

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, доцента, профессора кафедры нервных болезней и нейрохирургии ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» В.В. Ефремова на диссертацию Луцкого Игоря Степановича «Хронический психосоциальный стресс и развитие сосудисто-мозговых нарушений», представленную к защите в диссертационный совет Д 01.026.06 при Государственной образовательной организации высшего профессионального образования «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького» Министерства здравоохранения Донецкой Народной Республики на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.11 – нервные болезни

Актуальность диссертационного исследования

В медицинской литературе в последнее десятилетие широко обсуждается проблема роли стресса в возникновении и исходах сердечно-сосудистых заболеваний, включая острые и хронические нарушения мозгового кровообращения, ИБС, артериальную гипертензию и др. В основном исследования посвящены влиянию острого стресса. Вопросы о роли хронического стресса в патологии сосудистой системы вызывают многочисленные дискуссии и не дают однозначного ответа. Связано это с различными обстоятельствами. Так, до настоящего времени остаются недостаточно освещенными особенности реагирования организма системы на хроническое действие стрессоров, исследования носят преимущественно экспериментальный характер с ограниченными временными рамками.

В большинстве публикаций используются опросники и интервью, особенно при изучении влияния хронического стресса на рабочем месте. В этой связи остаются нерешенными вопросы патофизиологических механизмов, посредством которых хронический психосоциальный стресс вызывает изменения в организме, повышающие риск развития сердечно-сосудистых заболеваний и оказывающие влияние на их исходы.

Выше перечисленные факты обуславливают актуальность и своевременность рецензируемой диссертационной работы Луцкого Игоря

Степановича, а сформулированные цель и задачи отражают современное состояние проблемы.

Научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы

Автором было проведено комплексное клинико-инструментальное исследование, объектом которого были машинисты магистральных локомотивов и помощники машинистов, работа которых по оценке Международной организации труда признана одной из наиболее стрессогенных.

В результате проведенной работы автору удалось определить особенности реагирования системы стресса на хроническое действие стрессоров. Было установлено, что реакция стрессорной системы зависит от длительности влияния стрессоров на человека. В первые годы действия стрессоров отмечалась активность центральных и периферических структур стрессорной системы с увеличением продукции гормонов стресса (кортикотропина, аргинин-вазопрессина, адренкортикотропного гормона, кортизола, кортикостерона). Через 5-7 лет пребывания в условиях хронического психосоциального стресса наблюдалось снижение активности стрессорной системы, что объяснено автором как достижение нового уровня регуляции гомеостаза. Спустя 12-15 лет продолжающееся действие стрессоров приводит к срыву адаптационных процессов, нарушению центральных механизмов регулирования ответа на стресс и повторной активации стрессорной системы, которое затрагивает ее гипофизарно-надпочечниковую ось со стойким увеличением содержания в крови кортизола и кортикотропина.

Важным результатом работы является уточнение патофизиологических механизмов формирования эндотелиальной дисфункции при действии факторов хронического стресса, которая, как известно, является важной составляющей патогенеза большинства сердечно-сосудистых заболеваний. Автором показано, что пусковым механизмом развития эндотелиальной дисфункции выступает избыточная секреция глюкокортикоидных гормонов и катехоламинов, которые вызывают развитие вазоконстрикции, и как следствие

– к компенсаторному увеличению синтеза оксида азота. Возникающий дисбаланс в продукции эндотелиальных вазорегуляторов на фоне высоких уровней кортизола способствует развитию процессов окислительного стресса, сосудистого воспаления, что сопровождается увеличенной продукцией вазоконстриктора эндотелина 1, ангиотензина II и, в конечном итоге, существенным снижением биодоступности оксида азота.

В процессе выполнения работы установлено, что в формировании артериальной гипертензии в условиях действия хронического психосоциального стресса играет роль как активация симпатoadреналовой системы, так и высокие уровни кортизола. В дальнейшем на этот процесс оказывает влияние эндотелиальная дисфункция, усугубляя тяжесть гипертензии. Полученные данные определяют различие в патофизиологических механизмах формирования артериальной гипертензии при хроническом действии стресса и эссенциальной гипертензии, при которой эндотелиальная дисфункция является следствием артериальной гипертензии.

Доказано, что влияние хронического психосоциального стресса оказывает влияние на всю сердечно-сосудистую систему, вызывая развитие ремоделирования сосудов и миокарда. В этом важная роль принадлежит артериальной гипертензии и эндотелиальной дисфункции. Усугубляет эти процессы дислипидемия с высокими уровнями холестерина липопротеидов низкой плотности.

Автором установлено, что следствием изменений, возникающих в сердечно-сосудистой системе, является снижение параметров мозгового кровотока. Оценивая значения линейной скорости кровотока, значения индексов пульсации Гослинга и резистентности Пурсело автор пришел к заключению, что на начальных этапах хронического действия стрессоров на снижение показателей мозгового кровотока оказывает влияние артериальная гипертензия, в дальнейшем на этот процесс оказывает влияние эндотелиальная дисфункция и формирующаяся функциональная несостоятельностью эндотелия, о чем свидетельствуют результаты пробы с эндотелий-зависимой и эндотелий-независимой вазодилатацией.

Интерес представляют данные о влиянии хронического психосоциального стресса на экспрессию отдельных генов, оказывающих влияние на патогенетические механизмы развития сердечно-сосудистых заболеваний. Установлено, что экспрессия генотипов CC и TC полиморфного варианта гена T786C гена eNOS сопровождается снижением активности эндотелиальной eNOSсинтетазы со снижением секреции оксида азота, что усугубляет течение эндотелиальной дисфункции. В свою очередь, экспрессия генов, содержащих аллель D полиморфного гена ACE, а также экспрессия генов, содержащих аллель Thr полиморфизма Met235Thr гена AGT, способствовала установлению артериальной гипертензии, что связано с влиянием на секрецию эндотелиальных вазоконстрикторов и ангиотензина II.

