень (135 пацієнтів з великим депресивним розладом та 70 осіб здорового контролю), застосуванні сучасних методів дослідження, адекватних поставленим завданням, коректно проведеному статистичному аналізу.

Були розроблені критерії включення і не включення в дослідження. При виконанні роботи застосовувалися анамнестичний, психопатологічний та нейропсихологічний методи, оцінка порушень функціонування, імуноферментний та статистичний методи. Для виявлення великого депресивного розладу, а також оцінки його вираженості застосовували критерії діагностики DSM-5, шкали оцінки депресії (Montgomery-Asberg Depression Rating Scale, Patient Health Questionnaire - 9) та шкалу тяжкості загального клінічного стану (Clinical Global Impairment Scale). З метою оцінки наявності когнітивних порушень використовували опитувальник суб'єктивної оцінки когнітивних порушень та об'єктивне нейропсихологічне тестування, що включало тести для оцінювання вербальної пам'яті (RAVLT), уваги (TMT-B) та виконавчих функцій (DSST). Для визначення наявності порушень функціонування застосовували шкалу недієздатності Шихана. Всі

використані діагностичні інструментарії показали свою валідність та надійність у пацієнтів з великим депресивним розладом. Для визначення сироваткових концентрацій низки можливих біомаркерів (дослідження мозкового нейротрофічного фактора BDNF, інсуліноподібного фактора росту IGF-1, АКТГ, кортизолу сироватки) великого депресивного розладу використовували імуноферментний метод ELISA.

Для статистичної обробки даних були використані пакети прикладних програм «Statistica 7» for Windows та SPSS Statistics (IBM) v.20.0). Для представлення отриманих результатів застосовували параметричні і непараметричні методи статистики. Для порівняння результатів між двома групами нормально розподілених даних використовували Т-тест для незалежних або залежних вибірок. У випадку порівняння двох незалежних вибірок, розподіл яких відрізняється від нормального, використовували тест Манна-Уїтні, а при порівнянні двох залежних вибірок - критерій Вілкоксона. Для опису частотних даних застосовували відсотки, а відмінності між групами оцінювалися при допомозі  $\chi^2$ -квадрат тесту. Наявність зв'язку між непараметричними даними оцінювали за допомогою коефіцієнта кореляції Спірмена ( $r^s$ ), а між параметричними даними - коефіцієнта кореляції Пірсона ( $r$ ). Для оцінки лінійної залежності використовували множинний лінійний регресійний аналіз. Порівняння клінічних та параклінічних показників на тлі лікування проводили шляхом використання змішаної моделі для повторних вимірювань (Mixed Model for Repeated Measures). Аналіз кривих операційних характеристик (ROC-аналіз) застосовували для визначення діагностичної значимості когнітивних тестів та біологічних маркерів та порогових рівнів, при яких вони матимуть найкращі чутливість та специфічність.

## **10. Наукове та практичне значення роботи.**

Наукове значення роботи полягає в тому, що була описана специфіка когнітивних порушень при ВДР в українській популяції пацієнтів. Були валідизовані діагностичні інструменти когнітивної дисфункції у вітчизняній

когорті хворих. Були описані особливості порушень повсякденного функціонування пацієнтів з ВДР на роботі, у соціумі та сім'ї. Були виявлені валідні біологічні маркери ВДР, які об'єктивізують порушення низки когнітивних доменів. Крім того, був оцінений вплив фармакотерапії на динаміку когнітивних та функціональних порушень, а також рівні нейробиологічних маркерів.

Практична значимість результатів дисертаційного дослідження полягає у низці запропонованих діагностичних підходів:

- 1) критерії, алгоритм та тести для виявлення когнітивної дисфункції у пацієнтів з ВДР;
- 2) спосіб валідизації діагнозу ВДР та ефективності терапевтичних заходів на основі визначення рівня сироваткової концентрації IGF-1;
- 3) спосіб валідизації діагнозу ВДР та ефективності терапії за рівнем сироваткової концентрації BDNF;
- 4) апробовані у вітчизняній когорті пацієнтів діагностичні тести: для виявлення нейропсихологічних порушень при ВДР - RAVLT, TMT-B, DSST; для діагностики порушень функціонування - шкала Шихана).

## **11. Використання результатів роботи.**

Результати дослідження впроваджені в навчальний процес ДЗ «ЗМАПО МОЗ України» та лікувально-діагностичну практику КНП «Обласний клінічний заклад з надання психіатричної допомоги» Запорізької обласної ради, КІ НІ «Обласний клінічний заклад з надання психіатричної допомоги м. Берегова» Закарпатської обласної ради, КНП «Вінницька обласна клінічна психоневрологічна лікарня ім. акад. О. І. Ющенка Вінницької обласної ради». КНП «Прикарпатський обласний клінічний центр психічного здоров'я» Івано-Франківської обласної ради.



