

## AUTOREFERAT

### 1. Imię i nazwisko

Dmitrii M. Davydov (poprzednio używane: Dmitry M. Davydov)

### 2. Dyplomy i stopnie naukowe

2006 dyplom psychiatry i narkologa, wydany przez Rosyjską Akademię Medyczną Szkolenia Podyplomowego, Moskwa, Rosja

1991 stopień doktora nauk medycznych, wydany przez Instytut Fizjologii Normalnej im. P.K. Anochina, Rosyjskiej Akademii Nauk (RAS), Moskwa, Rosja; dyscyplina - fizjologia normalna, tytuł rozprawy „Fizjologiczna analiza świadomości i nieświadomość motywacji do odpowiedzi werbalnych”

1986 dyplom lekarza medycyny, wydany przez Pierwszy Moskiewski Państwowy Uniwersytet Medyczny im. Seczenowa (MSMU), Moskwa, Rosja

### 3. Zatrudnienie w instytucjach naukowych

01/02/2018 Wyższa Szkoła Społeczno – Przyrodnicza im. Wincentego Pola w Lublinie, Polska  
*Wykładowca*

01/10/2013-22/08/2015 Instytut Studiów Zaawansowanych Moskiewskiego Państwowego Uniwersytetu Humanistycznego im. Szołochowa, Rosyjskiego Ministerstwa Edukacji i Nauki, Moskwa, Rosja  
*Odwiedzający naukowiec (0,5)*

06/03/2013-30/01/2018 Laboratorium neuroimmunopatologii ogólnej i okołoporodowej Instytutu Patologii Ogólnej i Patofizjologii Rosyjskiej Akademii Nauk, Moskwa, Rosja.  
*Główny naukowiec*

01/11/2010-05/03/2013 Laboratorium fizjologii ogólnej układów funkcjonalnych Instytutu Fizjologii Normalnej Rosyjskiej Akademii Nauk (RAS), Moskwa, Rosja  
*Główny naukowiec*

07/01/2010-30/01/2011 Moskiewskie Centrum Badawcze Narkologii, Moskwa, Rosja  
*Psychiatra (0,5)*

- 02/06/2008-31/12/2009 Jednostka u1061 neuropsychiatria: badania epidemiologiczne i kliniczne, Narodowy Instytut Zdrowia i Badań Medycznych (INSERM), Montpellier, Francja  
*Pracownik naukowy*
- 04/07/2007-30/05/2008 Zakład biochemii eksperymentalnej i immunologii Moskiewskiego Centrum Badawczego Narkologii, Moskwa, Rosja  
*Główny naukowiec (0,5)*
- 05/07/2006-26/06/2007 Wydział Psychologii Katolickiego Uniwersytetu w Louvain (UCL), Louvain-la-Neuve, Belgia  
*Pracownik naukowy*
- 01/02/2005-01/07/2006 Zakład biochemii eksperymentalnej i immunologii Moskiewskiego Centrum Badawczego Narkologii, Moskwa, Rosja  
*Główny naukowiec*
- 28/01/2003-31/01/2005 Katedra medyczno-psychologicznej profilaktyki narkomanii Moskiewskiego Centrum Badawczego Narkologii, Moskwa, Rosja  
*Główny naukowiec*
- 24/03/2001-31/12/2002 University of Southampton, Southampton, Wielka Brytania  
*Pracownik naukowy*
- 01/01/1999-21/03/2001 Centrum Badań Zdrowia Psychicznego Rosyjskiej Akademii Nauk (RAS), Moskwa, Rosja  
*Główny naukowiec (0,5)*
- 14/04/2000-21/03/2001 Dział pilnej pomocy psychiatrycznej w nagłych przypadkach Narodowego Centrum Badawczego Psychiatrii Społecznej i Sądowej im. Serbsky'ego, Moskwa, Rosja  
*Starszy naukowiec*
- 24/06/1997-13/04/2000 Laboratorium neurofizjologii klinicznej / Zakład zaburzeń neuropsychiatrycznych Narodowego Centrum Badawczego Psychiatrii Społecznej i Sądowej, Moskwa, Rosja  
*Starszy naukowiec*
- 19/03/1993-23/06/1997 Laboratorium stanów napadowych / Zakład zaburzeń neuropsychiatrycznych Narodowego Centrum Badawczego Psychiatrii Społecznej i Sądowej, Moskwa, Rosja  
*Starszy naukowiec*

27/12/1991-18/03/1993 Laboratorium stanów napadowych / Zakład zaburzeń neuropsychiatrycznych Narodowego Centrum Badawczego Psychiatrii Społecznej i Sądowej, Moskwa, Rosja  
*Pracownik naukowy*

30/01/1990-26/12/1991 Laboratorium stanów napadowych / Zakład zaburzeń neuropsychiatrycznych Narodowego Centrum Badawczego Psychiatrii Społecznej i Sądowej, Moskwa, Rosja  
*Młodszy pracownik naukowy*

31/12/1986-30/12/1989 Katedra Fizjologii Normalnej, Pierwszego Moskiewskiego Państwowego Uniwersytetu Medycznego im. Seczenowa (MSMU), Moskwa, Rosja  
*Doktorant*

01/09/1986-30/12/1986 Laboratorium kardiologii eksperymentalnej Instytutu Fizjologii Normalnej im. P.K. Anochina Rosyjskiej Akademii Nauk (RAS), Moskwa, Rosja  
*Pomocnik badawczy*

#### 4. Podstawowe osiągnięcie naukowe.

Jako osiągnięcie naukowe, o którym mowa w art. 16 ust. 2 ustawy z dn. 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz.U. 2003 nr 65 poz. 595 z późn. zm.) niniejszym wskazuję jednotematyczny cykl publikacji pod wspólnym tytułem **“Aktywność sercowo-naczyniowa jako miernik ogólnej kondycji zdrowotnej i odporności na zdrowie”**.

##### 4.1 Publikacje zawarte w osiągnięciu

Wskazany monotematyczny cykl publikacji obejmuje następujące prace:

[O1] Davydov DM (100%). Health in medicine: The lost graal. J Psychosom Res. 2018;111:22–26. DOI: 10.1016/j.jpsychores.2018.05.006

**IF = 2.809**

Jestem jedynym autorem tej pracy.

[O2] Davydov DM (100%). Alexithymia as a health risk and resilience factor. J Psychosom Res. 2017;101:66–67. DOI: 10.1016/j.jpsychores.2017.08.004

**IF = 2.809**

Jestem jedynym autorem tej pracy.

[O3] Davydov DM (100%). Cardiac vagal tone as a reliable index of pain chronicity and severity. *Pain*. 2017;158(12):2496–2497. DOI: 10.1097/j.pain.0000000000001071

**IF = 5.445**

Jestem jedynym autorem tej pracy.

[O4] Davydov DM (60%) , Naliboff B (15%), Shahabi L (15%), Shapiro D (10%). Asymmetries in reciprocal baroreflex mechanisms and chronic pain severity: Focusing on irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil*. 2018;30(2):e13186. DOI: 10.1111/nmo.13186

**IF = 3.617**

Wkład własny w powstanie tej publikacji szacuje się na 60%. Obejmował następujące etapy przygotowania pracy: a) formułowanie tematów i celów badawczych (50%); b) wybór metody badawczej (80%); c) zbieranie danych / wykonanie badań (0%); d) analiza i interpretacja wyników badań (100%); e) techniczne przygotowanie publikacji (70%).

[O5] Davydov DM (60%), Czabak-Garbacz R (40%). Orthostatic cardiovascular profile of subjective well-being. *Biol Psychol*. 2017;123:74–82. DOI: 10.1016/j.biopsycho.2016.11.014

**IF = 3.070**

Wkład własny w powstanie tej publikacji szacuje się na 60%. Obejmował następujące etapy przygotowania pracy: a) formułowanie tematów i celów badawczych (60%); b) wybór metody badawczej (50%); c) zbieranie danych / wykonanie badań (60%); d) analiza i interpretacja wyników badań (60%); e) techniczne przygotowanie publikacji (60%).

[O6] Perlo S<sup>1</sup> (50%), Davydov DM (50%). “Chronic Pain and the Brain” Impairment: Introducing a Translational Neuroscience-Based Metric. *Pain Med*. The Oxford University Press; 2016;17(5):799–802. DOI: 10.1093/pm/pnw024

**IF = 2.324**

Wkład własny w powstanie tej publikacji szacuje się na 50%. Obejmował następujące etapy przygotowania pracy: a) formułowanie tematów i celów badawczych (60%); b) techniczne przygotowanie publikacji (40%).

[O7] Davydov DM (60%) , Naliboff B (15%), Shahabi L (15%), Shapiro D (10%). Baroreflex mechanisms in Irritable Bowel Syndrome: Part I. Traditional indices. *Physiol Behav*. 2016;157:102–108. DOI: 10.1016/j.physbeh.2016.01.042

**IF = 2.461**

Wkład własny w powstanie tej publikacji szacuje się na 60%. Obejmował następujące etapy przygotowania pracy: a) formułowanie tematów i celów badawczych (50%); b) wybór metody badawczej (80%); c) zbieranie danych / wykonanie badań (0%); d) analiza i interpretacja wyników badań (100%); e) techniczne przygotowanie publikacji (70%).

---

<sup>1</sup> Współautor zmarł

[O8] Davydov DM (60%), Perlo S<sup>2</sup> (40%). Cardiovascular activity and chronic pain severity. *Physiol Behav.* 2015;152(Pt A):203–216. DOI: 10.1016/j.physbeh.2015.09.029

**IF = 2.461**

Wkład własny w powstanie tej publikacji szacuje się na 60%. Obejmował następujące etapy przygotowania pracy: a) formułowanie tematów i celów badawczych (60%); b) wybór metody badawczej (100%); c) zbieranie danych / wykonanie badań (0%); d) analiza i interpretacja wyników badań (80%); e) techniczne przygotowanie publikacji (60%).

[O9] Davydov DM (60%), Luminet O (20%), Zech E (20%). An externally oriented style of thinking as a moderator of responses to affective films in women. *Int J Psychophysiol.* 2013;87(2):152–164. DOI: 10.1016/j.ijpsycho.2012.12.003

**IF = 2.596**

Wkład własny w powstanie tej publikacji szacuje się na 60%. Obejmował następujące etapy przygotowania pracy: a) formułowanie tematów i celów badawczych (5%); b) wybór metody badawczej (55%); c) zbieranie danych / wykonanie badań (100%); d) analiza i interpretacja wyników badań (70%); e) techniczne przygotowanie publikacji (65%).

