

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора Пениной Галины Олеговны на диссертацию **Игоря Степановича Луцкого «Хронический психосоциальный стресс и развитие сосудисто-мозговых нарушений»**, представленную к защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.11 – нервные болезни.

Актуальность проблемы

Стресс, как актуальная междисциплинарная проблема, является предметом изучения в биологии, медицине, социологии, психологии и других отраслях знаний. Как неспецифическая реакция организма на внешние и внутренние вызовы действие стресса направлено на сохранения постоянства гомеостаза. В тоже время длительное действие факторов хронического стресса сопровождается чрезмерной стимуляцией стрессорной системы и приводит к развитию целого ряда метаболических расстройств (Lupien S.J. et al., 2018), являясь причиной возникновения так называемых стрессорных болезней. Именно влиянием факторов хронического стресса в последние годы объясняют рост патологии сердечно-сосудистой и, как следствие - нервной системы. Результаты проведенных в последние годы клинических исследований свидетельствуют об увеличении риска развития сердечно-сосудистых заболеваний при действии хронического стресса (Bahall M. et al., 2018). Следует отметить, что большая часть эпидемиологических исследований, связанных с влиянием стресса на частоту и исход ССЗ, связана с изучением стресса на рабочем месте. Согласно результатам опубликованных в 2015 – 2017 годах метаанализов около 20 проспективных исследований, включавших более 800 000 участников, действие производственных факторов увеличивало риск развития инсульта на 21-32%, риск возникновения ишемической болезни сердца на 29-41% (Kivimäki M. and Kawachi I., 2015; Valtorta N.K. et al., 2016; Dragano N. et al., 2017).

В настоящее время не существует единого взгляда на механизмы влияния стресса на частоту и исходы сердечно-сосудистых заболеваний, что

связано с недостаточным представлением о патофизиологических механизмах хронического действия стрессоров, особенностях реагирования центральных и периферических структур стрессорной системы на длительное влияние психосоциального стресса.

Наблюдающийся в последние годы рост социальной напряженности в обществе, внедрение в повседневную жизнь и производство высокотехнологичных устройств и программ, интенсификация условий труда, огромный поток информационного воздействия на человека, начиная с детского возраста, приводят к развитию хронического психосоциального стресса. Указанные факты позволяют сделать вывод о высокой степени актуальности и своевременности проведенного диссертационного исследования, цели и задачи которого сформулированы четко и логично.

Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и рекомендаций.

Основные положения диссертации, выводы и практические рекомендации имеют высокую степень достоверности и являются полностью обоснованными. Соискателем собран и разносторонне проанализирован обширный материал на основе результатов инструментальных, биохимических и иммунологических исследований. Анализ современных литературных данных по проблеме хронического стресса позволил соискателю составить представление о степени изученности исследуемой темы и оптимизировать направление научных изысканий.

В процессе исследования проведена оценка влияния хронического психосоциального напряжения на активность стрессорной системы, что сопровождалось избыточной продукцией гормонов стресса. Это позволило исследователю на основе полученных лабораторных и инструментальных данных доказать негативное влияние факторов хронического стресса, связанных с производственной деятельностью, на состояние сердечно-

сосудистой системы у машинистов магистральных локомотивов и помощников машинистов.

Данные о секреции эндотелиальных вазорегуляторов, свидетельствующие о снижении образования оксида азота и повышенной продукции эндотелина-1 и ангиотензина-2, что сопровождается формированием вазоконстрикции, активность воспалительных процессов, позволили исследователям сформулировать представление о патофизиологических механизмах развития эндотелиальной дисфункции при действии факторов хронического стресса.

Доказано влияние хронического стресса на экспрессию генов, оказывающих влияние на формирование артериальной гипертензии и продукцию эндотелиальных пептидов.

Высокая степень достоверности результатов исследования подтверждается использованием большого массива клинико-статистических данных. Размер представленной в работе выборки (более 300 человек) достаточен для проведения статистического анализа, который подтвердил статистическую значимость полученных результатов и обоснованность всех выводов, представленных в диссертации.

