

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, доцента

Курушиной Ольги Викторовны

на диссертацию Луцкого Игоря Степановича на тему:

«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 (медицинские науки)

Актуальность темы диссертационного исследования

Актуальность проблемы психосоциального стресса, его роль в качестве фактора риска сердечно-сосудистых заболеваний становится все более общепризнанной. Социальные факторы, связанные с повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний, включают низкий социально-экономический статус, социальную изоляцию и фрустрацию, низкую социальную поддержку, стресс на рабочем месте и в семейной жизни. Наиболее объективным подходом, позволяющим в определенной степени стандартизировать результаты воздействия этих факторов, является исследование психосоциального стресса, связанного с профессиональной деятельностью. Все большее количество исследователей сходятся во мнении о негативном влиянии производственного стресса на частоту возникновения сердечно-сосудистых заболеваний. Опубликованный недавно скандинавский анализ четырех когортных исследований стресса на рабочем месте, в которых приняли участие около 80 000 человек, привел к неожиданным результатам: с учетом проведения корректировки для исключения влияния непроеизводственных стрессоров, за период наблюдения 12,4 года заболеваемость сердечно-сосудистыми заболеваниями среди работающих выросла на 58%, и только на 5% у неработающего населения (Herrnman-Lingen C., 2019). Авторы пришли к выводу, что масштабы воздействия хронического психосоциального стресса оказались сравнимы с другими важными факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний.

Однако по-прежнему остаются неясными механизмы, посредством которых хронический психосоциальный стресс способствует возникновению

и прогрессированию сосудистой патологии. Из возможных причин рассматривается атеросклеротический процесс с формированием атеросклеротических бляшек. Имеются свидетельства, что воздействие стрессоров изменяют эпигенетически детерминированную экспрессию генов, ответственных за регуляцию сосудистого тонуса. Предполагают важное значение процессов эндотелиальной дисфункции. Douglas B.D. (2019) исследовал влияние хронического психосоциального стресса на исходы уже имеющейся у пациентов ИБС. Автор установил, что действие психосоциального стресса у 63% обследованных больных приводило к развитию эндотелиальной дисфункции, которая у 13% больных привела к возникновению неблагоприятных событий, у 2,3% пациентов они привели к летальному исходу.

Серьезно обсуждаются вопросы, связанные с ранней диагностикой неблагоприятных последствий действия стрессоров, и разработкой лечебных и профилактических мероприятий.

Таким образом, диссертационная работа И.С. Луцкого представляется весьма актуальной, с четко сформулированной целью и задачам, направленная на исследование роли хронического психосоциального стресса в развитии сосудисто-мозговых нарушений с изучением патофизиологических механизмов этого процесса.

Достоверность и обоснованность основных положений, выводов и рекомендаций

Методология проведенного исследования опирается на современные теоретические и практические представления отечественных и зарубежных авторов о проблеме хронического психосоциального стресса. Объем выборки обследованного контингента был достаточным для проведения исследования: обследовано в качестве объекта 204 машиниста магистральных локомотивов и помощников машинистов, работа которых относится к категории высоко стрессогенных. В качестве контрольной группы обследовано 100 практически здоровых добровольца.

Работа выполнена в соответствии с принципами доказательной медицины. В обследовании использованы современные инструментальные, лабораторные и иммунологические методы исследования. В работе применялись общепринятые современные методы медицинской статистики. Использованные методы статистического анализа полученного материала адекватны поставленным целям и задачам. Основные положения, выносимые

на защиту, выводы и практические рекомендации научно обоснованы и аргументированы, логично вытекают из диссертационной работы.

Автор принимал непосредственное участие в проведении научно-исследовательской работы на всех этапах от разработки идеи исследования, проектирования дизайна работы до статистического анализа, обсуждения и публикации результатов исследования.

Научная новизна, теоретическая и практическая значимость результатов, выводов и рекомендаций

Научная новизна заключается в определении реакции организма на хроническое действие стрессоров. Установлено, что существует определенная этапность реагирования стрессорной системы на действие хронического психосоциального стресса: на начальном этапе отмечается активация центральных и периферических структур стрессорной системы с высокой продукцией гормонов стресса (кортикотропина, вазопрессина, АКТГ, кортизола, кортикостерона). Через 5-7 лет уровни гормонов стресса снижаются до значений в контрольной группе, что расценивается как адаптация к действию стрессоров с новым уровнем организации гомеостатических процессов. После 12-15 лет влияния хронического психосоциального стресса наблюдается срыв адаптации с активацией оси гипофиз-надпочечники с высоким содержанием в крови АКТГ и глюкокортикоидных гормонов, что свидетельствует о нарушении центральных механизмов реакции на хронический психосоциальный стресс.

Автором установлено, что хронический психосоциальный стресс запускает процессы эндотелиальной дисфункции. В качестве инициатора выступают высокие уровни кортизола и катехоламинов, вызывающие развитие вазоконстрикции, провоцирующей компенсаторное увеличение продукции эндотелием сосудов оксида азота. Пероксинитрит, являющийся продуктом избыточной секреции оксида азота, провоцирует развитие окислительного стресса, сосудистого воспаления, что сопровождается увеличением образования вазоконстрикторов эндотелина 1 и ангиотензина 2, усиливающих проявления вазоконстрикции и способствующих снижению биодоступности оксида азота.

Установлено, что непосредственное влияние кортизола и катехоламинов на стенку сосуда с развитием вазоконстрикции, способствует формированию артериальной гипертензии, усугублению которой способствует эндотелиальная дисфункция.