[O10] Davydov DM (50%), Stewart R (15%), Ritchie K (15%), Chaudieu I (20%). Depressed mood and blood pressure: The moderating effect of situation-specific arousal levels. *Int J Psychophysiol.* 2012;85(2):212–223. DOI: 10.1016/j.ijpsycho.2012.04.011

**IF = 2.596**

Wkład własny w powstanie tej publikacji szacuje się na 50%. Obejmował następujące etapy przygotowania pracy: a) formułowanie tematów i celów badawczych (60%); b) wybór metody badawczej (60%); c) zbieranie danych / wykonanie badań (0%); d) analiza i interpretacja wyników badań (70%); e) techniczne przygotowanie publikacji (70%).

[O10a] Davydov DM (60%), Zech E (20%), Luminet O (20%). Affective context of sadness and physiological response patterns. *J Psychophysiol.* 2011;25(2):67–80. DOI: 10.1027/0269-8803/a000031

**IF = 0.917**

Wkład własny w powstanie tej publikacji szacuje się na 60%. Obejmował następujące etapy przygotowania pracy: a) formułowanie tematów i celów badawczych (15%); b) wybór metody badawczej (60%); c) zbieranie danych / wykonanie badań (100%); d) analiza i interpretacja wyników badań (70%); e) techniczne przygotowanie publikacji (55%).

[O11] Davydov DM (65%), Shapiro D (20%), Goldstein IB (15%). Relationship of resting baroreflex activity to 24-hour blood pressure and mood in healthy people. *J Psychophysiol.* 2010;24(3):149–160. DOI: 10.1027/0269-8803/a000012

**IF = 1.167**

Wkład własny w powstanie tej publikacji szacuje się na 65%. Obejmował następujące etapy przygotowania pracy: a) formułowanie tematów i celów badawczych (60%); b) wybór metody badawczej (75%); c) zbieranie danych / wykonanie badań (0%); d) analiza i interpretacja wyników badań (100%); e) techniczne przygotowanie publikacji (90%).

---

<sup>2</sup> Współautor zmarł

[O12] Davydov DM (70%), Stewart R (10%), Ritchie K (10%), Chaudieu I (10%). Resilience and mental health. Clin Psychol Rev. 2010;30(5):479–495. DOI: 10.1016/j.cpr.2010.03.003

**IF = 8.897**

Wkład własny w powstanie tej publikacji szacuje się na 70%. Obejmował następujące etapy przygotowania pracy: a) formułowanie tematów i celów badawczych (70%); b) techniczne przygotowanie publikacji (70%).

[O13] Davydov DM (50%), Shapiro D (20%), Cook IA (20%), Goldstein I (10%). Baroreflex mechanisms in major depression. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2007;31(1):164–177. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2006.08.015

**IF = 4.361**

Wkład własny w powstanie tej publikacji szacuje się na 50%. Obejmował następujące etapy przygotowania pracy: a) formułowanie tematów i celów badawczych (60%); b) wybór metody badawczej (70%); c) zbieranie danych / wykonanie badań (0%); d) analiza i interpretacja wyników badań (70%); e) techniczne przygotowanie publikacji (60%).

## 4.2 Cel naukowy

Głównym celem naukowym wspomnianego osiągnięcia naukowego było opracowanie podstaw teoretycznych i eksperymentalnych / praktycznych propozycji wskaźników indywidualnych zasobów zdrowotnych, mających wesprzeć definicję zdrowia WHO (Światowej Organizacji Zdrowia), według której zdrowie to „stan pełnego błogostanu fizycznego, psychicznego i socjalnego, a nie tylko brak choroby albo niemocy”<sup>1</sup>, a tym samym poprawić jakość opieki zdrowotnej. Ogólny opis osiągnięcia został przedstawiony w publikacji [O1].

Zdefiniowanie pojęcia indywidualnego zdrowia oraz jego obiektywnych wskaźników stanowi nadal ogromne wyzwanie biomedycyny i opieki zdrowotnej. Wielu naukowców krytykuje definicję zdrowia WHO jako nieosiągalny cel<sup>2,3</sup>, uważając tę konceptualizację zdrowia za zawodną, ponieważ dotychczas nie zatwierdzono żadnych biologicznych wskaźników oceniających zdrowie. Szereg badaczy twierdzi też, że indywidualne wskaźniki zdrowia nie są odpowiednie do oceny wydajności usług opieki zdrowotnej, ponieważ indywidualne zdrowie i jego determinanty są bardzo złożone<sup>4</sup>.

Problem jaki stanowi „pomiar” zdrowia jest ściśle związany ze współczesnymi ogromnymi wyzwaniami, związanymi z nadmierną diagnostyką, wielochorobowością i zbytecznym stosowaniem leków (włącznie z epidemią nadużywania opioidów), a także kryzysami krajowych systemów zdrowotnych. W rezultacie lekarze, ekonomiści i inni pracownicy ochrony zdrowia poprosili naukowców o rehabilitację pierwotnej definicji zdrowia WHO poprzez opracowanie jego obiektywnych wskaźników<sup>5,6</sup>.

## 4.3 Osiągnięte wyniki

Najważniejsze wyniki, na które składa się osiągnięcie naukowe podlegające ocenie, opisuję poniżej w kolejnych punktach.

Opublikowany przeze mnie ostatnio artykuł zawiera krytyczną analizę różnych naukowych opracowań biomedycznych dotyczących zdrowia i choroby oraz podsumowanie moich wszystkich poprzednich prac eksperymentalnych i przeglądowych, związanych z biologicznymi markerami ciężkości upośledzenia zdrowia w różnych zaburzeniach oraz wydolnością mechanizmów odpornościowych (dośrodkowych, centralnych i odśrodkowych), dokonane nie tylko w celu uogólnienia wyników, ale przede wszystkim zasugerowania praktycznego zastosowania tych wskaźników w ocenie „zdrowia całego człowieka”, a tym samym rehabilitacji pierwotnej definicji zdrowia WHO [O1].

Moje badania eksperymentalne i przeglądowe wykazały, że specyficzne funkcje układu sercowo-naczyniowego obejmują zarówno procesy niszczące jak i przywracające zdrowie [O4-O13], a zintegrowana informacja o indywidualnym zdrowiu może być uzyskana z pomiarów odruchowej regulacji ciśnienia krwi z udziałem baroreceptorów, a zwłaszcza odśrodkowych i dośrodkowych komponentów jej wzmocnienia i hamowania [O4, O7, O11, O13]. Dane te mogą być również wykorzystane do śledzenia postępu interwencji w obszarze modyfikowalnego ryzyka zdrowotnego, a także indywidualnych czynników ochronnych [O1]. Z kolei badania oceniające wpływ funkcjonowania układu sercowo-naczyniowego na regulację nastroju u osób zdrowych oraz u pacjentów z zaburzeniami depresyjnymi umożliwiły przeanalizowanie potencjalnej zasadności użycia takich danych do określania wskaźników zdrowia psychicznego. Do analizy większości uzyskanych danych eksperymentalnych wykorzystałem korelację momentu produktu Pearsona, ogólne modele liniowe według metody typu III (GLM), dodatkowy zestaw makr programu SPSS do oceny istotności i poufności przedziałów moderacji (za pomocą techniki Johnsona-Neymana) oraz mediację wyników analiz regresji. Tam, gdzie było to konieczne, użyłem częściowej  $\eta^2$  jako miary siły oddziaływania (wielkości efektu), która jest porównywalna z wartością  $R^2$ , wyrażającą procent wyjaśnianej wariancji.

### **Mechanizm dośrodkowy odporności psychicznej w badaniu klinicznym**

W jednym z moich badań uczestniczyło 28 kobiet i mężczyzn z ciężką depresją jednobiegunową, przyjmujących leki przeciwdepresyjne, znajdujących się w częściowej remisji i nie chorujących na schorzenia sercowo-naczyniowe lub inne poważne choroby. Grupę kontrolną stanowiło 28 zdrowych osób, dobranych pod względem płci, wieku i pochodzenia etnicznego [O13]. Obie grupy porównano pod kątem negatywnych cech afektywnych (takich jak ekspresja gniewu, wrogość, obronność, lęk), spontanicznej (zamknięta pętla) aktywności odruchu z baroreceptorów, częstości i zmienności rytmu serca, skurczowego ciśnienia tętniczego oraz „podwójnego produktu” (iloczynu skurczowego ciśnienia tętniczego i częstości akcji serca) w spoczynku. Stwierdziłem, że pacjenci z depresją mieli wyższą ogólną aktywność współczulną (wysokie wartości ciśnienia krwi i zmienność rytmu serca o niskiej częstotliwości) oraz niższą aktywność przywspółczulną (wysoką częstością akcji serca i obniżoną zmiennością rytmu serca o wysokiej częstotliwości) z zaburzeniami metabolizmu serca określonymi przez „produkt podwójny”. Wykazywali też niższą czułość odruchu z baroreceptorów, związaną z wyższym wzmocnieniem składnika dośrodkowego bez jednoczesnego odpowiedniego wzmocnienia regulacji składnika odśrodkowego („deafferentacja” odruchu). Powodowało to wyższą liczbę skutecznych kompensacyjnych reakcji odruchowych z baroreceptorów (odruchową „reafferentację”). Leki przeciwdepresyjne i obniżony nastrój miały dodatkowy niezależny wpływ na czułość odruchu z baroreceptorów poprzez komponent odprowadzający pętli odruchu z baroreceptorów serca.

