ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
НАУЧНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«ВОСТОЧНО-СИБИРСКИЙ ИНСТИТУТ
МЕДИКО-ЭКОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ»

На правах рукописи

РУСАНОВА Дина Владимировна

МЕХАНИЗМЫ И ЗАКОНОМЕРНОСТИ ФОРМИРОВАНИЯ ПОРАЖЕНИЙ ПРОВОДЯЩИХ ПУТЕЙ ЦЕНТРАЛЬНОЙ И ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ МЕТАЛЛИЧЕСКОЙ РТУТИ (КЛИНИКО-ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ)

3.2.4. – медицина труда

Диссертация на соискание ученой степени
доктора биологических наук

Научный консультант:
профессор, доктор медицинских
наук, профессор РАН
Лахман Олег Леонидович

Ангарск – 2021

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ 6
ГЛАВА 1 СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ПАТОГЕНЕЗЕ И СОСТОЯНИИ ЦЕНТРАЛЬНОЙ И ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ ПРИ ИНТОКСИКАЦИЯХ. МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ (обзор литературы) 21
1.1 Ртуть и ее токсическое воздействие на организм человека 21
1.2 Патофизиологические механизмы нарушений нервной системы при нейроинтоксикациях 30
1.3 Методы немедикаментозной терапии пациентов при хронической ртутной интоксикации 53
1.4 Экспериментальные исследования на животных 56
ГЛАВА 2 ОБЪЕКТЫ, МЕТОДЫ И ОБЪЕМ ИССЛЕДОВАНИЙ 58
2.1 Характеристика групп обследованных 58
2.2 Методы исследований 60
2.3 Проведение электрофизиологических исследований на животных 71
2.4 Статистические методы обработки полученных данных 73
ГЛАВА 3 СОСТОЯНИЕ ЦЕНТРАЛЬНЫХ И ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ ПРОВОДЯЩИХ СТРУКТУР У ПАЦИЕНТОВ, КОНТАКТИРОВАВШИХ С ПАРАМИ МЕТАЛЛИЧЕСКОЙ РТУТИ НА ПРОИЗВОДСТВЕ 75
3.1 Данные функционального состояния моторных аксонов периферических нервов у лиц, контактировавших с соединениями ртути 75
3.2 Данные функционального состояния сенсорных аксонов периферических нервов у лиц, контактировавших с соединениями ртути 77
3.3 Данные регистрации показателей соматосенсорных вызванных потенциалов у лиц, контактировавших с соединениями ртути 79
3.4 Динамика изменения состояния центральных и периферических проводящих структур у обследованных лиц 85
ГЛАВА 4 ВЫЯВЛЕНИЕ НАИБОЛЕЕ ИНФОРМАТИВНЫХ ЭЛЕКТРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ

СОСТОЯНИЯ ЦЕНТРАЛЬНЫХ И ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ ПРОВОДЯЩИХ СТРУКТУР 94
4.1 Выявление основных информативных признаков для диагностики поражения проводящих структур при воздействии ртути 94
4.2 Диагностическая эффективность данных регистрации соматосенсорных вызванных потенциалов и показателей электронейромиографии при обследовании стажированных рабочих, контактировавших с ртутью, и пациентов в отдаленном периоде ХРИ 100
ГЛАВА 5 ВЗАИМОСВЯЗЬ ИЗМЕНЕНИЙ УРОВНЯ НЕЙРОНАЛЬНЫХ АУТОАНТИТЕЛ И СОСТОЯНИЯ ЦЕНТРАЛЬНЫХ И ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ ПРОВОДЯЩИХ СТРУКТУР ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ МЕТАЛЛИЧЕСКОЙ РТУТИ 104
5.1 Сопряженность уровня нейрональных аутоантител и развития патологии центральных афферентных проводящих структур при воздействии металлической ртути 104
5.2 Сопряженность уровня нейрональных аутоантител и развития патологии периферических проводящих структур при воздействии металлической ртути . 108
ГЛАВА 6 РОЛЬ ИЗМЕНЕНИЙ ГЕМОДИНАМИКИ В СОСТОЯНИИ ЦЕНТРАЛЬНЫХ И ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ ПРОВОДЯЩИХ СТРУКТУР ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ МЕТАЛЛИЧЕСКОЙ РТУТИ 112
6.1 Оценка церебральной гемодинамики у обследованных лиц 112
6.2 Сопряженность состояния центральных афферентных проводящих структур и выраженности изменений церебральной гемодинамики у обследованных лиц 114
6.3 Оценка состояния периферического кровообращения и реактивности сосудов у обследованных лиц 117
6.4 Сопряженность состояния кровообращения и тонуса сосудов и выраженности изменений в периферических нервах у обследованных лиц 120
ГЛАВА 7 ВЗАИМОСВЯЗЬ ИЗМЕНЕНИЙ СОДЕРЖАНИЯ НЕЙРОМЕДИАТОРОВ В КРОВИ ОБСЛЕДОВАННЫХ И СОСТОЯНИЯ