**12. Повнота викладення матеріалів дисертації у публікаціях та особистий внесок у них автора.**

Матеріали дисертаційної роботи Троян О.С. повністю висвітлені в опублікованих наукових працях. За темою дисертації опубліковано 11 наукових праць, в тому числі 7 статей (5 - у зарубіжних фахових виданнях (Великобританія (2 статті), Нідерланди, США, Швейцарія), що індексуються Scopus, з них 3 статті відносяться до журналів рангу Q 1, 1 стаття - Q 2, 1 стаття - Q 3; 1 - у фаховому вітчизняному виданні МОН України; 1 - у фаховому вітчизняному виданні) та 4 тези (3 - у зарубіжних фахових виданнях (Нідерланди), що індексуються Web of Science, відносяться до журналів рангу Q 1; 1 - у матеріалах вітчизняної конференції з міжнародною участю).

**Список опублікованих праць за темою дисертації**

1. Troyan AS, Levada OA. The Diagnostic Value of the Combination of Serum Brain-Derived Neurotrophic Factor and Insulin-Like Growth Factor-1 for Major Depressive Disorder Diagnosis and Treatment Efficacy. Front Psychiatry. 2020 Aug;11:800. **(Швейцарія, індексація у Scopus, Web of Science, Q 1)**  
*Дисертантом проведено клініко-параклінічне дослідження, статистичну обробку та аналіз отриманих результатів.*
2. Levada OA, Troyan AS, Pinchuk IY. Serum insulin-like growth factor-1 as a potential marker for MDD diagnosis, its clinical characteristics, and treatment efficacy validation: data from an open-label vortioxetine study. BMC Psychiatry. 2020 May;20:208. **(Великобританія, індексація у Scopus, Web of Science, Q 1)**  
*Дисертантом проведено клініко-параклінічне дослідження, статистичну обробку та аналіз отриманих результатів.*
3. Levada OA, Troyan AS. Major Depressive Disorder and Accelerated Aging from a Peripheral IGF-1 Overexpression Perspective. Med Hypotheses. 2020 Jan; 138:10% 10. **(США, індексація у Scopus, Web of Science, Q 3)**  
*Дисертант приймав участь у аналізі наукових праць для гіпотези.*

4. Levada OA, Troyan AS. Cognitive-functional relationships in major depressive disorder: Crucial data from a Ukrainian open-label study of vortioxetine versus escitalopram. *J Affect Disord.* 2019 May;250:114-22. (Нідерланди, **індексація у Scopus, Web of Science, Q 1**) *Дисертантом проведено клініко-психопатологічне та нейропсихологічне дослідження, статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, зроблено висновки.*

5. Levada OA, Troyan AS. Insulin-like growth factor-1: a possible marker for emotional and cognitive disturbances, and treatment effectiveness in major depressive disorder. *Ann Gen Psychiatry.* 2017 Oct;16:38. (Великобританія, **індексація у Scopus, Web of Science, Q 2**) *Дисертант приймав участь у аналізі літературних джерел для огляду.*

6. Troyan AS, Levada OA. Age-adjusted normative data and discriminative validity of cognitive tests in the Ukrainian adult patients with major depressive disorder. *Modern medical technologies.* 2021 ;2(4Q):4-14. (Фахове видання **МОН України**) *Дисертантом проведено клініко-психопатологічне та нейропсихологічне дослідження, статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, зроблено висновки.*

7. Левада ОА, Троян АС. Когнитивные нарушения у пациентов с большим депрессивным расстройством: современные подходы к диагностике и новые возможности лечения. *NeuroNews.* 2016;1(75):9-12. *Дисертант приймав участь у відборі літературних джерел для огляду та їх аналізі.*

8. Troian O, Levada O. P.745 Vortioxetine treatment elevates serum BDNF levels in MDD patients along with the improvement of cognitive and emotional characteristics. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2020 Nov;40:S422-S423. (Нідерланди, **індексація у Web of Science, Q 1**) *Дисертантом проведено клініко-параклінічне обстеження, статистична обробка та аналіз отриманих результатів, написано тези, оформлено постер та здійснено постерну презентацію на конгресі.*

9. Troian O, Levada O. P.317 Serum insulin-like growth factor-1 levels in patients with major depressive disorder and change after two months' vortioxetine

treatment. Eur Neuropsychopharmacol. 2020 Feb;31(1):S58-S59. (Нідерланди, **індексація** у Web of Science, Q 1) *Дисертантом проведено клініко-параклінічне обстеження, статистична обробка та аналіз отриманих результатів, написано тези, оформлено постер та здійснено постерну презентацію на конгресі.*