Przeprowadzone badanie potwierdziło wcześniejsze dane literaturowe, wskazując, że u osób zdrowych wyższa czułość odruchu z baroreceptorów jest determinowana przez oba elementy, a więc zarówno niski przyrost składnika dośrodkowego „współczulnego”, ograniczony przez objętość wyrzutową jak również wysoki wzrost jego składnika odśrodkowego, związanego z regulacją przywspółczulną cyklu serca (tj. wzajemne oddziaływanie przywspółczulno - współczulne). Nie było to wynikiem zwiększenia regulacji czy też kompensacji komponentu odśrodkowego w stosunku do składnika dośrodkowego odruchu z baroreceptorów (tj. koaktywacji przywspółczulno-współczulnej). W przeciwieństwie do tego, u pacjentów z depresją wysoka czułość odruchu z baroreceptorów była determinowana jedynie dużym wzmocnieniem odśrodkowego komponentu przywspółczulnego poprzez kompensację zwiększonego wzmocnienia składnika dośrodkowego (współaktywacja przywspółczulno-współczulna lub mechanizm „kompensacji”). Ten kontrast regulacji czułości odruchu z baroreceptorów był połączony z różnicą w zmienności wzmocnienia odruchowej odpowiedzi na zmiany ciśnienia krwi z bardziej stabilną lub ograniczoną czułością odruchu z baroreceptorów dla wzmocnienia mechanizmu kompensacyjnego. Wyniki badania wskazują, że tak korzystne jak i szkodliwe skutki zmian wrażliwości odruchu z baroreceptorów na czynność serca powinny być oceniane pod kątem mechanizmów, stanowiących ich podstawę: mechanizmu o większej sile i szerszym zakresie „rozprężenia” komponentów odśrodkowo-dośrodkowych (tj. „rozprężenia” współczulno-prywspółczulnego) bądź mechanizmu bardziej spójnej we wzroście i zakresie kompensacji komponentów odśrodkowo-dośrodkowych (tj. kompensacji lub koaktywacji współczulno-prywspółczulnej). Pierwsza sytuacja włącza metabolizm bardziej ekonomiczny energetycznie, kontrastując z bardziej energochłonnym metabolizmem serca w drugim przypadku. W przeciwieństwie do osób zdrowych, pacjenci z depresją wykazywali związki pomiędzy intensywnością metabolizmu serca („produkt podwójny”) i aktywnością składnika odśrodkowego odruchu z baroreceptorów oraz zakresu działania (tj. ustalonego – „set-point”) skurczowego ciśnienia krwi dla odruchowych odpowiedzi z baroreceptorów. Może to odzwierciedlać ogólne przełączanie z trybu energooszczędnego (wzajemność współczulno-prywspółczulna) autonomicznej regulacji metabolizmu serca u osób zdrowych do różniącego się od homeostatycznego, energetycznie kosztownego trybu autonomicznego (ko-aktywacji współczulno-prywspółczulnej) u osób chorych. Znaczenie zakresów działania i trybów autonomicznych w odniesieniu do wzmocnienia, bramkowania i mechanizmów fazowych regulacji odruchu z baroreceptorów oceniałem dogłębnie również w badaniach pacjentów z bólem przewlekłym [O4, O7].

Poważne zaburzenia depresyjne poza wzmocnieniem odruchu z baroreceptorów, wpływały także na inne mechanizmy, takie jak fazy odruchu z baroreceptorów, oceniane przez opóźnienie lub latencję pomiędzy zmianami skurczowego ciśnienia krwi i odstępu RR oraz proces bramkowania odruchu z baroreceptorów, określane na podstawie szeregu skutecznych reakcji odruchowych z baroreceptorów, zmieniających skurczowe ciśnienie krwi [O13]. Opóźnienie odruchu z baroreceptorów było związane z względną dominacją współczulną, wynikającą głównie z supresji przywspółczulnej (niższego poziomu zmienności rytmu serca o wysokiej częstotliwości). Proces bramkowania odruchu z baroreceptorów miał związek ze względną dominacją współczulną, głównie z wpływem aktywacji układu współczulnego (szerszy zakres ciśnienia krwi) na całościową i opóźnioną reakcję odruchu z baroreceptorów. W szybkich reakcjach odruchowych z baroreceptorów proces bramkowania odruchu z baroreceptorów był związany ze względną dominacją przywspółczulną, głównie wpływem aktywacji przywspółczulnej (wyższym względnym poziomem zmienności rytmu serca o wysokiej częstotliwości). To przeciwieństwo może być połączone z zależnością szybkiej fazy odruchu z baroreceptorów od wahań skurczowego ciśnienia krwi (zakres nastawczy „set point” ciśnienia krwi) bliższego stanowi równowagi ciśnienia skurczowego krwi (średniemu ciśnieniu krwi) i opóźnionych reakcji odruchowych z baroreceptorów na odchylenia skurczowego ciśnienia krwi od średniego skurczowego ciśnienia krwi. Na przykład hiperaktywacja współczulna u pacjentów z depresją może powodować podwyższenie skurczowego ciśnienia krwi i przesunięcie zakresu nastawczego



(set-point) skurczowego ciśnienia krwi w reakcjach odruchowych z baroreceptorów z powodu mechanizmu „odbarczenia = deaferentacji” (hamowania) odruchu z baroreceptorów, czemu towarzyszy jednoczasowy lub następczy kompensacyjny wzrost liczby opóźnionych reakcji odruchowych z baroreceptorów (zależna od bramkowania „reaferentacja” baroreceptorów) oceniany na podstawie wyników skuteczności odruchu z baroreceptorów. U pacjentów z depresją w stanie spoczynku zwiększało to całkowitą liczbę reakcji odruchowych z baroreceptorów na wzrost skurczowego ciśnienia krwi do niemal 100%. Jednak ten rodzaj kompensacji, szacowany na podstawie „podwójnego produktu”, wydawał się niewystarczający, aby poprawić metabolizm serca u osób z depresją. Dlatego też zasugerowałem, że liczba opóźnionych reakcji odruchowych z baroreceptorów mogła być kolejnym markerem stanu stresowego, na który miał także wpływ wiek pacjentów z zaburzeniami depresyjnymi.

Uzyskane przeze mnie dane były zgodne z hipotezą, że zmiana czułości odruchu z baroreceptorów, oceniana na podstawie różnych komponentów odruchów baroreceptywnych i regulowanych nie procesów docelowych, może być różna adaptacyjnie. Rzeczywiście, pacjenci z depresją ze współistniejącą koaktywacją współczulną i przywspółczulną mogą znajdować się w fizjologicznie „krytycznym” stanie (nadpobudliwości) lub przewlekłym stresie, natomiast pacjenci z wzajemną aktywacją współczulną i supresją przywspółczulną wydają się być uwrażliwieni na nawracające ostre zdarzenia stresujące (tj. na odpowiedzi walki lub ucieczki). Jeżeli w obu przypadkach wzmożona praca serca, spowodowana pobudzeniem współczulnym połączonym z aktywacją przywspółczulną w ciągłym stresie lub w połączeniu z supresją przywspółczulną z uwrażliwieniem na ostry stres, nie jest wspierana energetycznie przez metaboliczne czynniki protekcyjne, to może dojść do wystąpienia złośliwych komorowych zaburzeń rytmu i nagłej śmierci sercowej.

U pacjentów z zaburzeniami depresyjnymi wykryto też inny mechanizm związany z nastrojem depresyjnym, wpływający na regulację cyklu serca [O13]. Bezpośredni wpływ kory przedczołowej na kontrolę odruchu z baroreceptorów może tłumaczyć upośledzenie wrażliwości odruchu z baroreceptorów związanej z obniżonym nastrojem. Wydaje się, że zachodzi to w korze przedczołowej poprzez obniżenie regulacji siły komponentu odśrodkowego odruchu z baroreceptorów.

### **Mechanizm odśrodkowy odporności nastroju w badaniu z mieszanym modelem laboratoryjno-ambulatoryjnym**

Kolejny wykonany przez mnie eksperyment został przeprowadzony na 213 zdrowych kobietach i mężczyznach w celu dogłębnego zbadania wywołanych przez obniżony nastrój zaburzeń odruchowej regulacji ciśnienia krwi z udziałem baroreceptorów [O11]. W laboratorium, w spokoju oceniałem spontaniczną aktywność odruchową baroreceptorów przy użyciu techniki sekwencyjnej, a następnie w warunkach ambulatoryjnych rejestrowałem przez 24-godziny ciśnienie krwi i odnotowywałem zmiany nastroju (metodą zapisów w dzienniczku). Wzorce komponentów odruchu z baroreceptorów były istotnymi predyktorami 24-godzinnego średniego poziomu ambulatoryjnego ciśnienia krwi, jego zmienności dobowej i dziennych ocen nastroju. Wykryto trzy mechanizmy regulacyjne: (1) oddziaływania między zwiększoną aktywnością dośrodkowych i odśrodkowych składowych sercowych odruchu z baroreceptorów, (2) wzmocnienie sygnałów aferentnych, związanych z szybkimi odpowiedziami sercowymi na aktywację baroreceptorów oraz (3) wzmocnienie sygnałów aferentnych, związanych z późnymi odpowiedziami sercowymi na hamowanie baroreceptorów. Interakcja pomiędzy składowymi dośrodkowymi i odśrodkowymi odruchu z baroreceptorów wydaje się niezależnie determinować średnie wartości skurczowego ciśnienia krwi i pozytywny nastrój. Wpływ mechanizmu aktywacji baroreceptorów na subiektywne dobre samopoczucie (oceniane poprzez dobre i żwawe usposobienie) był zależny od różnicy ciśnienia skurczowego w stanie czuwania i we śnie, natomiast wpływ mechanizmu hamującego baroreceptory na subiektywne złe samopoczucie

(oceniane przez zestresowanie i senność) był warunkowany różnicą ciśnienia rozkurczowego krwi w stanie czuwania i we śnie.

Sugeruje to, że mechanizm aktywacji baroreceptorów odgrywa istotną rolę w regulacji pobudzeniowo „pozytywnego” składnika dobrego samopoczucia u osób zdrowych, potwierdza też hipotezę dotyczącą jego roli w regulacji ciśnienia krwi w czasie snu. Z kolei mechanizm „rozładowywania” baroreceptorów ma znaczenie w regulacji pobudzeniowo „negatywnego” składnika subiektywnego dobrego samopoczucia i zapewnia jego wspomaganie w regulacji ciśnienia krwi w okresie czuwania.