ЦЕНТРАЛЬНЫХ И ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ ПРОВОДЯЩИХ СТРУКТУР ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ МЕТАЛЛИЧЕСКОЙ РТУТИ 125
7.1 Оценка содержания нейромедиаторов у обследованных лиц 125
7.2 Сопряженность состояния церебральной гемодинамики и содержания нейромедиаторов у обследованных лиц 128
7.3 Сопряженность состояния периферической гемодинамики и содержания нейромедиаторов у обследованных лиц 130
ГЛАВА 8 ВЗАИМОСВЯЗЬ ИЗМЕНЕНИЙ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ОКСИДАТИВНОГО СТРЕССА И СОСТОЯНИЯ ЦЕНТРАЛЬНЫХ АФФЕРЕНТНЫХ И ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ ПРОВОДЯЩИХ СТРУКТУР ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ МЕТАЛЛИЧЕСКОЙ РТУТИ 136
8.1 Оценка показателей оксидативного стресса у обследованных лиц 136
8.2 Сопряженность показателей оксидативного стресса и состояния центральных афферентных проводящих структур у обследованных лиц 138
8.3 Сопряженность показателей оксидативного стресса и состояния периферических нервов у обследованных лиц 140
ГЛАВА 9 ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ НА ЖИВОТНЫХ 143
9.1 Состояние нервной системы организма белых крыс при воздействии неорганических солей ртути 143
9.2 Изменение биопотенциалов и зрительных вызванных потенциалов головного мозга белых крыс после ингаляционного воздействия паров металлической ртути 146
9.3 Выделение и характеристика основных информативных признаков для диагностики поражения центральных структур при воздействии паров металлической ртути в эксперименте 151
9.4 Проведение электронейромиографических исследований у животных 155
9.5 Выделение и характеристика основных информативных признаков для диагностики поражения периферических нервов у лабораторных животных при воздействии сулемы 156

ГЛАВА 10 ПРИМЕНЕНИЕ НЕМЕДИКАМЕНТОЗНЫХ МЕТОДОВ ТЕРАПИИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ В ОТДАЛЕННОМ ПЕРИОДЕ ХРОНИЧЕСКОЙ РТУТНОЙ ИНТОКСИКАЦИИ 162
10.1 Применение метода биологической обратной связи в терапии пациентов в отдаленном периоде хронической ртутной интоксикации 162
10.2 Применение метода магнитной стимуляции в терапии пациентов в отдаленном периоде хронической ртутной интоксикации 165
ЗАКЛЮЧЕНИЕ 170
ВЫВОДЫ 190
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ 192
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ 194
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ 198
ПРИЛОЖЕНИЯ 250

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования

Одна из основных задач медицины труда - изучение патогенеза реакций организма на вредные факторы производства. Реализация проблемы лежит в основе разработки и обоснования критериев и методов, позволяющих объективно диагностировать заболевания, выявлять особенности течения патологии, оценивать эффективность лечебных мероприятий [35].

Сохраняется актуальность последствий воздействия соединений ртути на организм человека, несмотря на повсеместные попытки сокращения применения токсиканта в технологическом процессе. Примером может служить проблема экологической безопасности вследствие промышленного загрязнения, оставшегося от завода "Усольехимпром", где на площади 610 гектаров, в 300 метрах от городской черты, находятся десятки тысяч тонн вредных веществ, наибольшую опасность из которых представляет металлическая ртуть. Здание бывшего цеха ртутного электролиза, где годами происходили утечки ртути, загрязнявшей, как производственные помещения, так и накапливающейся в почве под цехом, внесено в государственный реестр объектов накопленного вреда окружающей среде. Подсчитано, что суммарные многолетние потери ртути – более 1327 тонн [241].