Научная новизна исследования и полученных результатов

Результаты, полученные в процессе выполнения диссертации, характеризуются высокой степенью научной новизны. Изложены данные, свидетельствующие об этапности реагирования стрессорной системы на влияние хронического психосоциального стресса, что зависит от длительности действия стрессоров и определяет становление процессов адаптации и дезадаптации. Несомненно, важным является формирование представлений о патофизиологических механизмах возникновения и течения эндотелиальной дисфункции, запуску которой способствуют высокие уровни гормонов стресса и катехоламинов, вызывающие развитие вазоконстрикции, в ответ на которую возникает дисбаланс в секреции эндотелиальных вазорегуляторов с запуском процессов оксидативного стресса и сосудистого

воспаления. Это расширило представление об основных механизмах формирования церебральных и сосудистых нарушений у лиц, подверженных действию факторов стресса.

Получены данные, указывающие на системный характер ответной реакции на хроническое действие стрессоров с развитием процессов ремоделирования сосудов и миокарда у обследованного контингента. Показана важная роль в этом артериальной гипертензии и эндотелиальной дисфункции. Установлено, что ремоделирование миокарда возникает на ранних стадиях действия факторов стресса, в то время как ремоделирование сосудов развивается в более поздние сроки.

Убедительно доказано, что формирующаяся под действием хронического психосоциального стресса вазоконстрикция, артериальная гипертензия, а также эндотелиальная дисфункция (со сниженной биодоступностью оксида азота), приводят к снижению параметров мозгового кровотока.

Установлено, что важная роль в реакции организма на действие факторов стресса зависит от исходной генетической картины. Наличие генотипов С/С и Т/С полиморфного варианта Т786С гена eNOS, аллеля D полиморфного гена ACE, генотипов Thr/Thr и Thr/Met полиморфизма Met235Thr гена AGT повышают риск развития эндотелиальной дисфункции и артериальной гипертензии.

Показано, что хронический стресс выступают в качестве триггера, способствующего формированию и активации традиционных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний.

Теоретическая и практическая значимость исследования

Теоретическую и практическую значимость результатов исследования, рекомендаций и выводов следует признать высокой. Получены сведения о патогенетических механизмах формирования артериальной гипертензии и эндотелиальной дисфункции при действии факторов хронического стресса, что раскрывает перспективы для их дальнейшего изучения и практического

применения. Для оценки негативного влияния факторов хронического психосоциального стресса в качестве маркеров предложено оценивать содержание гормонов стресса в крови, в частности АКТГ и кортизола. Установлено, что хроническое действие стресса приводит к развитию ремоделирования сосудов и сердца, сопровождается снижением параметров мозгового кровотока. Показано, что важная роль в этих процессах принадлежит формирующейся артериальной гипертензии и эндотелиальной дисфункции с активной секрецией вазоконстрикторов ЭТ-1 и АП. Установлено, что эндотелиальная дисфункция приводит к функциональной несостоятельности эндотелия сосудов по результатам пробы с эндотелий-зависимой и эндотелий-независимой вазодилатации.

Соискателем доказано, что факторы хронического психосоциального стресса оказывают влияние на экспрессию генотипов отдельных генов, оказывающих влияние на патогенетические механизмы формирования артериальной гипертензии. Указанный факт предполагает исследование полиморфизма генов eNOS, AGT и ACE при отборе в профессии, связанные с действием факторов стресса.

Соискатель установил, что факторы хронического психосоциального стресса выступают в качестве триггеров возникновения и активации традиционных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний. В этой связи автор считает целесообразным регулярный контроль уровней АД, состояния органов мишеней, показателей липидограммы и мозговой гемодинамики у лиц, пребывающих в условиях действия хронического стресса.

Полнота изложения основных результатов диссертации в научной печати и внедрение в практику

По материалам исследования опубликовано 67 печатных работ, в том числе 11 статей в журналах, рекомендованных ВАК Министерства образования Российской Федерации. Получено 2 патента на полезную модель.

Полученные в процессе исследования результаты неоднократно были представлены обсуждались на конференциях, симпозиумах и конгрессах различного ранга.