Stwierdzenie ujemnej zależności szybkiego odruchowego wzrostu ciśnienia tętniczego z wartościami ciśnienia krwi w nocy jest zgodne z hipotezą, że sygnały aferentne aktywujące baroreceptory mogą przewlekłe tłumić nerkową aktywność współczulną. Umożliwia to bardziej wydajne wydalanie spożywanego w dzień sodu, zapobiegając tym samym nocnemu wzrostowi objętości i ciśnienia krwi, co może poprawiać sen (zmniejszać pobudzenie nocne), a tym samym pomagać w utrzymaniu „pozytywnego” poziomu pobudzenia w ciągu dnia<sup>7</sup>. W przeciwieństwie do tego, pozytywna korelacja związanego z odruchem z baroreceptorów szybkiego spadku ciśnienia krwi i obniżenia ciśnienia krwi w ciągu dnia jest zgodna z hipotezą, że sygnały aferentne hamujące baroreceptory mogą przewlekłe pobudzać nerkową aktywność współczulną. Umożliwia to zwiększenie objętości krwi, podtrzymujące wyższe ciśnienie krwi w ciągu dnia i pobudzenie związane ze stresem<sup>7</sup>. Otrzymane wyniki podkreślają znaczenie mechanizmów regulacyjnych odruchu z baroreceptorów zarówno w regulacji poziomu ciśnienia krwi w cyklu dobowym, jak i dobrostanu psychicznego.

W oparciu o przeprowadzone badania zaproponowałem dwa „proste” modele mediacji pomiędzy aktywnością „baroreceptywną” i nastrojem w ciągu dnia: (i) zwiększenia aktywacji baroreceptorów oraz (ii) wzmocnienia hamowania baroreceptorów, determinujące większą różnicę ciśnienia krwi w stanie czuwania i snu, wpływające na subiektywne wzorce nastroju - „pozytywny” (z wyższym poziomem szczęścia i większą żywawością) lub „negatywny” (z wyższym zestresowaniem i większą sennością), w zależności od odpowiednio regulowanego niższego ciśnienia skurczowego w ciągu nocy lub wyższego ciśnienia rozkurczowego w ciągu dnia. Zmiana tych wzorców nastroju mogłaby być uważana za psychologiczne markery normalizacji ciśnienia krwi lub zaburzeń związanych z mechanizmami odruchu z baroreceptorów.

Przy uwzględnieniu faktu, że długoterminowa kontrola ciśnienia tętniczego jest wynikiem działania wielu czynników hormonalnych, neuronalnych i wewnętrznych, kluczowym stało się ustalenie w dłuższym czasie (przez kilka lat), na większej próbie, względnego znaczenia wykrytych mechanizmów w odporności psychicznej i somatycznej [O12]. Aby uprościć badania kliniczne na kolejnej populacji, protokół z okołodobowym badaniem zmian ciśnienia tętniczego zastąpiono przez jego zamiennik - protokół ortostatycznych zmian ciśnienia tętniczego [O10].

### **Mechanizmy eferentne odporności psychicznej w prospektywnym badaniu populacyjnym**

W kolejnym badaniu [O10] oceniałem zmiany wyrażenia objawów depresyjnych u 1046 osób w dwóch punktach czasowych, tj. przy włączeniu do badania, gdy ciśnienie krwi mierzono wielokrotnie w warunkach większego (pozycja stojąca lub oczekiwanie na wywiad) i mniejszego pobudzenia (pozycja leżąca na wznak lub czas po wywiadzie), a następnie po 4 latach obserwacji. Zauważono, że wyższe wartości skurczowego ciśnienia tętniczego mierzone w warunkach większego pobudzenia, np. w stresie ortostatycznym, były związane z niższymi średnimi objawami depresyjnymi (głównie w ocenie negatywnego nastroju) oraz ze spadkiem nastroju depresyjnego po 4 latach (głównie ze wzrostem oceny nastroju pozytywnego). Natomiast wyższe skurczowe ciśnienie krwi w warunkach mniejszego pobudzenia, tj. w pozycji na wznak, było związane zarówno z wyższymi średnimi objawami depresyjnymi (głównie w ocenie negatywnego

nastroju), jak i wzrostami objawów depresyjnych z czasem (głównie ze spadkiem oceny pozytywnego nastroju). Uzyskane rezultaty były zgodne z moimi wcześniejszymi obserwacjami [O11] i potwierdziły, że niższy dzienny (tj. podczas większego pobudzenia), ale nie nocny (tj. nie podczas mniejszego pobudzenia), poziom ciśnienia skurczowego krwi był związany z obniżeniem „pozytywnego” nastroju podczas dnia.

Zasugerowałem, że u podstaw odnotowanej w moich badaniach zależności między afektem a ciśnieniem krwi leżą niektóre mechanizmy sprzężenia zwrotnego i działania bezpośredniego. Na przykład u osób z depresją pozytywny związek między niskim nastrojem i późniejszym nadciśnieniem może być częścią mechanizmu ujemnego sprzężenia zwrotnego, a podwyższony poziom ciśnienia krwi może być fizjologiczną odpowiedzią ochronną na negatywne uczucia, związane ze stresującymi zdarzeniami, podobnie do regulacji ciśnienia krwi w odpowiedzi na ból [O3, O4, O7]. Z drugiej strony, związek początkowego niskiego ciśnienia krwi i negatywnego nastroju po latach może być wynikiem niedostatecznego mechanizmu ochrony przed negatywnymi doświadczeniami (tj. małego wzrostu ciśnienia krwi w obliczu stresujących wydarzeń). Może to odzwierciedlać mniej wydajny system odporności psychicznej [O12], a przez to wiązać się ze zwiększonym ryzykiem późniejszych zaburzeń afektywnych. Rzeczywiście, uczestnicy, którzy na początku w sytuacjach większego pobudzenia, również związanego ze stresem ortostatycznym mieli wyższe lub takie same wartości ciśnienia skurczowego krwi jak w sytuacji o mniejszym pobudzeniu, np. w pozycji na wznak, miały 1,6-krotnie wyższe szanse na zaklasyfikowanie po latach jako klinicznie niedepresyjne [O10].

Moje wcześniejsze badania sugerują, że dwa niezależne, związane z pobudzeniem oddziaływania ciśnienia krwi na „pozytywny” i „negatywny” nastrój mogą pośredniczyć w ochronie przed zaburzeniami nastroju, wynikającymi z dwóch niezależnych mechanizmów aktywacji i hamowania baroreceptorów regulujących dostosowanie ciśnienia krwi do zapotrzebowania metabolicznego w odpowiedzi na wysokie i niskie wyzwania [O11].

U zdrowych osób aktywacja baroreceptorów (np. przez zmianę pozycji ze stojącej należąca lub z zerową grawitacją) hamuje nie tylko pobudzenie układu sercowo-naczyniowego, ale także harmonizuje je z wyzwalanym przez baroreceptory wstępującym zahamowaniem pobudzenia korowego w środkowych rejonach płatów czołowych, co z kolei hamuje ich nadmierny udział w poznawczym przetwarzaniu informacji afektywnych w takich sytuacjach. Jeśli przeżycia perseweratywne (recyrkulacyjne negatywne myślenie) po stresującym zdarzeniu uważane są za jedną ze ścieżek utrwalania i nasilania obniżonego nastroju, to taki mechanizm w odniesieniu do rozwoju depresji może być szczególnie wrażliwy na zaburzenia sterowanej przez odruch z baroreceptorów jednoczesnej ochrony procesów sercowo-naczyniowych i korowych przed ich nadmiernym pobudzeniem, a zatem może być głównym czynnikiem powstawania związku pomiędzy nieprawidłową odruchową baroreceptywną regulacją ciśnienia krwi w odpowiedzi na wyzwania i początkiem zaburzeń nastroju. Powyższe stwierdzenie zostało potwierdzone wynikami mojego prospektywnego badania [O10], w których zauważyłem, że w pozycji leżącej na wznak osoby z wyższymi wynikami depresji wykazywały większe fizjologiczne pobudzenie, wykrywane jako wyższe skurczowe ciśnienie krwi, podczas gdy u osób z niższą oceną depresji występowało zmniejszenie pobudzenia. Zgodnie z tą koncepcją osoby z wyższymi wynikami depresji mogły doświadczać uwarunkowanego chorobą procesu negatywnego myślenia ruminacyjnego, wywołującego wysokie pobudzenie korowe i sercowo-naczyniowe połączone z niewłaściwą regulacją odruchu z baroreceptorów w stosunku do obecnej normalnie u zdrowych osób sytuacji korowej i obwodowej „relaksacji” albo reakcji obniżających pobudzenie (w celu zmniejszenia przetwarzania poznawczego wejścia aferentnego) przez adaptacyjne efekty regulacji odruchu z baroreceptorów.

We wspomnianym prospektywnym badaniu [O10] stwierdziłem także, że związki poziomu symptomatologii depresyjnej i skurczowego ciśnienia krwi w sytuacjach wysokiego i niskiego

pobudzenia różnią się w zależności od ciężkości sytuacji zewnętrznej, mierzonej liczbą ostatnich niekorzystnych wydarzeń życiowych (dodatkowy efekt moderacji środowiskowej). Dla wyjaśnienia uzyskanych wyników zasugerowałem w moich pracach przeglądowych dwukierunkowy model relacji człowiek-środowisko [O12]. Sugestia ta została potwierdzona w przeprowadzonym przeze mnie badaniu prospektywnym, które wykazało, że duża liczba wydarzeń stresujących u niektórych uczestników (więcej niż 2 ciężkie wydarzenia życiowe) może być kombinacją zdarzeń losowych i nielosowych, z których część wpływa na własny fenotyp reaktywności osobniczej, związany z nietolerancją na wyzwania codziennego otoczenia społecznego i środowiska naturalnego. W przeciwieństwie do tego, osoby uważane za „bezsresowe” i „łagodnie zestresowane” (bez lub z 1 ciężkim wydarzeniem życiowym) wykazały wariant fenotypu reaktywności związany z tolerancją na codzienne otoczenie społeczne i środowisko naturalne. Mogłoby to wyjaśnić nieliniowe odchylenie w modelach zależności wskaźników sercowo-naczyniowych i pozytywnego nastroju, mediowanych przez szereg silnych zdarzeń losowych, w których środowisko było niepoprawnie uważane ad hoc jako czynnik losowy lub niezależny od fenotypu. Rzeczywiście, we wspomnianym badaniu liczba przeszłych i przyszłych zdarzeń była łagodnie ale znacząco skorelowana, co wskazuje na częściową stabilność związaną z fenotypem lub nieprzypadkowość doświadczania tych zdarzeń (również w przyszłości). Obserwacja ta sugeruje również, że w tej samej populacji fenotyp reaktywności chroniący pozytywny nastrój przed negatywnymi skutkami związanymi z niekorzystnymi zdarzeniami życiowymi może się różnić w zależności od indywidualnego postrzegania lub oceny codziennego otoczenia jako (i) przyjaznego, wymagającego ochrony tylko w przypadkowych stresujących zdarzeniach, jak to stwierdzono w grupie „lekkو zestresowanej” lub (ii) nieprzyjaznego, wymagającego ochrony przed chronicznie nieprzyjaznym środowiskiem życia, co zauważono w grupie „zestresowanej”.