Обоснован интерес к отдаленному постконтактному периоду ртутной интоксикации, он сохраняется в связи с противоречивостью данных о прогрессировании психоэмоциональных и клинических изменений, приводящих, в конечном итоге, к дегенеративным явлениям в обменных процессах, в нервной и сердечно-сосудистой системе [32,78,124,143].

Многолетние исследования сотрудников ФГБНУ ВСИМЭИ подтверждают данные ряда авторов о прогрессировании в отдаленном периоде заболевания психопатологических проявлений, неврологической симптоматики, с формированием энцефалопатий и развитием выраженных

форм психоорганического синдрома, обусловливающего сложность реабилитации [21,94.135,136,269].

Остается актуальным изучение формирования изменений в периферической нервной системе (НС) в зависимости от длительности контакта с токсикантом при непосредственной работе в условиях воздействия токсического вещества и в отдаленном постконтактном периоде [90, 228, 279, 312]. Исследование центрального механизма возникновения и координации нарушений в периферической НС позволит дать оценку выраженности и уровня поражения путей общей чувствительности, включая рецепторы периферических нервов, специфических реле спинного мозга, неспецифических звеньев ретикулярной формации и соматосенсорной зоны коры головного мозга.

Недостаточно изучены патофизиологические механизмы, формирующие нарушения при токсических поражениях профессионального генеза в центральном и периферическом отделах нервной системы [18, 195].

Представляется актуальным разработка критериев (нейрофизиологических, гемодинамических, иммунологических, дизрегуляции нейромедиаторного обмена) диагностики поражения периферических и центральных проводящих структур при развитии профнейроинтоксикации на примере воздействия металлической ртути [188].

Остается не решенным вопрос о значимости изменения аутоиммунных реакций в развитии патологии периферических нервов и патогенезе прогредиентного течения нейроинтоксикаций [20, 22, 23, 26, 188, 200]. Нейромедиаторы (серотонин, адреналин, норадреналин) способны воздействовать на интенсивность метаболических процессов в тканях, изменяя периферическое сопротивление кровеносных сосудов [27, 33, 110, 222]. Представляет интерес изучение зависимости между изменениями содержания нейромедиаторов и состоянием проводящих структур у пациентов при воздействии ртути на производстве.

Недостаточно изучено влияние расстройств периферического кровообращения на изменения в состоянии периферических нервов, хотя известно сочетание механизмов повреждения кровеносных сосудов и процессов демиелинизации при атеросклерозе, сахарном диабете [12,36,137,249,403].

Интерес вызывают нефармакологические методы лечения, к которым относится метод биологической обратной связи (БОС) и транскраниальной магнтиной стимуляции (ТКМС). Перспективность применения БОС показана в работах ряда авторов при лечении неврологических пациентов [13,93,122,133,178,276,388]. Лечебное воздействие ТКМС объясняется увеличением церебрального и локального кровотока, улучшением микроциркуляции, изменением заряда клеток, регенерацией тканей и их метаболизма [16, 258]. Представляется актуальным установить изменения в функциональном состоянии проводящих структур у пациентов в отдаленном периоде ХРИ при лечении методами БОС и ТКМС.

Центральное место в изучении развития патологического процесса занимают экспериментальные модели на животных [172]. Необходимо установить зависимость между состоянием проводящих структур с морфологическими изменениями, выявляющимися в ходе нейроинтоксикации соединениями ртути у белых крыс.

Степень разработанности темы исследования

Среди токсических заболеваний нервной системы значительное место занимают полиневропатии [104, 123, 234, 238]. Обусловлено это стремительным развитием химической промышленности, широким использованием токсикантов в различных отраслях экономики, в лабораторной практике. Среди токсических поражений большое место занимают нейроинтоксикации, в том числе профессиональные, к которым относятся отравления веществами, действующими на нервную систему. В этой группе особо выделяют формы поражения нервной системы, протекающие по типу

полиневропатии или, чаще, по типу энцефаломиелополиневропатии. Острые и хронические невропатии достаточно часто встречаются в клинической картине интоксикаций нейротропными ядами, их возникновение может обусловливать серьезные, отсроченные во времени и необратимые осложнения.

