

официального оппонента доктора медицинских наук
Алексеевой Татьяны Михайловны на диссертацию Луцкого Игоря
Степановича «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

Сердечно-сосудистые заболевания, по данным ВОЗ, остаются одной из ведущих причин инвалидности и смертности во всем мире (ВОЗ, 2016). Основными причинами сердечно-сосудистых заболеваний являются атеросклероз, артериальная гипертензия, воспалительные процессы в стенках крупных и средних артерий. Однако все большее число эпидемиологических и клинических исследований свидетельствуют о том, что психосоциальные факторы независимо влияют на риск сердечно-сосудистых заболеваний. Показано, что хронические психосоциальные стрессоры, такие как стресс на производстве и в семейной жизни, отрицательные эмоции, включая депрессию и враждебность, низкий социально-экономический статус могут выступать в роли независимых факторов риска развития ИБС и инсульта. В отличие от острой реакции на действие стрессоров, хронический психосоциальный стресс вызывает неадаптивные изменения гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси и симпатической нервной системы, что приводит к стойкому повышению циркулирующих уровней глюкокортикоидных гормонов и катехоламинов.

Положения социальной геномики свидетельствуют, что функция значительного числа генов находится в зависимости от социально-экологических условий, в которых пребывает человек. Установлено, что социально-экологические факторы способны влиять на активность процессов базальной транскрипции генов через механизмы, находящиеся под контролем ЦНС и эндокринной системы (Dubowy C. and Sehgal A., 2017). Одним из свидетельств являются результаты экспериментальных исследований, согласно которым действие психологических стрессоров подавляет

экспрессию аминокислотного катионного транспортера-1 (CAT-1) аргинина в эндотелии сосудов, вызывая снижение биодоступности основного вазодилататора оксида азота (Rajapakse N.W. et al., 2015).

Вместе с тем остаются недостаточно понятными патофизиологические механизмы, приводящие к развитию сосудисто-мозговых нарушений при хроническом действии психосоциального стресса и способы их оценки в различные временные отрезки. В этой связи следует говорить о достаточно высокой актуальности проведенного диссертационного исследования с четко изложенными целями и задачами.

Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и рекомендаций.

Основные положения диссертационного исследования, полученные выводы и предложенные практические рекомендации следует считать достаточно обоснованными, обладающие высокой степенью достоверности. В работе представлен большой массив данных, полученный в результате многочисленных лабораторных и инструментальных методов исследования, которым дан всесторонний и полный анализ. Соискателем изучен большой объем литературных источников, на которые он обоснованно ссылается при обсуждении результатов проведенного им исследования.

В проведенном исследовании установлено, что реакция стрессорной системы на хроническое действие стрессоров имеет свои особенности и находится в зависимости от длительности воздействия стрессоров: период активации сменяется отрезком снижения активности гипофизарно-надпочечниковой оси, что рассматривается как выход на новый уровень регуляции гомеостаза, вслед за которым вновь наблюдается активация стрессорной системы, преимущественно ее гипофизарно-надпочечниковой оси, с повышенными уровнями стрессорных гормонов в крови, высокая концентрации которых удерживаются длительное время.

Доказано развитие эндотелиальной дисфункции, первые проявления которой наблюдаются в начальном периоде действия хронического психосоциального стресса и проявляются избыточной секрецией оксида азота в ответ на возникающую вазоконстрикцию, вызванную действием кортизола и катехоламинов. Излишняя секреция оксида азота способствует проявлениям оксидативного стресса и сосудистого воспаления, усугубляющим эндотелиальную дисфункцию. В дальнейшем на фоне увеличения продукции эндотелина-1 и ангиотензина-2 происходит заметное снижение содержания оксида азота до статистически значимых уровней.

Показано, что циркуляция в крови высоких уровней глюкокортикоидных гормонов и катехоламинов в первые годы влияния стрессоров, а в последующем и текущая эндотелиальная дисфункция с продукцией эндотелиальных вазоконстрикторов, способствует формированию артериальной гипертензии. В свою очередь артериальная гипертензия совместно с эндотелиальной дисфункцией стимулируют процессы ремоделирования сосудов и сердца, что является причиной снижения показателей мозгового кровотока.

Автором доказано, что факторы хронического стресса способны оказывать влияние на экспрессию отдельных генов, участвующих в патогенетических механизмах формирования артериальной гипертензии, в основном через влияние на продукцию эндотелиальных вазорегуляторов: оксида азота, эндотелина 1, ангиотензина 2 типа.

Достоверность сделанных выводов и предложенных практических рекомендаций подтверждается большим объемом полученных в результате работы данных, применением современных и адекватных методов статистического анализа.

Научная новизна исследования и полученных результатов

Следует отметить, что полученные результаты диссертационного исследования без сомнения обладают высокой степенью научной новизны.

Так впервые представлены данные об этапной активации центральных и периферических структур стрессорной системы под действием факторов хронического психосоциального стресса. Начальный период активации центральных и периферических звеньев стрессорной системы, длящийся около 5-7 лет сменяется периодом адаптации гипоталамико-надпочечниковой оси к действию стрессоров. Через 12-15 лет от начала действия стрессоров вновь активируются гипоталамико-надпочечниковые структуры на фоне постепенного снижения активности центральных отделов стрессорной системы, как свидетельство поломки регуляторных механизмов системы стресса.

Доказано возникновение процессов эндотелиальной дисфункции уже на первых стадиях действия стресса, интенсивность течения которой находится в зависимости от длительности пребывания в условиях стресса.

На основе полученных собственных данных и анализа литературных источников сформулированы представления о патофизиологических механизмах возникновения и течения эндотелиальной дисфункции в условиях действия факторов хронического психосоциального стресса.