Показано, что пребывание в условиях действия хронического психосоциального стресса сопровождается снижением показателей мозгового кровотока, о чем свидетельствует снижение линейной скорости кровотока, повышение периферического сосудистого сопротивления. На начальном этапе действия стрессоров на снижение параметров мозгового кровотока оказывает влияние вазоконстрикция, впоследствии этому способствует артериальная гипертензия, эндотелиальная дисфункция, ремоделирование церебральных сосудов.

Доказано, что действие хронического психосоциального стресса оказывает системное действие на сердечно-сосудистую систему, вызывая развитие артериальной гипертензии, ремоделирование сосудов и сердца.

Показано, что действие хронического психосоциального стресса способно влиять на экспрессию полиморфных генов eNOS, ACE и AGT, что сказывается на течении эндотелиальной дисфункции и становлении артериальной гипертензии через воздействие на секрецию вазорегулирующих пептидов.

Установлено, что факторы хронического психосоциального стресса выступают в качестве триггеров активации и возникновения факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, повышая 10-летний риск фатальных исходов от церебро-кардиальных событий.

Реализация и апробация результатов исследования

Апробация диссертационной работы И.С. Луцкого является достаточной. Основные положения диссертации доложены на многочисленных конференциях, съездах и конгрессах различного ранга, в том числе и за рубежом.

По теме диссертации опубликовано 67 печатных работ, из них 18 в периодических изданиях, рекомендуемых перечнем ВАК России и Украины, получено 2 патента на полезную модель.

Результаты проведенного диссертационного исследования 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 внедрены в лечебную работу неврологических отделений республиканских и городских больниц Минздрава ДНР.

Структура и содержание диссертации

Диссертация изложена на 331 странице машинописного текста, состоит из списка сокращений, введения, аналитического обзора литературы, 9 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, перспектив дальнейшей разработки темы, списка цитированной литературы, приложения. Работа содержит 91 таблицу и 59 рисунков. Список литературы включает в себя 595 источников, из которых 67 отечественных авторов и 528 зарубежных.

Во введении автором представлено современное состояние проблемы изучения хронического психосоциального стресса, обоснована актуальность, сформулированы цель и задачи исследования, а также научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы, положения, выносимые на защиту.

В литературном обзоре диссертант проводит анализ современного состояния проблемы и обосновывает необходимость проведения данного исследования. Описывает механизмы, посредством которых организм адаптируется к действию факторов стресса. Обосновывает необходимость проведения исследования.

Во второй главе представлена подробная характеристика и описание дизайна исследования. Детально описаны применяемые в работе методы обследования и опросники. Подробно изложены методы и инструменты проведения статистического анализа. Собственные данные, полученные диссертантом, подтверждаются достаточным объемом представленных выборок, адекватными методами статистической обработки полученных данных, заданными уровнями статистической значимости и статистической мощности.

В главах собственных исследований изложено последовательное, научно-обоснованное обсуждение результатов исследования. Описаны и проанализированы особенности реагирования системы стресса на хроническое действие стрессоров. Сформулированы патогенетические механизмы формирования эндотелиальной дисфункции в условиях действия хронического психосоциального стресса. Показана динамика становления артериальной гипертензии, характер изменений показателей мозгового кровотока. Представлены результаты негативного влияния факторов хронического психосоциального стресса на магистральные артерии головы, миокард, обмен холестерина. Показана роль хронического стресса как

фактора, повышающего риск возникновения негативных цереброкардиальных событий.

Выводы сформулированы четко, логично вытекают из полученных результатов, полностью соответствуют поставленным задачам. Практические рекомендации, предложенные автором, целесообразны к применению врачами неврологами, а также другими специалистами, сталкивающимися с проблемой хронического психосоциального стресса.

В целом, работа имеет большое как научное, так и практическое значение, выполнена на современном уровне.

Автореферат диссертационной работы написан логично, хорошо изложен, доступен для восприятия. По структуре и объему соответствует всем требованиям ВАК.

Принципиальных замечаний к диссертации нет. В ходе знакомства с диссертацией возникло несколько вопросов к автору:

1. Какое практическое значение может иметь знание патофизиологических механизмов формирования эндотелиальной дисфункции при действии хронического психосоциального стресса?

2. Второй этап активации стрессорной системы коснулся только оси гипофиз-надпочечники без участия структур гипоталамуса. Чем это можно объяснить?

3. Вы указываете на особенности формирования стресс-обусловленной артериальной гипертензии. Нужно ли это учитывать при проведении терапевтических мероприятий?

Заданные вопросы не меняют общего положительного впечатления от диссертации и носят дискуссионный характер.

Заключение

Диссертация Луцкого Игоря Степановича на тему: «Хронический психосоциальный стресс и развитие сосудисто-мозговых нарушений», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности – 14.01.11 – нервные болезни, является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной задачи неврологии, имеющей существенное научно-практическое значение, а именно определение роли хронического психосоциального стресса в развитии сосудисто-мозговых нарушений с уточнением патофизиологических механизмов их возникновения.

Диссертационная работа Луцкого Игоря Степановича соответствует всем требованиям, 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, заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.11 – нервные болезни (медицинские науки).

Официальный оппонент:

Заведующий кафедрой неврологии, нейрохирургии, медицинской генетики, с курсом неврологии, мануальной терапии, рефлексотерапии ФУВ
ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
доктор медицинских наук,
доцент

Курушина Ольга Викторовна

«29» октября 2019 г.

Адрес: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 400131, ЮФО, Волгоградская область, город Волгоград, площадь Павших борцов, дом 1. Тел. +7(8442)385005.
E-mail: post@volgmed.ru

Подпись Курушиной О.В. заверяю:

Ученый секретарь

ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет»
доктор медицинских наук,

профессор



Воробьев Александр Александрович