Автором показано, что факторы хронического психосоциального стресса оказывают триггерное влияние на возникновение и активацию факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, повышая 10-летний риск фатальных церебро-кардиальных событий.

Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и практических рекомендаций

Обоснованность и достоверность результатов настоящего исследования подтверждаются подробным анализом большого количества научной литературы по изучаемой теме, достаточным объемом и репрезентативностью изучаемых групп пациентов, использованием современных и информативных методов инструментального и лабораторного исследований, а также адекватным применением современных технологий статистического анализа, включая тест ANOVA.

Выводы работы основаны на полученном автором фактическом материале, соответствуют поставленным задачам и логично вытекают из содержания диссертационной работы.

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

Основные положения настоящего исследования достаточно полно изложены в научной печати. Автором опубликовано 67 печатных работ, из них в изданиях, рекомендованных Перечнем ВАК при Министерстве образования и науки России и ВАК Украины для опубликования материалов докторских и кандидатских диссертаций 18 работ (из них 11 – в изданиях РФ), получено 2 патента на полезную модель.

Основные итоги диссертационной работы доложены и обсуждены на многочисленных конференциях, симпозиумах и съездах различного ранга в Украине, Российской Федерации и зарубежом.

Результаты выполненного исследования внедрены в научно-исследовательскую 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», в лечебно-диагностическую работу республиканских и городских неврологических отделений Министерства здравоохранения ДНР.

Объем, структура, содержание и оформление диссертационной работы

Диссертационная работа изложена на 331 странице машинописного текста, содержит 91 таблицу и 59 рисунков. Структура работы состоит из списка сокращений, введения, обзора литературы, 9 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, указателя литературы, приложения.

Введение настоящей работы составлено согласно рекомендациям ВАК и содержит обоснование актуальности и степени разработанности темы исследования, цель и задачи исследования, описание научной новизны, теоретической и практической 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.

Цель, задачи и положения, выносимые на защиту, сформулированы кратко и четко.

Обзор литературы соответствует теме диссертационного исследования и раскрывает современные представления о проблеме хронического психосоциального стресса. Приведенный анализ современной отечественной и зарубежной литературы обосновывает механизмы реагирования центральной нервной системы и структур, ответственных за реализацию реакции организма на действие стрессоров. Описываются известные патофизиологические механизмы действия стрессоров на различные органы и системы. Представлены этапы изучения роли стресса в возникновении и течении сердечно-сосудистых заболеваний, спровоцированных хроническим действием психосоциального стресса. Обзор литературы подробен, местами излишне детализирован в описании механизмов реализации реакции на стресс, носит аналитический характер. Диссертантом выполнен анализ 595 источников литературы, в том числе 67 отечественных и 528 иностранных.

В диссертационной работе подробно описываются и анализируются результаты, полученные при обследовании машинистов магистральных локомотивов и помощников машинистов. Таблицы и рисунки не дублируют изложенный в тексте материал, составлены грамотно, обоснованно и являются информативными.

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

Заключение написано четко, выводы логично следуют из полученных результатов исследования, а практические рекомендации опираются на выводы

диссертации и могут быть использованы в практической деятельности врачей невропатологов и профпатологов.

Автореферат полностью отражает содержание диссертации, написан научным языком, по структуре соответствует всем требованиям, предъявляемым ВАК.

В процессе рецензирования возникли следующие вопросы:

1. Чем вы можете объяснить целесообразность применения в вашем исследовании метода эндотелий-зависимой и эндотелий-независимой вазодилатации и одновременного определения содержания в крови оксида азота?

2. Чем определен выбор для исследования генов в вашей диссертационной работе?

3. Для включения в исследование машинистов магистральных локомотивов и помощников машинистов, а также в группе контроля вы использовали опросник PSM-25. Какое процентное соотношение машинистов и помощников с показателями психологической напряженности ниже среднего и выше среднего уровня вы получили?

Заключение

Диссертационное исследование Луцкого Игоря Степановича на тему: «Хронический психосоциальный стресс и развитие сосудисто-мозговых нарушений», выполненное при консультативном участии профессора Евтушенко Станислава Константиновича и представленное к защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.11 – нервные болезни, является завершенной научно-квалификационной работой, посвященной решению актуальной медицинской задачи – определению роли хронического психосоциального стресса в развитии сосудисто-мозговых нарушений.

По актуальности темы, объему проведенных исследований, научной новизне, теоретической и практической значимости полученных результатов, обоснованности выводов и научных положений представленная работа

соответствует критериям, установленным п. 2.1 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Совета Министров Донецкой Народной Республики от 27.02.2015г. № 2-13, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора медицинских наук, а ее автор, Луцкий Игорь Степанович, заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.11 – нервные болезни.

Официальный оппонент,
профессор кафедры нервных болезней
и нейрохирургии
Федерального государственного
бюджетного образовательного
учреждения высшего образования
«Ростовский государственный
медицинский университет»
Министерства образования
Российской Федерации,
доктор медицинских наук, доцент

В.В. Ефремов

Согласие Ефремова Валерия Вильяминовича на автоматизированную обработку персональных данных получено.

Адрес места работы официального оппонента:
344022, г. Ростов-на-Дону,
Нахичеванский пер., 29;
ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России;
Тел. (863)250-42-00
e-mail: efremov_vv@rostgmu.ru

Подпись Ефремова В.В. заверяю:
Ученый секретарь ученого совета
ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России
д.м.н., доцент



Н.Г.Сапронова