

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, заместителя директора по инновационному научному развитию, главного научного сотрудника, руководителя отделения реабилитации психоневрологических больных Федерального Государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Министерства здравоохранения Российской Федерации Михайлова Владимира Алексеевича на диссертацию Луцкого Игоря Степановича на тему: «Хронический психосоциальный стресс и развитие сосудисто-мозговых нарушений» представленную к защите в диссертационный совет Д 208.054.02 при Федеральном Государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.11 – нервные болезни

Актуальность проблемы

На сегодняшний день активация оси гипоталамус-гипофиз-надпочечники с высвобождением гормонов стресса широко признана в качестве одного из центральных механизмов, участвующих в реакции на стресс. Вместе с тем, хроническое действие стрессоров приводит к гиперактивации указанной системы из-за ослабления механизмов отрицательной обратной связи, что приводит к высоким уровням глюкокортикоидных гормонов в крови и способствует нарушению клеточного и системного равновесия в организме.

В отличие от скоординированных физиологических процессов, которые лежат в основе поддержания гомеостаза на действие стрессоров, длительный психосоциальный стресс может сопровождается развитием дисфункции как центральной нервной системы, так и периферических систем и внутренних органов. В итоге хронический стресс может привести к развитию психоневрологических и соматических заболеваний. Эта концепция подтверждается результатами клинических и эпидемиологических исследований, указывающих на связь психосоциального стресса с развитием сердечно-сосудистых заболеваний. Так, согласно метаанализу 11

европейских исследований, проведенному Jaskanwal D.S. et al. (2018), риск развития сердечно-сосудистых заболеваний и смертности в результате стресса на рабочем месте варьировал от 1,53 (1,08-1,97) до 2,02 (1,15-3,21).

Тем не менее, несмотря на обилие эмпирических данных и установленную связь между хроническим психосоциальным стрессом и психическими и соматическими заболеваниями, патофизиологические механизмы реализации этой связи все еще недостаточно изучены.

Вышеперечисленные факты обуславливают высокую научную и практическую актуальность и своевременность рецензируемой диссертационной работы Луцкого Игоря Степановича, а сформулированные цель и задачи исследования отражают современное состояние проблемы.

Научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы

Автором было обследовано в качестве объекта исследования 204 машиниста магистральных локомотивов и помощников машинистов, профессиональная деятельность которых относится, по определению Международной организации труда, к одной из наиболее напряженных. В работе использованы современные и информативные методы инструментальных, лабораторных и иммунологических методов исследования.

Автором впервые установлены особенности реагирования стрессорной системы на хроническое действие стрессоров, что определяется состоянием адаптации и дезадаптации организма. Установлено, что в первые годы пребывания в условиях длительного психосоциального напряжения наблюдается активность оси гипоталамус-гипофиз-надпочечники с увеличенным содержанием в крови гормонов центрального (кортикотропин, аргинин-вазопрессин, адренкортикотропный гормон) и периферического (кортизол, кортикостерон) звеньев стрессорной системы. Впоследствии, через 5-7 лет, отмечается снижение содержания в крови указанных гормонов, что является свидетельством стабилизации гомеостатических процессов

вследствие адаптации к действию стрессоров. Через 8-9 лет вновь наблюдается увеличение содержания в крови АКТГ и глюкокортикоидов, как свидетельство срыва процессов адаптации. Это происходит на фоне неизменных уровней гормонов гипоталамуса – кортикотропина и аргинин-вазопрессина, что указывает на нарушение механизмов отрицательной обратной связи.

В исследовании установлены особенности патофизиологических механизмов формирования эндотелиальной дисфункции. Так доказано, что в качестве пускового механизма выступает вазоконстрикция, возникающая вследствие непосредственного влияния на сосуды высоких уровней глюкокортикоидов и катехоламинов, что вызывает компенсаторное увеличение секреции эндотелием сосудов оксида азота. В свою очередь окисление избыточного уровня оксида азота запускает процессы оксидативного стресса и воспаления, действие которых на эндотелий стимулирует продукцию вазоконстрикторов эндотелина 1 и ангиотензина 2 и, в конечном итоге, сопровождается снижением биодоступности оксида азота. Учитывая, что эндотелиальная дисфункция является важным звеном патогенеза большинства сердечно-сосудистых заболеваний (Premer C. et al., 2019; Zuchi C. et al., 2019), автором установлен один из механизмов, посредством которого происходит реализация негативного влияния хронического психосоциального стресса на сосудистую систему.