### **Dośrodkowy mechanizm odporności psychicznej w badaniu osób zdrowych**

Przedstawioną wcześniej hipotezę przetestowałem i przedyskutowałem w moich dalszych pracach, w których przy użyciu modeli wielopoziomowych przeanalizowałem efekty ochrony nastroju, włączające interakcje fenotypu reaktywności, takie jak aleksytymia i psychotyzm z serią bodźców stresujących w postaci afektywnych filmów, tekstów i muzyki [O2, O9, <sup>8,9</sup>]. Jedno z tych badań przeprowadziłem w celu przetestowania hipotezy, że różnice w aleksytymii mogą modulować fizjologiczną reaktywność na dwa filmy afektywne, które, jak wykazano, wspólnie wywołują negatywne uczucia (smutek), ale różne reakcje fizjologiczne - zwiększenie lub zmniejszenie pobudzenia (np. przyspieszenie albo spowolnienie akcji serca), związane odpowiednio z kontekstem antypatycznym lub empatycznym [10a]. Eksperyment przeprowadzono na kobietach (N = 26) jako osobach wykazujących większą reaktywność na smutne filmy niż mężczyźni. Reaktywność oceniano pod kątem zachowania twarzy, pobudzenia fizjologicznego i subiektywnego przeżywania. Niektóre inne czynniki afektywne i poznawcze (np. depresja i defensywność) były brane pod uwagę w celu oceny prawdopodobnego pośrednictwa efektów aleksytymii. Podczas gdy treść afektywna filmów (nastawiona na współczucie lub ucieczka w przykrew sytuacji) wywołała podobne smutne uczucie, połączone z osłabionym lub zwiększonym pobudzeniem fizjologicznym (tj. zwolnieniem rytmu serca w przypadku przetwarzania współczucia lub przyspieszeniem rytmu serca w przypadku analizy unikania przykrew sytuacji [O10a]), wyższy wynik aleksytymii (szczególnie wysokie „myślenie zorientowane na zewnątrz”) był związany ze słabszymi zmianami fizjologicznymi widocznymi głównie w zmianach częstości akcji serca (słabszym spowolnieniem lub przyspieszeniem rytmu serca). Efekt myślenia „zorientowanego na zewnątrz” zmniejszył zarówno efekt zwiększania jak i tłumienia pobudzenia, odpowiednio do zawartości urywków filmu. Czynniki „myślenia zorientowanego na zewnątrz” moderował więc reaktywność emocjonalną, oddzielając domenę fizjologiczną reakcji emocjonalnej od domeny subiektywnego doświadczenia, która pozostawała nienaruszona.

Wymienione efekty były mediowane przez różne czynniki usposobienia: niski poziom afektywności (niski nastrój depresyjny), który pośredniczył w efektach działania aleksytymii na reakcje nadmiernego pobudzenia (np. zmniejszeniu tachykardii) lub zarządzanie wrażeniami (oszustwo innych osób), które pośredniczyło w działaniu aleksytymii na reakcje zmniejszenia pobudzenia (np. zmniejszenia bradykardii). Inna zmienna pobudzenia sercowo-naczyniowego - ciśnienie skurczowe krwi była podobnie moderowana przez ten sam aspekt aleksytymii w odpowiedzi na bodźce związane z ucieczką w przykrew sytuacji, ale zmiany wielkości przewodnictwa skórniego najprawdopodobniej były związane z innym, behawioralnym lub poznawczym mechanizmem wpływającym na procesy tłumienia pobudzenia w odpowiedzi na film mający wywoływać współczucie.

Sugeruje to, że wskazany aspekt aleksytymii chroni organizm (minimalizując) przed dodatkowym wykorzystaniem wewnętrznej energii na wspieranie afektywnego zaangażowania (emocjonalny mechanizm regulacji pobudzenia) podczas przetwarzania treści filmowych ukierunkowanych na ucieczkę w przykrew sytuacji. Niska odpowiedź mięśni ocznych jako wskaźnik niskiego uczucia obrzydzenia do kontekstu filmu związanego z ucieczką w przykrew sytuacji [O10a] również wskazywała na niższe zaangażowanie emocjonalne w przetwarzaniu treści tego typu filmów u osób, które osiągnęły wysokie wartości czynnika myślenia „zorientowanego na zewnątrz”.

Tak więc aspekt „myślenia zorientowanego na zewnątrz” można postrzegać jako chroniący zdrowie psychosomatyczne przed awersyjnymi zdarzeniami albo wysoce awersyjnym otoczeniem, które wzmacniającymi fizjologiczne pobudzenie w celu dodatkowego wykorzystania energii wewnętrznej, co wykazałem także w badaniach na pacjentach oczekujących na operację kardiologiczną<sup>10</sup>.

Innym mechanizmem poznawczym regulacji pobudzenia może być czynnik chroniący przed depresyjnym rozmyśleniem poprzez oderwanie uwagi od traumatycznej treści lub zahamowanie przemyślenia konkretnego doświadczenia związanego z traumatyczną treścią. Sugeruje to, że wysoce „zorientowany na zewnątrz” aspekt aleksytymii może być również postrzegany jako czynnik „ochronny” (przynajmniej na krótką metę) przeciw chorobie psychosomatycznej w obliczu awersyjnych zdarzeń, które wywołują depresyjne przemyślenie z efektem tłumienia wyjściowego pobudzenia fizjologicznego.

Wykazane mechanizmy oddziaływań emocjonalnych i poznawczych, zmniejszające afektywne przetwarzanie informacji mogą chronić osoby o wysokich wartościach czynnika myślenia „zorientowanego na zewnątrz” nie tylko przed doświadczaniem negatywnych uczuć, ale także rozszerzać tę „tarczę ochronną” na doświadczanie uczuć pozytywnych, a przez czynić aleksytymię pozytywnie związaną z anhedonią i negatywnie związaną z zadowoleniem z życia. Z kolei mechanizmy ochrony przed negatywnym stresem mogą w dłuższej perspektywie być szkodliwe z powodu dysfunkcyjnych wyników psychosomatycznych, pozbawiając osoby osiągające wysokie wartości czynnika myślenia „zorientowanego na zewnątrz” doświadczania pozytywnego stresu. Hipoteza dwulicowego aspektu aleksytymii, którą zaproponowałem na podstawie wykonanych badań [O2] została poparta następnie przez innych badaczy<sup>11,12</sup>.

Wyniki moich badań [O2, O9, O10] sugerowały, że odporność zdrowotna na przeciwności może być związana z: (i) eferentnym mechanizmem fizjologicznym, takim jak wyższa aktywność układu sercowo-naczyniowego w stanie wysokiego pobudzenia (np. w pozycji stojącej); (ii) centralnym mechanizmem braku zaangażowania emocjonalnego w wydarzenia oraz (iii) aferentnym mechanizmem poznawczym oderwania się od zdarzeń.

## Mechanizmy odporności na ból w badaniach klinicznych

Niektóre z moich ostatnich badań przeprowadziłem w celu zbadania mechanizmów odporności u pacjentów z różnymi rodzajami bólu przewlekłego jako schorzeń z mieszanymi zaburzeniami somatycznymi i psychicznymi [O3, O4, O6-O8]. Hipotensyjne lub hipertensyjne reakcje ciśnienia tętniczego w testach klinowych (związanych ze zmianą nachylenia ciała) i próbie ortostatycznej jako wskaźniki funkcji odruchu z baroreceptorów zostały zmodyfikowane [O5], aby przełożyć je na test przewlekłego stresu autonomicznego (CPAST) w celu zastosowania w zwykłych badaniach medyczno-prawnych rannych pracowników w postępowaniach sądowych o zakwestionowane roszczenia z tytułu niepełnosprawności i urazów, zleconych przez sądy kalifornijskie biegłym sądowym (wykwalifikowanym ekspertem medycznym) [O6, O8].

Ból jest złożonym doświadczeniem związanym z wrażeniami zmysłowymi, emocjami, myślami oraz działaniami fizycznymi i interpersonalnymi. Niestety brak jest ważnej i wiarygodnej metody „obiektywnej” kwantyfikacji jego wpływu na zdrowie. Dlatego też w moich badaniach bólu oparłem się głównie na pomiarach samoopisowych jako „złotym standardzie” w celu określenia zależności pomiędzy bólem przewlekłym a wskaźnikami fizjologicznymi. Za podstawowe wielkości doświadczalne, związane z bólem przewlekłym uznałem doświadczenie zmysłowe lub nocycyptywne (nasilenie bólu, oceniające jego intensywność i częstość), doświadczenie negatywnego afektu (dystres bólowy lub nieprzyjemność związana z lękiem, depresją, podrażnieniem i ogólnym negatywnym nastrojem), doświadczenie negatywnego poznania lub dezorganizację myśli (np. ból katastroficzny, włączający bezradność, rozmyślanie i przecenianie), oraz doświadczenie fizycznych (funkcjonalnych) i psychospołecznych (interpersonalnych) problemów behawioralnych [O6, O8]. Doświadczenie bólu może być oceniane w sposób złożony przez skale subiektywne użyteczne dla przedmiotu i celu badania. Większość zaleceń dotyczących narzędzi oceny bólu przewlekłego przewidziana jest dla badań klinicznych, różniąc się w zależności od konkretnego celu i badanej populacji pacjentów. W moich badaniach zostały uwzględnione metody prawnie zalecane do użycia, mające normatywną bazę danych w określonej populacji rannych pracowników z przewlekłym bólem, obejmujące ponadto wszystkie wyżej wymienione podstawowe empiryczne wymiary przewlekłego bólu. Ponieważ niektóre z tych instrumentów oceniały kilka komponentów bólu z różnymi kombinacjami intensywności, afektu i działania na aktywność funkcjonalną oraz procesy myślenia, oczekiwano, oceniano i kontrolowano również stopień ich nakładania się..