10. Troian O, Levada O. P.018 Vortioxetine vs escitalopram regarding cognitive and functional recovery in the Ukrainian cohort of patients with major depressive disorder: An 8-week study. Eur Neuropsychopharmacol. 2019 Dec;29:S32. (Нідерланди, **індексація** у Web of Science, Q 1) *Дисертантом проведено клінічне та нейропсихологічне обстеження, статистична обробка та аналіз отриманих результатів, написано тези, оформлено постер та здійснено постерну презентацію на конгресі.*

11. Troyan AS, Levada OA. Associations between cognitions and functional decline in patients with major depressive disorder. Archives of psychiatry. 2019;25:114-5. *Дисертантом проведено набір матеріалу, клінічне та нейрокогнітивне обстеження, аналіз отриманих результатів, написані тези та здійснено виступ на конференції.*

### **13. Апробація матеріалів дисертації.**

Результати дослідження були представлені та обговорені на: науково-практичній конференції з міжнародною участю «Психіатрія XXI століття: проблеми та інноваційні рішення» (Київ, 27-29 квітня 2017 р.), щорічній міжнародній конференції «Українська психіатрія у світі, що швидко змінюється» (Київ, 25-27 квітня 2018 р.), науково-практичній конференції з міжнародною участю «Психіатрія України у світі реформування медичної галузі» (Одеса, 15-16 червня 2018 р.), III науково-практичній конференції з міжнародною участю «На межі компетенції психіатрії та неврології» (Дніпро, 13-14 грудня 2018 р.), VII щорічній міжнародній науковій конференції «Психіатрія XXI століття: інновації в медицині залежностей» (Київ, 17-19 квітня 2019 р.), 32nd ECNP Congress (Copenhagen, Denmark, 7-10 September

2019), XII всеукраїнській науково-практичній конференції молодих вчених з міжнародною участю «Актуальні питання клінічної медицини» (Запоріжжя, 15 листопада 2019 р.), 80-й підсумковій науково-практичній конференції ДЗ «ЗМАПО МОЗ України» (Запоріжжя, 4-6 грудня 2019 р.), ECNP Workshop for Early Career Scientists in Europe (Nice, France, 5-8 March 2020), 33rd ECNP Congress (Virtual, 12-15 September 2020), 81-й підсумковій науково-практичній конференції ДЗ «ЗМАПО МОЗ України» (Запоріжжя, 8-11 грудня 2020 р.).

#### **14. Оцінка мови та стилю дисертації.**

Дисертаційна робота Троян О.С. на тему: «Когнітивні порушення у пацієнтів з великим депресивним розладом: клініко-нейробіологічні аспекти діагностики та лікування» викладена українською мовою в науковому стилі, грамотно та доступно для сприйняття.

#### **15. Відповідність змісту дисертації спеціальності, за якою вона надається до захисту.**

Дисертація Троян О.С. на тему: «Когнітивні порушення у пацієнтів з великим депресивним розладом: клініко-нейробіологічні аспекти діагностики та лікування» є закінченою науково-дослідною роботою, зміст якої відповідає її назві, галузі знань 22 «Охорона здоров'я» та спеціальності 222 «Медицина».

#### **16. Рекомендація дисертації до захисту**

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина» аспірантки Троян Олександри Сергіївни на тему: «Когнітивні порушення у пацієнтів з великим депресивним розладом: клініко-нейробіологічні аспекти діагностики та лікування» є завершеною науковою працею, що виконана здобувачкою особисто, має наукову новизну, теоретичне та практичне

значення. У дисертації наведено нове вирішення актуального завдання сучасної психіатрії, а саме: удосконалення діагностики та оптимізація фармакотерапії когнітивних порушень у пацієнтів з ВДР на основі вивчення їх клінічної структури та нейробиологічних маркерів, що має істотне значення для галузі знань 22 «Охорона здоров'я», спеціальності 222 «Медицина».

Дисертація Троян О.С. повністю відповідає вимогам п. 10 «Тимчасового порядку присудження ступеня доктора філософії», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 06 березня 2019 р. № 167 і Вимогам до оформлення дисертації, затверджених наказом МОН України від 12.01.2017 р. № 40 та може бути представлена до захисту у спеціалізованій Вченій раді відповідного профілю.

Доктор медичних наук, професор,  
виконуючий обов'язки директора  
ДУ «НДІП України»



Табачников Станіслав Ісакович

Кандидат медичних наук, с.н.с.,  
завідувач відділу психічних розладів  
дітей та підлітків  
ДУ «НДІП МОЗ України»



Марценковський Ігор Анатолійович