Имеются многочисленные исследования профессиональных нейроинтоксикаций, посвященные изучению механизмов формирования и прогрессирования токсических поражений нервной системы [4,18,77,142,219, 221, 236, 237, 290, 355, 383, 422].

Однако в перечисленных источниках нет комплексного подхода, касающегося особенностей развития поражения периферических нервов и центральных проводящих структур на разных этапах воздействия металлической ртути, диагностических критериев ранних проявлений и отдаленных последствий нейроинтоксикации, роли и вклада в развитие патологических процессов в проводящих структурах системы кровообращения, концентрации нейротропных АТ и нейромедиаторов, выраженности оксидативного стресса.

Несмотря на профилактику и лечение, отвечающее современным клиническим стандартам, эффективность реабилитации профессиональных интоксикаций остается достаточно низкой [105]. Поэтому в настоящее время для профпатологии весьма актуальной остается проблема медицинской реабилитации, в том числе немедикаментозными методами лечения, пациентов с профзаболеваниями от воздействия токсических производственных факторов.

Вышеуказанное определяет необходимость и актуальность настоящих исследований.

Цель исследований

Раскрыть механизмы и закономерности поражения проводящих путей центральной и периферической нервной системы при воздействии паров металлической ртути и в отдаленном постконтактном периоде хронической ртутной интоксикации, оценить изменения в проводящих структурах при применении немедикаментозных методов терапии.

Задачи исследования:

1. Оценить характер и динамику формирования изменений в состоянии центральных афферентных проводящих путей на различных уровнях ЦНС (стволовых, подкорковых и корковых) и периферических нервов у работающих, контактировавших с металлической ртутью на производстве, и пациентов в отдаленном периоде ХРИ.

2. Оценить связь изменений уровня нейрональных антител и состояния проводящих структур у стажированных рабочих, подвергавшихся воздействию металлической ртути, и у пациентов в отдаленном периоде ХРИ.

3. Дать характеристику состояния центральной гемодинамики и периферического кровообращения у лиц, подвергшихся воздействию паров металлической ртути на производстве, и оценить роль данных факторов в развитии патологических изменений в проводящих структурах.

4. Изучить особенности изменений нейромедиаторов у стажированных рабочих и пациентов в отдаленном периоде ХРИ, определить взаимосвязь с изменениями центральной и периферической гемодинамики при воздействии металлической ртути.

5. Выявить роль продуктов ПОЛ и антиоксидантной защиты в механизмах поражения центральных и периферических проводящих структур при контакте с парами металлической ртути на производстве.

6. Доказать сопряженность между функциональным состоянием центральных проводящих структур с морфологическими изменениями в головном мозге, на модели экспериментальной ртутной интоксикации у лабораторных животных.

7. Апробировать методы биологической обратной связи и импульсной магнитной стимуляции при реабилитации пациентов в отдаленном периоде хронической ртутной интоксикации.

Научная новизна

Впервые дана комплексная оценка функционального состояния центральных и периферических проводящих структур при воздействии паров металлической ртути. Установлены нарушения в стволовых, подкорковых и корковых проекциях центральных афферентных проводящих путей у стажированных работников и пациентов в отдаленном периоде хронической ртутной интоксикации. Наибольшую информативность имеют показатели, характеризующие время деполяризации нейронов соматосенсорной зоны коры головного мозга (латентный период компонентов N20 и N30), что свидетельствует о формировании патологических изменений преимущественно на этом уровне центральной нервной системы.

Выявлено, что демиелинизирующие процессы в аксонах нижних конечностей характерны для всех обследованных, контактировавших с ртутью на производстве.

Определен однонаправленный характер изменений при воздействии ртути, что определяется по электрофизологическим показателям, полученным у обследованиях лиц, подвергавшихся воздействию паров ртути, и морфологических нарушений в головном мозге у белых крыс в эксперименте.