Przeprowadzone badanie miało na celu przetestowanie hipotezy, że zmieniona (zmniejszona, odwrócona lub niestabilna) odpowiedź sercowo-naczyniowa na fizyczne (ortostatyczne) i psychiczne (psychospołeczne) warunki stresowe była związana z większym nasileniem dolegliwości związanych z bólem przewlekłym, tj. jego składnikami czuciowymi, emocjonalnymi, poznawczymi i behawioralnymi. Hipoteza ta opierała się na faktach, że sygnały z baroreceptorów i nocycyptorów są funkcjonalnie połączone w ośrodkowym układzie nerwowym. Opublikowane dowody sugerują, że ból moduluje aktywność neuronów zaangażowanych w kontrolę odpowiedzi z baroreceptorów. Chociaż potwierdzono istotność statystyczną tego dowodu biologicznego, to jego znaczenie kliniczne było źle zdefiniowane. Z tego powodu badacz napotykał wiele barier, próbując dokładnie przełożyć wskaźniki bólu przewlekłego, uzyskane przy pomocy metod subiektywnych na wskaźniki autonomiczne przewlekłego bólu. Trudności włączały dezorientację pacjenta podczas samooceny przewlekłego doznania zmysłowego lub nocycyptywnego, obejmowały także mylenie natężenia i częstotliwości bólu z ciężkością innych doświadczeń związanych z bólem, takich jak afekt negatywny (np. dystres bólu lub nieprzyjemność związana z lękiem, depresją, podrażnieniem i ogólnym negatywnym nastrojem), negatywne poznanie lub dezorganizacja myśli (np. ból katastroficzny, włączający bezradność, rozmyślanie i przecenianie) oraz fizyczne (funkcjonalne) i psychospołeczne (interpersonalne) problemy behawioralne. Po drugie, częstotliwość, czas trwania i intensywność bólu (tj. aktualna, najgorsza, średnia i nasilona) to różne - „obciążające” (cecha długotrwała) i „wielkościowe” (stan ostry) składniki przewlekłego

bólu. Mogą one mieć także różny wpływ na ocenę nasilenia bólu przewlekłego przy przekładaniu wspomnianych relacji na wskaźniki autonomiczne. Po trzecie, pacjenci cierpiący na przewlekły ból mogą stosować skalę bólu nieliniowo na przykład oceniać aktualne bolesne doświadczenie, porównując je z wcześniejszymi a nie z warunkami bez bólu. Po czwarte, na subiektywne oceny bólu mogą wpływać indywidualne style odpowiedzi behawioralnej, świadczące o nieprzystosowaniu. Dlatego uznano, że stosowanie wskaźników autonomicznych do klinicznej oceny bólu przewlekłego powinno być (i) oceniane w populacjach pacjentów z bólem z różnymi rozpoznaniem i / lub upośledzeniami w wykonywaniu codziennych czynności, aby wykazać możliwość uogólnienia wskaźnika, (ii) badane w odniesieniu do różnych wymiarów bólu (np. zmysłowego, afektywnego, poznawczego) w celu wykazania specyficzności i czułości wskaźników u osób chorych albo ich ogólnego znaczenia w porównaniu ze zdrową kontrolą, (iii) uzyskane poprzez kontrolowanie kontekstu psychospołecznego i habituacji, kiedy stresowanie może modulować doznanie bólu i jego wpływ na procesy fizjologiczne oraz (iv) oceniane pod kątem tolerancji na wiarygodność i style reakcji pacjenta. Miarę przewlekłego bólu w teście przewlekłego stresu autonomicznego uzyskano, biorąc pod uwagę większość powyższych zastrzeżeń [O8]. W ten sposób test był w stanie spełnić wymóg Kalifornijskiego Kodeksu Pracy jako „najdokładniejsza” ocena uszkodzeń w porównaniu z innymi zalecanymi ocenami uszkodzeń całego człowieka [O6].

We wspomnianym badaniu określałem reaktywność sercowo-naczyniową i style odpowiedzi 34 mężczyzn i 16 kobiet z przewlekłym bólem spowodowanym różnymi uszkodzeniami ciała, korzystając z większej bazy danych pacjentów. Pomiar reaktywności sercowo-naczyniowej w odpowiedzi na wyzwanie, związane ze zmianą pozycji ciała, powtórzono dwukrotnie (sesja 1 i 2) tego samego dnia badania lekarskiego, włączającego również ocenę psychospołeczną. U osób z niskimi wartościami nasilenia bólu stwierdzono zmniejszenie skurczowego ciśnienia krwi w sesji 2 w porównaniu do sesji 1, nie odnotowano jednak tego typu reakcji u osób z wysokimi wartościami nasilenia bólu. Wysokie wskaźniki bólu katastroficznego i wynikającego z bólu emocjonalnego dystresu były niezależnie związane odpowiednio z początkowym wzrostem skurczowego ciśnienia krwi, a następnie jego obniżeniem w połowie czasu po wstaniu. Silniejsze odpowiedzi reaktywne rytmu serca w teście ortostatycznym wskazywały na większą ochronę przed występowaniem przewlekłych objawów bólowych.

Na podstawie wyników przeprowadzonego badania klinicznego, wykonanego na mieszanej grupie pacjentów z przewlekłym bólem zasugerowałem po raz pierwszy, że właściwości naukowo potwierdzonych wskaźników sercowo-naczyniowych można wykorzystać do oceny przewlekłego bólu w trzech głównych domenach (jako doznanie fizyczne, stres emocjonalny i myślenie katastroficzne), odnoszących się do upośledzenia całej osoby. Takie zrozumienie może potencjalnie przynieść korzyść klinicytom starającym się ocenić dystres objawowy, wynikający z przewlekłego bólu (niezależnie od jego pochodzenia) i przewlekłe upośledzenie funkcji związane z bólem lub niepełnosprawnością u pacjentów z niskim wykształceniem lub ograniczonymi możliwościami komunikacyjnymi. Zidentyfikowanie autonomicznych wskaźników efektów upośledzenia bólu wraz z autonomicznymi wskaźnikami efektu ochrony przed bólem może również pomóc lekarzom, zajmującym się terapią bólu przy wyborze i monitorowaniu interwencji w celu specyficznej kontroli bólu. Na przykład, w niektórych przypadkach pacjenci mogą skorzystać z interwencji, które poprawiają samopoczucie emocjonalne lub kontrolę poznawczą bólu przy niewielkim rzeczywistym wpływie na intensywność bólu. Jedną z najważniejszych korzyści, jakie daje identyfikacja tych wskaźników, jest wpływ na schematy podejmowania decyzji podczas indywidualizacji leczenia. Wyniki badania sugerują również, że kliniczne rozpoznanie nasilenia bólu, oceniane na podstawie częstości i wielkości epizodów bólu w odróżnieniu od dystresu związanego z bólem i przecenianiem / katastrofizacją bólu daje możliwość ukierunkowania indywidualnej interwencji terapeutycznej lub kombinacji interwencji, najbardziej istotnych dla radzenia sobie z cierpieniem przez pacjenta z bólem przewlekłym.

Kolejne przeprowadzone przeze mnie badanie na pacjentach z przewlekłym bólem wykazało, że przewlekłość bólu klinicznego determinowała spadek czułości odruchu z baroreceptorów dla regulacji spontanicznych wahań ciśnienia krwi po 15 miesiącach przewlekłego bólu jako odpowiedź adaptacyjna do wyższego skurczowego ciśnienia krwi, które wzrosło już po 9 miesiącach przewlekłego bólu [O7]. Zatem dłuższy czas trwania przewlekłego bólu może określać związek nadciśnienia z niższą czułością odruchu z baroreceptorów. Wyniki tego przekrojowego badania potwierdziły sugestię wcześniejszego badania prospektywnego, że to raczej podwyższone ciśnienie krwi u pacjentów z nadciśnieniem łagodnym do umiarkowanie ciężkiego obniża czułość odruchu z baroreceptorów, a nie odwrotnie<sup>13</sup>. Efekt przewlekłego bólu na spadek czułości odruchu z baroreceptorów na podwyższone skurczowe ciśnienie krwi jest następnie zmieniany albo na bardziej somatyczny, albo na bardziej afektywny mechanizm powikłań bólu przewlekłego, determinując wzrost ciężkości przewlekłego bólu. Stwierdziłem, że ten ostatni mechanizm afektywny był związany z obniżeniem aktywności nerwu błędnego, przejawiającym się jako niższa zmienność rytmu serca. Jednak u innych pacjentów taki spadek czułości odruchu z baroreceptorów może determinować zmniejszenie nasilenia przewlekłego bólu, jeśli wiąże się z dodatkowym wzrostem poziomu rozkurczowego ciśnienia krwi. W moim badaniu wyjściowy poziom rozkurczowego ciśnienia krwi powyżej 70 mm Hg określał neuroplastyczne przełączanie regulacji autonomicznej na znaczne zmniejszenie przewlekłego bólu u pacjentów [O7]. Mechanizm ten może być związany z dobrze znanym efektem zmniejszonego hamowania układu współczulnego, związanego z odruchem z baroreceptorów, powodującym zwiększenie całkowitego obwodowego oporu naczyniowego. Z kolei naczyniozwiążąca aktywność współczulna wydaje się łagodzić ból. Tak więc, jedynie w przypadku, gdy utrzymujący się wzrost skurczowego ciśnienia krwi był połączony ze wzrostem rozkurczowego ciśnienia krwi, mógł być wykazywany efekt wysokiego ciśnienia krwi na regulację („zabijanie” lub łagodzenie) bólu.