В работе показаны особенности становления стресс-обусловленной артериальной гипертензии. Уже в начале действия хронического стресса возникшая вазоконстрикция способствовала формированию артериальной гипертензии, усугубление которой происходило на фоне чрезмерной секреции вначале эндотелина 1, в более поздние сроки ангиотензина 2.

Доказано, что действие факторов хронического психосоциального стресса сопровождается снижением кровотока по сосудам головного мозга, особенно в бассейне средней мозговой артерии. Об этом свидетельствует снижение линейной скорости кровотока на фоне повышения

периферического сосудистого сопротивления. В качестве причин, приводящих к снижению параметров кровотока, автором обсуждаются сосудистая вазоконстрикция, эндотелиальная дисфункция, артериальная гипертензия, ремоделирование сосудов.

В работе показано, что хронический психосоциальный стресс способен оказывать влияние на экспрессию отдельных полиморфных генов. В исследовании установлено, что экспрессия генотипа I/D гена ACE и генотипа Met235Thr гена AGT способствует формированию артериальной гипертензии у носителей указанных генотипов, подвергающихся хроническому действию стрессоров. В тоже время экспрессия генотипа C/C гена eNOS связана с более низкими уровнями оксида азота, что усугубляет течение эндотелиальной дисфункции. Установление носителей указанных генотипов позволит формировать группы риска сосудистых заболеваний и давать рекомендации по профессиональной ориентации в профессиях, связанных с избыточным действием психосоциального стресса.

Автором на основании рекомендаций Европейского общества по гипертензии (ESH) и Европейского общества кардиологов (ESC, 2013) проведена оценка 10-летнего риска сердечно-сосудистой смертности (от церебральных и кардиальных событий). Установлено, что хронический психосоциальный стресс выступает в качестве триггера формирования и активации факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний у машинистов локомотивов и помощников машинистов.

Полнота изложения основных результатов диссертации в научной печати, их апробация и внедрение в практику

На основании проведенного исследования было опубликовано 67 печатных работ, в том числе 11 статей в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК при Министерстве образования и науки Российской Федерации для опубликования основных результатов диссертаций на соискание ученой степени доктора медицинских наук. Автором получено 2

патента на полезную модель, что подтверждает научную новизну проведенного диссертационного исследования.

Основные результаты исследования доложены и обсуждены на многочисленных конференциях, конгрессах, съездах и симпозиумах различного ранга.

Результаты выполненной диссертационной работы внедрены в научную деятельность и учебную работу кафедры неврологии и медицинской генетики, кафедры детской и общей неврологии ФИПО ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького», кафедры нервных болезней и нейрохирургии Государственного учреждения ЛНР «Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки», а также в лечебно-диагностическую работу неврологических отделений Донецкого клинического территориального объединения, Института неотложной и восстановительно хирургии, Дорожной клинической больницы г. Донецка, горбольницы № 6 г. Донецка, горбольницы № 7 г. Макеевки Минздрава ДНР.

Объем, структура, содержание и оформление диссертационной работы

Диссертационная работа изложена на 311 страницах машинописного текста, содержит 91 таблицу и 59 рисунков. Структура состоит из списка сокращений, введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, 9 глав собственных исследований, заключения, выводов, перспектив дальнейшей разработки темы, списка литературы и приложения.

Введение настоящей работы содержит обоснование актуальности и степени разработанности проведенного исследования, цель и задачи исследования, описание научной новизны и теоретической значимости, методологии и методов исследования, основные положения, выносимые на защиту, степень достоверности и обоснованность результатов исследования, сведения о внедрении результатов исследования в практику и апробации работы, а также данные о количестве публикаций, личном вкладе автора в

проведенное исследование, структуре и объеме диссертации. Следует отметить, что цель, задачи и положения, выносимые автором на защиту, сформулированы четко.