Установлено влияние хронического психосоциального стресса на снижение линейной скорости кровотока по сосудам головного мозга, что является следствием негативного действия формирующейся артериальной гипертензии, течении процессов эндотелиальной дисфункции.

Установлено, что влияние хронического психосоциального стресса на всю сердечно-сосудистую систему носит системный характер, о чем свидетельствует формирование ремоделирования сосудов и миокарда. Ремоделирование миокарда начинается в первые годы действия стрессоров и имеет постнагрузочный характер, что подтверждается активной секрецией натрийуретических пептидов. Ремоделирование общей сонной артерии происходит в более поздний период и в нем ведущая роль принадлежит эндотелиальной дисфункции, высокому содержанию холестерина липопротеидов низкой плотности и артериальной гипертензии.

Установлено, что хронический психосоциальный стресс повышает вероятность экспрессии генотипов C/C и T/C полиморфного варианта T786C гена eNOS, генов, содержащих аллель D полиморфного гена ACE и аллель Thr полиморфизма Met235Thr гена AGT, что ассоциируется с развитием артериальной гипертензии и эндотелиальной дисфункции у машинистов и помощников машинистов.

Теоретическая и практическая значимость исследования

Теоретическую и практическую значимость результатов, полученных в процессе выполнения диссертационного исследования, следует признать высокой.

Сформулированные на основе полученных данных патофизиологические механизмы формирования эндотелиальной дисфункции расширяют представление о причинах возникновения сердечно-сосудистой патологии при хроническом действии стрессоров, предполагает проведение дальнейших исследований, направленных на более глубокое изучение аспектов негативного влияния психосоциального стресса на здоровье человека.

Диссертантом предложено в процессе контроля стресс-обусловленной артериальной гипертензии, учитывать роль различных факторов, принимающих участие в ее формировании. На начальном этапе – это активность симпатoadреналовой системы и высоких уровней кортизола, в более поздние сроки – высокая секреция вазоконстрикторов эндотелина-1 и ангиотензина-2. Установленное разнообразие факторов, участвующих в возникновении артериальной гипертензии, предполагает проведение дальнейших исследований для оптимизации медикаментозного контроля стресс-обусловленной артериальной гипертензии.

В качестве маркеров, подтверждающих активность стрессорных систем, предлагается определять содержание в крови гормонов стресса: АКТГ и кортизола. При отборе в профессии, связанные с действием факторов

психосоциального стресса, предлагается исследовать гены eNOS, AGT и ACE. Наличие генотипов T/C и C/C полиморфизма T786C гена eNOS, генотипов Thr/Thr и Thr/Met полиморфизма Thr235Met гена AGT, генотипов D/D и I/D гена ACE следует расценивать как высокий риск формирования артериальной гипертензии.

Предложено учитывать свойство факторов хронического стресса выступать в качестве триггера возникновения и активации традиционных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний. С этих позиций предполагается у лиц, подверженных влиянию факторов хронического психосоциального стресса, проводить мониторинг артериального давления, состояния органов мишеней, показателей липидограммы и состояния мозговой гемодинамики.

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 республиканских и городских больниц Минздрава ДНР.

Полнота изложения основных результатов диссертации в научной печати

По материалам исследования опубликовано 67 печатных работы, из которых 11 статей в журналах, рекомендованных ВАК Министерства образования РФ. Диссертантом получено 2 патента на полезную модель.

Результаты проведенного диссертационного исследования многократно представлялись на международных научно-практических конференциях, конгрессах и симпозиумах. Полученные диссертантом результаты могут быть рекомендованы для внедрения в повседневную практику неврологических и

терапевтических отделений различного уровня, в работу врачей-неврологов, кардиологов, терапевтов, профпатологов, занимающихся профилактическими и лечебными мероприятиями, связанными с обслуживанием работников, чья трудовая деятельность связана с хроническим действием стресса.

Общая оценка структуры и содержания диссертации

Диссертация изложена на 311 страницах 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 и приложения. Список литературы включает 67 отечественных и 528 зарубежных литературных источников. Работа иллюстрирована 91 таблицей и 59 рисунками.

Автореферат в полной мере отражают содержание диссертации и соответствует всем существующим требованиям ВАК РФ.

Принципиальных замечаний к диссертационной работе нет.

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

1. В исследовании для оценки подверженности действию факторов хронического психосоциального стресса использовалась шкалы психологического стресса PSM-25. Проводилось ли более детальное изучение психологического статуса обследованного контингента?
2. В обосновании патофизиологических механизмов формирования эндотелиальной дисфункции при действии факторов хронического психосоциального стресса указывается на участие процессов окислительного стресса. На чем основаны ваши предположения?
3. В процессе изложения материалов исследования вы подчеркнуто употребляете термин хронический психосоциальный стресс, а не просто хронический стресс. Чем это обусловлено?

Возникшие вопросы не влияют на высокую общую оценку представленной работы.

Заключение

Диссертация Игоря Степановича Луцкого «Хронический психосоциальный стресс и развитие сосудисто-мозговых нарушений», представленная 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. Существенный объем полученных в процессе исследования данных 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, установленным п. 2.1 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Совета Министров Донецкой Народной Республики от 27.02.2015 г. № 2-13, 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

заведующая кафедрой неврологии и психиатрии ИМО ФГБУ «НМИЦ им.

В.А. Алмазова» Минздрава России

197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2

Тел. + 7 (812) 702-37-00

mail: atmspb@mail.ru

 Т.М. Алексеева

Подпись Алексеевой Т.М. заверяю
ученый секретарь ФГБУ "НМИЦ им. В.А. Алмазова"
Минздрава РФ доктор медицинских наук




А.О. Недошивин