Zatem związek nadciśnienia ze zmniejszoną czułością odruchu z baroreceptorów można interpretować jako proces współlistniejącej adaptacji do bólu przewlekłego, jeśli związek ten jest związany ze sprzężonymi wzrostami ciśnienia skurczowego i rozkurczowego (tj. zwiększoną aktywnością współczulną zarówno w układzie sercowym, jak i naczyniowym). Może jednak być także interpretowany jako proces współlistniejącej komplikacji somatycznej lub afektywnej, jeśli ten związek jest związany tylko ze wzrostem skurczowego ciśnienia krwi w połączeniu ze zmniejszeniem aktywności przywspółczulnej (tj. bez wpływu na opór naczyniowy). Zależności te potwierdziłem w innym badaniu, które wykazało, że mechanizmy regulacji bólu były związane z przesunięciem punktu nastawczego („set-point”) ciśnienia rozkurczowego krwi, aktywującego baroreceptory przy wyższych wartościach ciśnień [O4]. Zatem, dłuższy czas trwania przewlekłego bólu (tj. długotrwała lub częsta aktywność nocycyptywna) może zainicjować centralne neuroplastyczne przestawienie aktywacji baroreceptorów poprzez zmniejszenie wrażliwości jądra pasma samotnego na impulsy nerwowe pochodzące z baroreceptorów. To z kolei powoduje trwały wzrost ciśnienia tętniczego z działaniem przeciwbólowym, wywołanym przez zstępujące procesy hamowania bólu (antynocycyptywne) związane ze zwiększoną aktywnością noradrenergiczną. Zmniejszając intensywność bólu, mechanizm ten może również sprzyjać chronifikacji bólu. Samo takie „zresetowanie” odruchu z baroreceptorów przy dłuższym czasie trwania przewlekłego bólu może determinować spadek napięcia nerwu błędnego, połączony z negatywnymi efektami współlistniejącej choroby. W przeciwieństwie do mechanizmu „adaptacji do bólu” mechanizm „odporności” na ból lub „oporność” na nocycyptywny składnik bólu uważa się za związany z większą aktywacją baroreceptorów przy silniejszym fazowym spadku ciśnienia tętniczego krwi, który może regulować reaktywność ortostatyczną rytmu serca dla utrzymania skurczowego ciśnienia tętniczego z silną bradykardią podczas powrotu do wcześniejszego poziomu.



## **Odporność lub adaptacja do grawitacji (odpowiedź z baroreceptorów na stres ortostatyczny) jako miara zasobów odporności**

W trakcie ewolucji odpowiednia reakcja fizjologiczna na przyjęcie postawy pionowej stała się kluczowa dla ludzi, ponieważ wyprostowana pozycja jest wymagana do skutecznego funkcjonowania (tj. bycia „g-odpornym” – odpornym na grawitację) w obliczu większości wyzwań fizycznych, psychicznych i społecznych, występujących podczas długiego ludzkiego życia. Upośledzona odpowiedź ortostatyczna (inaczej stany „g-dekondycjonowane”) może wpływać na indywidualne preferencje strategii radzenia sobie z zagrożeniami codziennymi i zadaniowymi, a to z kolei oddziałuje na samopoczucie jednostki (np. nastroje pozytywne i negatywne, optymizm oraz zadowolenie z życia), a także rzutuje na różnego rodzaju parametry, związane ze zdrowiem i życiem, począwszy od słabego wykonywania zadań, a kończąc na chorobowości i śmiertelności [O5, O6, O8, O10, <sup>14</sup>]. Reaktywność autonomiczna i neuroendokrynną (oceniająca na podstawie częstości akcji serca i ciśnienia krwi) w odpowiedzi na test ortostatyczny związana jest z indywidualną zdolnością adaptacyjną współczulnego układu nerwowego oraz układu współczulno-nadnerczowo-rdzeniowego. Jednak cofanie tych zmian adaptacyjnych podczas okresu powrotu po teście do wartości wyjściowych uważa się za osobniczą odporność przywspółczulnego układu nerwowego.

Upośledzona zdolność adaptacyjna do utrzymania ciśnienia krwi z kontrolą współczulną w odpowiedzi na wyzwanie ortostatyczne wiąże się ze zmniejszoną zdolnością nerwu błędnego do regulowania czynności serca w spoczynku. Jednak wzrost podstawowej aktywności nerwu błędnego lub przywspółczulnego układu nerwowego zwiększa zdolność współczulnego układu nerwowego do wytrzymania próby ortostatycznej, tj. większe zdolności odpornościowe lub większa stabilność pozwala organizmowi, bez upośledzenia zdrowia, być bardziej elastycznym lub łatwiej adaptującym się w odpowiedzi na wyzwania [O5, <sup>15</sup>]. Sugeruje się, że aktywność przywspółczulnego układu nerwowego jako fizjologiczny mechanizm odporności przeciwko nadmiernemu pobudzeniu współczulnemu, wywiera uogólniony efekt toniczny na różne układy fizjologiczne (np. nocyceptywne, sercowo-naczyniowe, metaboliczne, immunologiczne, hemostatyczne), czynności umysłowe (włączając uwagę, pamięć, uczenie się, podejmowanie decyzji, motywację, regulację celu i samokontrolę) oraz funkcje społeczne (np. współpracę) w celu przetrwania i zapewnienia stałej ochrony organizmu przed upośledzeniami związanymi z fizjologicznym nadmiernym pobudzeniem i przeciążeniem pracą. Rzeczywiście, te same relacje mechanizmów adaptacji fizjologicznej i odporności są obserwowane w odniesieniu do wielu naturalnych wyzwań i zagrożeń (np. negatywne informacje, ból, uraz, infekcja, niedotlenienie i krwotok). Stwierdzono, że elektryczna stymulacja nerwu błędnego zmniejsza aktywność choroby u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów poprzez hamowanie wytwarzania cytokin i osłabianie mechanicznych i metabolicznych odpowiedzi serca na stres beta-adrenergiczny w wyniku zmniejszenia aktywności sercowej i zużycia tlenu, glukozy oraz mleczanu. Zmniejsza również krwotoki obwodowe po krwawieniu masywnym (wstrząs krwotoczny) i łagodnym (niewielki krwotok) poprzez usprawnienie krzepnięcia krwi, skrócenie czasu krwawienia oraz zmniejszenie całkowitej utraty krwi. W tych przypadkach utrata regulacji błędnej (zmniejszony lub niekompletny powrót przywspółczulnego układu nerwowego do poprzedniego poziomu po dużym wyzwaniu) powinna zasadniczo powodować nadmierne pobudzenie fizjologiczne, które następnie zwiększa uszkodzenie organizmu. Większość badań wykazała, że wysoka wyjściowa aktywność nerwów błędnych może być uważana za transdiagnostyczny biomarker odporności całego człowieka na ryzyko zachorowalności i śmiertelności, który można by wykorzystać do fenotypizacji modelu profilaktyki zdrowotnej ogólnie zamiast związanych z ryzykiem biomarkerów specyficznych jednostkowych schorzeń.

## Podsumowując

Moje główne osiągnięcie naukowe stanowi opracowanie podstaw (i) teoretycznych dla ujęcia „odporności”, integrującego aferentny, centralny i eferentny mechanizm ochrony i promocji zarówno zdrowia psychicznego jak i somatycznego poszczególnych osób oraz (ii) praktycznych dla opracowania wskaźników odporności zdrowotnej w oparciu o reaktywność układu sercowo-naczyniowego (spontaniczne i ortostatyczne odruchy z baroreceptorów oraz wahania ciśnienia krwi).

## Prace cytowane w autoreferacie, nie stanowiące osiągnięcia naukowego

1. Constitution of the World Health Organization. World Health Organization Basic Doc. 48th ed. Geneva: World Health Organization; 2014. p. 1.
2. Huber M, Knottnerus JA, Green L, van der Horst H, Jadad AR, Kromhout D, Leonard B, Lorig K, Loureiro MI, van der Meer JWM, Schnabel P, Smith R, van Weel C, Smid H. How should we define health? *BMJ*. 2011;343(9666):d4163
3. The Lancet (Editorial). What is health? The ability to adapt. *Lancet*. Elsevier; 2009;373(9666):781
4. Pearson-Stuttard J, Murphy O, Davies SC. A new Health Index for England: the Chief Medical Officer's 2018 annual report. *Lancet* (London, England). Elsevier; 2018;393(10166):10–11
5. Tallini A. Health is state of physical, mental, and social wellbeing. *BMJ*. 2011;343:d5358
6. Lewis DM. WHO definition of health remains fit for purpose. *Bmj*. 2011;343(aug23 4):d5357–d5357
7. Davydov DM, Shapiro D, Goldstein IB, Chicz-DeMet A. Moods in everyday situations: effects of menstrual cycle, work, and stress hormones. *J Psychosom Res*. 2005;58(4):343–349
8. Grynberg D, Davydov DM, Vermeulen N, Luminet O. Alexithymia is associated with an augmenter profile, but not only: Evidence for anticipation to arousing music. *Scand J Psychol*. 2012;53(5):375–381
9. Lysenko NE, Davydov DM. [Cardiovascular reactivity to emotional texts in subjects with low and high level of psychoticism]. *Zhurnal Vyss Nervn Deyatelnosti Im I P Pavlov*. 2011;61(4):423–434
10. Bokeriia LA, Golukhova EZ, Polunina AG, Davydov DM, Kruglova M V. Alexithymia, depression and heart rate in candidates for cardiac surgery. *Int J Cardiol*. 2008;126(3):448–449
11. Kajanoja J, Scheinin NM, Karlsson L, Karlsson H, Karukivi M. Alexithymia as a health risk and resilience factor: Response to Dr. Davydov. *J Psychosom Res*. 2017;101:135-136
12. Kajanoja J, Scheinin NM, Karukivi M, Karlsson L, Karlsson H. Alcohol and tobacco use in men: the role of alexithymia and externally oriented thinking style. *Am J Drug Alcohol Abuse*. 2018;1–9
13. Guthrie GP. Baroreflex function and centrally acting antihypertensive drugs. In: Weber MA, Mathias CJ, editors. *Mild Hypertens Curr Controv new approaches*. Darmstadt: Steinkopff; 1984. p. 34–42.
14. Fagard RH, De Cort P. Orthostatic hypotension is a more robust predictor of cardiovascular events than nighttime reverse dipping in elderly. *Hypertension*. 2010;56(1):56–61
15. Davydov DM, Zhdanov RI, Dvoenosov VG, Kravtsova OA, Voronina EN, Filipenko ML. Resilience to orthostasis and haemorrhage: A pilot study of common genetic and

conditioning mechanisms. *Sci Rep.* 2015;5:10703.