Обзор литературы соответствует теме проведенного диссертационного исследования и раскрывает современное состояние проблемы хронического психосоциального стресса. Проведенный анализ отечественной и зарубежной литературы отображает историю изучения проблемы стресса, подробно освещает основные механизмы реализации ответа организма на действие стрессоров. Подчеркивает главенствующую роль центральной нервной системы в запуске реакции на стресс. Обсуждены современные представления о патофизиологических механизмах реализации негативного влияния хронического психосоциального стресса. Представлены исследования, показывающие роль хронического стресса в возникновении сердечно-сосудистых заболеваний. Обзор литературы подробен, местами излишне, носит аналитический характер. Диссертантом осуществлен анализ 595 литературных источников, в том числе 67 отечественных и 528 иностранных.

В главах собственных исследований подробно и наглядно, с использованием таблиц и рисунков, логично и последовательно изложены основные данные, полученные в процессе выполнения диссертационного исследования. Проведен анализ полученных результатов с использованием корреляционного анализа.

Данные, представленные в настоящей работе, изложены корректно, четко интерпретированы и иллюстрированы. Объем используемых методов исследования позволил обеспечить высокий научно-методический уровень данной работы.

Достоверность и обоснованность результатов исследования, выводов и практических рекомендаций, подкреплена применением современных и адекватных полученным данным методов статистического анализа.

Заключение написано четко, отражает все результаты, полученные в процессе выполнения работы. Практические рекомендации опираются на выводы диссертации и могут быть в полной мере использованы в практической деятельности врачей-неврологов, а также врачей профпатологов.

Автореферат полностью отражает основные положения диссертации. Изложен научным языком, достаточно иллюстрирован, по структуре и объему полностью соответствует требованиям ВАК.

Принципиальных замечаний к работе нет. Однако с целью дискуссии хочется получить от автора ответы на следующие вопросы:

1. В качестве объекта исследования вы выбрали машинистов локомотивов и помощников машинистов. Действию каких психосоциальных факторов они подвержены?
2. Чем обусловлено исследование в работе экспрессии полиморфных генов ACE, AGT и eNOS, а не других генов?
3. Почему оценку рисков сердечно-сосудистых заболеваний при действии хронического психосоциального стресса вы проводили, используя рекомендации Европейского общества гипертонии и Европейского общества кардиологов 2013 года, а не с помощью фрамингемской шкалы?

Заключение

Диссертационное исследование Луцкого Игоря Степановича на тему: «Хронический психосоциальный стресс и развитие сосудисто-мозговых нарушений», представленная к защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.11 – нервные болезни, является завершенной научно-квалификационной работой, посвященной решению актуальной научной медицинской задачи – изучению роли хронического психосоциального стресса в возникновении сосудисто-мозговых нарушений с определением патофизиологических механизмов указанного влияния.

По актуальности, объему проведенных исследований, научной новизне, теоретической и практической значимости полученных результатов, обоснованности выводов и научных положений представленная работа соответствует критериям, установленным п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.03.2013 г. №842 (в редакции Постановления Правительства РФ от 01.10.2018 г. № 1168), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, а ее автор, Луцкий Игорь Степанович, заслуживает присуждения ему ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.11 – нервные болезни.

Официальный оппонент
 заместитель директора по
 инновационному научному развитию,
 главный научный сотрудник,
 научный руководитель отделения реабилитации
 психоневрологических больных
 «Национальный медицинский центр
 психиатрии и неврологии
 имени В.М. Бехтерева» Минздрава РФ,
 доктор медицинских наук
 192019, Санкт-Петербург,
 ул. Бехтерева д. 3;
 Телефон: (812) 670-02-36;
 E-mail: vladmikh@yandex.ru

В.А. Михайлов

Ученый секретарь
 ФГБУ «НМИЦ НП им. В.М. Бехтерева»
 Минздрава России
 доктор медицинских наук

Г. Э. Мазо
 В. А. Михайлова
 Секретарь
 02 декабря

Г.Э. Мазо