Результаты проведенного диссертационного исследования внедрены в 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», в лечебно-диагностическую работу неврологических отделений республиканских и городских больниц Министерства здравоохранения ДНР.

Результаты работы могут быть рекомендованы для внедрения в практическую работу врачей-неврологов, кардиологов, терапевтов, профпатологов, сталкивающихся с последствиями действия факторов хронического стресса.

Материалы диссертации рекомендуются к использованию в учебном процессе на теоретических и клинических кафедрах медицинских факультетов, при подготовке врачей в системе последипломного образования.

Общая оценка структуры и содержания диссертации

Диссертация изложена на 331 странице машинописного текста, состоит из списка сокращений, введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, 9 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, перспектив дальнейшей разработки темы, списка цитированной литературы, приложения.

Библиографический указатель включает 595 литературных источников, 67 отечественных и 528 иностранных. Текст достаточно иллюстрирован и оформлен 91 таблицей и 59 рисунками.

Автореферат в полной мере отражают содержание диссертации, написан грамотным научным языком и соответствует всем требованиям ВАК.

В ходе ознакомления с диссертацией обнаружены некоторые стилистические погрешности, которые не влияют на безусловно положительную научную ценность исследования.

Вместе с тем для дискуссии хочется получить ответы на следующие вопросы:

1. В практических рекомендациях указывается необходимость для контроля за артериальной гипертензией учитывать факторы, приводящие к ее развитию. В чем конкретно заключается необходимость учета указанных факторов?
2. В исследовании задействованы лица мужского пола, в этой связи, следует ли говорить о гендерных особенностях реакции на действие факторов хронического стресса?
3. Возможно ли, с Вашей точки зрения, изменение подходов к экспертизе профпригодности и некое нормирование напряженности трудового процесса с учетом данных исследования?

Имеющиеся вопросы не повлияют на высокую общую оценку выполненной работы.

Заключение

Диссертация Луцкого Игоря Степановича «Хронический психосоциальный стресс и развитие сосудисто-мозговых нарушений», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.11 – нервные болезни, является завершенным научно-квалификационным исследованием, в котором содержится решение актуальной научной проблемы – улучшения качества диагностики сосудисто-мозговых нарушений в условиях действия факторов хронического психосоциального стресса с уточнением патофизиологических механизмов их развития. Совокупность полученных результатов служит основанием квалифицировать работу как научное достижение в такой области знаний, как нервные болезни. По своей актуальности, высокому методическому уровню, объему исследований, научной новизне и практической значимости диссертационная работа соответствует требованиям 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 медицинских наук, а ее автор, Игорь Степанович Луцкий, заслуживает присуждения ему искомой степени по специальностям 14.01.11 – нервные болезни.

Официальный оппонент:

доктор медицинских наук,

профессор кафедры неврологии,

медико-социальной экспертизы

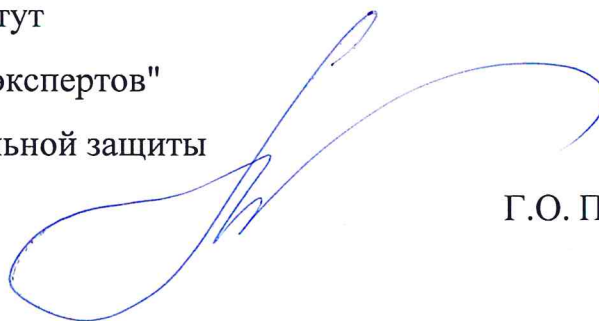
и реабилитации ФГБУ ДПО

"Санкт-Петербургский институт

усовершенствования врачей-экспертов"

Министерства труда и социальной защиты

Российской Федерации



Г.О. Пенина

194044, г. Санкт-Петербург,

Большой Сампсониевский пр., д. 11/12

Тел: +7 (812) 542-14-45

mail: spbipde@mail.ru

Подпись Г.О. Пениной заверяю.

Секретарь ученого совета ФГБУ ДПО "Санкт-Петербургский институт
усовершенствования врачей-экспертов" Министерства труда и социальной
защиты РФ

04.12.19