16. Davydov DM, Lobanov A, Morozov S, Gribova I, Murashev A. Neurodevelopment and phenotype-modulating functions of S100B protein: A pilot study. *Physiol Behav.* 2015;140:188–196.

## 5. Pozostałe osiągnięcia naukowo-badawcze

W poniższych punktach omawiam pozostałe osiągnięcia naukowo-badawcze uzyskane po doktoracie, nie wchodzące w skład w/w osiągnięcia. Obejmowały one cztery następujące tematy badawcze:

- 1) badanie mechanizmów moderacji i mediacji stresu oraz odporności psychicznej w zwierzęcych modelach rozwoju układu nerwowego
- 2) badanie moderacji genetycznej i epigenetycznej oraz mediacji odporności na starzenie w modelach zwierzęcych i klinicznych
- 3) badanie ogólnych, związanych ze zdrowiem i specyficznych, ukierunkowanych na choroby metod leczenia z pomocą leków i metod fizjoterapii w modelach klinicznych stanów kompleksowej wielochorobowości
- 4) rozwój mobilnych technologii medycznych z różnymi czujnikami bezstykowymi i do noszenia

### 5.1 Badania mechanizmów moderacji i mediacji stresu oraz odporności psychicznej w zwierzęcych modelach rozwoju układu nerwowego

Podstawę moich badań ze specyficznymi białkami neurotroficznymi (np. S100B) stanowiły sugestie, że białka te mogą pobudzać odporność albo być czynnikiem ryzyka na różnych etapach rozwoju układu nerwowego. Badania przeprowadzono w celu potwierdzenia wpływu indukowanego deficytu białka S100B na mechanizmy związane z odpornością i ryzykiem w rozwoju układu nerwowego noworodków<sup>16</sup> oraz zbadania, czy efekty te mogą utrzymać się do okresu dojrzewania. Nowonarodzone myszy z dwóch grup matek, immunizowanych lub pozornie immunizowanych przeciwko białku S100B, były wychowywane przez własne matki lub inne samice. Losowo wybrana próbka z każdej grupy była poddawana różnym testom stresującym lub pozostawała wolna od stresu we wczesnym okresie poporodowym (od urodzenia do odstawienia od piersi). Wszystkie grupy poddano różnym testom behawioralnym w okresie dorastania. Zgodnie z oczekiwaniami immunizacja miała wpływ na odruchy i procesy strachu / orientacji w okresie poporodowym, wywołując zachowania z brakiem strachu u potomstwa matek o niższym poziomie S100B. Również w okresie młodzieńczym deficyt S100B, związany z wcześniejszym karmieniem mlekiem immunizowanych matek determinował niższy strach, ale deficyt wywołany w okresie porodowym wzmacniał dodatkowo zachowania lękopodobne. Stres poporodowy nie łagodził tych skutków, ale wywoływał nadpobudliwość lub fenotypy depresyjne u potomstwa z deficytem białka S100B wywołanym odpowiednio podczas okresu porodu lub karmienia. W tych przypadkach normalne poziomy białka S100B pomagały przeprogramować „podstawowy” fenotyp behawioralny na bardziej odporny („anty-hiperaktywny” i podobny do antydepresyjnego) fenotyp, konieczny do życia w stresujących warunkach. Otrzymane wyniki sugerowały prawdopodobny mechanizm i krytyczne okna programowania neuroplastycznego odpornych indywidualnych fenotypów z zachowaniami afektywnymi, eksploracyjnymi i lokomotorycznymi, dostosowanymi do środowiska życia.

## 5.2 Badania nad moderacją genetyczną i epigenetyczną oraz mediacją odporności na starzenie w modelach zwierzęcych i klinicznych

W celu oszacowania potencjalnego wpływu różnych czynników geroprotekcyjnych na oczekiwaną długość życia i procesy poststresowe związane z rozwojem chorób, wynikających ze starzenia wykonałem duże badanie przesiewowe na modelach zwierzęcych, pacjentach i osobach zdrowych. Wyniki tych badań pokazały, że wczesne programowanie ontogenezy modulowało rozwój układu nerwowego o indywidualnym tempie starzenia [artykuł w przygotowaniu]. Zauważyłem też, że kliniczne oznaki starzenia się i przypadki spontanicznej śmierci można przewidzieć za pomocą biomarkerów związanych z epigenetyką (metylowanie niektórych genów) oraz pewnej funkcjonalnej (behawioralnej) aktywności jako mechanizmów przyczynowych. Stwierdzone mechanizmy geroprotekcyjne (odporność na starzenie się) zostały potwierdzone zarówno na modelach zwierzęcych, jak i u ludzi.

## 5.3 Badania ogólnych, związanych ze zdrowiem i specyficznych, zorientowanych na choroby metod leczenia za pomocą leków i metod fizjoterapii w modelach klinicznych złożonych warunków wielochorobowości

W niektórych pracach wykazałem, że w celu poprawy skuteczności korygowania problemów zdrowotnych i jakości życia u osób ze złożonymi stanami patologicznymi, terapia powinna być skierowana nie tylko na korygowanie konkretnych objawów chorób podstawowych, ale także na poprawę regulacji zaopatrzenia energetycznego i zużycia energii (potrzebnej do oddychania, pracy serca, przepływu krwi i metabolizmu) przez ogólnoustrojowe mechanizmy fizjologiczne i biochemiczne [artykuł w przygotowaniu].

Metodologia pracy obejmowała otwarte, nie randomizowane, kontrolowane badania skuteczności i bezpieczeństwa różnych metod leczenia pacjentów z wielorakimi zaburzeniami związanymi z wiekiem, potwierdzonymi przy pomocy klinicznych i funkcjonalnych metod diagnostycznych. Pacjenci z niewydolnością kręgowo-podstawną zostali podzieleni na 4 grupy: z (i) farmakoterapią lekiem nootropowym, mającą na celu przywrócenie mózgowego przepływu krwi (ii) miejscową fizjoterapią – masażem grzbietowych partii szyi (iii) farmakoterapią lekiem Deprenorm, mającym ogólny wpływ na metabolizm oraz (iv) ogólną fizjoterapią w postaci kąpieli termalnej. Dwie pierwsze metody leczenia wybrano jako stosowane w celu wywarcia szczególnego wpływu na chorobę, natomiast dwie ostatnie ze względu na ogólnoustrojowy wpływ na organizm. Analizę skuteczności zastosowanych metod leczniczych przeprowadzono za pomocą biochemicznych badań krwi, wskaźników czynności oddechowej, elektrokardiografii, elektroneuromiografii, wyników testów ortostatycznych, psychologicznych, epigenetycznych (metylacja) i genetycznych (długość telomerów).

Dynamika parametrów epigenetycznych, neurofizjologicznych i sercowo-płucnych wykazała większą specyficzną, ogólną i długotrwałą skuteczność dwóch ogólnoustrojowych metod leczenia (zarówno lekami jak i fizjoterapią) w porównaniu z krótkoterminowymi i bardziej specyficznymi efektami u pacjentów leczonych oboma metodami (z zastosowaniem leków lub fizjoterapii) zorientowanymi na chorobę. Ponadto stwierdzono, że dwie ostatnie metody były szkodliwe dla ogólnego stanu zdrowia pacjentów w dłuższym okresie, na co wskazywały niektóre parametry neurofizjologiczne i sercowo-płucne.

## 5.4 Rozwój mobilnych technologii medycznych z różnymi czujnikami bezstykowymi i do noszenia.

Moje prace nad przełożeniem nowych fundamentalnych odkryć w biomedycynie i naukach biopsychospołecznych na innowacyjne technologie zostały przeprowadzone w celu dyskretnego, codziennego monitorowania i oceny zasobów zdrowotnych u osób zdrowych i pacjentów ambulatoryjnych oraz sprawdzenia możliwości zastosowania uzyskanych wyników w opiece zdrowotnej, ubezpieczeniach zdrowotnych i na życie, systemie emerytalnym, bezpieczeństwie jazdy, fitnessie, pielęgniarstwie i innych usługach związanych ze zdrowiem. Oprócz ogólnej oceny zdrowia, opracowano wskaźniki, służące wykrywaniu ryzyka niewydolności serca, cukrzycy, zaburzeń nastroju i metabolicznych, a także nasilenia przewlekłego bólu [technologia przedstawiona na targach CES2019 w Las Vegas; <https://appleinsider.com/articles/19/01/10/aura-band-adds-additional-health-tracking-smarts-to-apple-watch>]

## 5.5 Podsumowanie dorobku publikacyjnego

W ujęciu syntetycznym, mój dorobek publikacyjny obejmuje 80 prac po uzyskaniu stopnia doktora nauk medycznych:

48 artykułów recenzowanych wymienionych w bazach Scopus, Social Sciences Citation Index, Science Citation Index i PubMed

11 artykułów recenzowanych w krajowych i międzynarodowych czasopismach wymienionych w Ulrich's International Periodical Directory

7 artykułów recenzowanych w innych krajowych czasopismach naukowych wymienionych w Russian Science Citation Index

14 recenzowane książki lub rozdziały w książkach

Dodatkowo:

11 publikacje i wywiady w krajowych i międzynarodowych mediach masowych

54 recenzowane publikacje w postaci komunikatów z międzynarodowych konferencji wymienionych w Scopus, Social Sciences Citation Index, Science Citation Index, PubMed, oraz Russian Science Citation Index

Artykuły w JCR	48
Recenzowane książki lub rozdziały w książkach	14
Recenzowane publikacje w postaci komunikatów	54
Inne recenzowane artykuły	18
Inne publikacje	11
Suma	145

Sumaryczny impact factor publikacji naukowych (uwzględniam tylko artykuły w czasopismach i prace w materiałach konferencyjnych indeksowanych w bazie Web of Science) według listy Journal Citation Reports (JCR; zgodnie z rokiem opublikowania) wynosi 156,224.

Całkowita liczba cytowań (bez samocytowań) prac wynosi według różnych baz:

Kategoria	Liczba cytowań
Web of Science Baza danych	839
Scopus Baza danych	943
Google Scholar	2254

Z kolei indeks h Hirscha publikacji (bez samocytowań) jest równy:

Kategoria	Liczba cytowań
Web of Science Baza danych	14
Scopus Baza danych	15
Google Scholar	20

DMITRII DAVYDOV  