Выявлена связь повышенного содержания биогенных аминов (серотонина, адреналина и дофамина) и изменений регуляции мозгового кровотока, а также состояния периферического кровообращения, более измененного на нижних конечностях у пациентов в отдаленном периоде хронической ртутной интоксикации. Доказано, что патологические изменения в центральных регуляторных механизмах ауторегуляции церебрального кровообращения, в свою очередь, влияют на состояние центральных афферентных проводящих путей на уровне таламической области. Нарушения эластико-тонических свойств периферических сосудов взаимосвязаны с функциональным состоянием моторных аксонов у стажированных работников, контактировавших с соединениями ртути, и у пациентов в отдаленном периоде хронической ртутной интоксикации.

Патогенетическая роль аутоиммунного процесса в формировании демиелинизирующих изменений периферических нервов при воздействии металлической ртути более выражена в зависимости от степени выявленных нарушений.

Впервые выявлено повышение антител к мозгоспецифическому общему белку миелина и миелин ассоциированному гликопротеину у пациентов с нарушениями состояния афферентных проводящих путей, что свидетельствует об общем процессе нейродегенерации в центральных структурах.

Доказано положительное воздействие альфа-стимулирующего ЭЭГ тренинга и транскраниальной магнитной стимуляции на состояние периферических нервов и центральных проводящих путей у пациентов в отдаленном периоде хронической ртутной интоксикации, заключавшееся в восстановлении увеличенного ранее времени проведения импульса по центральным афферентным проводящим структурам на уровне шейного отдела позвоночника, таламических ядер, а также уменьшение времени активации нейронов соматосенсорной зоны коры головного мозга.

Теоретическая и практическая значимость исследования

Теоретическая значимость работы заключается:

– в разработке научно-обоснованных подходов для выявления наиболее информативных электрофизиологических показателей, применяемых в диагностике состояния периферических нервов и центральных афферентных проводящих структур;

– в обосновании важности патологических изменений в системе кровообращения, в концентрации нейротропных антител и нейромедиаторов, в выраженности оксидативного стресса в формировании демиелинизирующих нарушений у рабочих, подвергавшихся воздействию паров металлической ртути;

– в разработке экспериментальной модели, которая позволила воспроизвести механизм воздействия соединений металлической ртути на

организм, выявить точки формирования патологического процесса в структурах нервной системы, прогнозировать течение процесса в отдаленном периоде интоксикации.

Раскрытые закономерности формирования демиелинизирующих нарушений центральных и периферических проводящих структур позволят усовершенствовать методы лечения и профилактики профессиональной токсической патологии нервной системы от воздействия металлической ртути на производстве.

Выявленные информативные электрофизиологические показатели дают возможность дальнейшего совершенствования методов ранней диагностики нейроинтоксикаций, могут использоваться при мониторинге состояния центральной нервной системы и периферических нервов у работающих в условиях токсического воздействия соединений ртути, при оценке эффективности лечебно-профилактических мероприятий.

Выполненные исследования по изучению эффективности немедикаментозной терапии пациентов в отдаленном периоде хронической ртутной интоксикации свидетельствуют о перспективности использования α-стимулирующего БОС-тренинга и импульсной магнитной стимуляции в качестве самостоятельных методов лечения, которые позволяют повысить эффективность лечебного процесса, улучшая при этом функциональное и психоэмоциональное состояние пострадавших.

Методология и методы исследования

В качестве основной методологии приняты системные клинико-экспериментальные исследования, включающие проспективное наблюдение за группами работников, подвергавшихся вредному влиянию соединений металлической ртути на производстве.

В работе использованы теоретические и эмпирические методы исследований. Основным теоретическим методом исследований являлся математический анализ. В качестве эмпирических методов применяли

электрофизиологические, иммунологические, биохимические методы тестирования. Особенностью методического подхода являлось проведение исследований у одних и тех же работников в динамике в разные годы. Помимо этого, использовался специальный метод исследования - экспериментальное моделирование на животных.

При анализе результатов, представленных в работе, установлены закономерности поражения периферических нервов и центральных афферентных проводящих структур.

Все вышеизложенное позволило предложить концептуальную схему механизмов, лежащих в основе демиелинизирующих изменений в состоянии центральных и периферических проводящих структур, развивающихся при воздействии паров металлической ртути на производстве.

Положения диссертации, выносимые на защиту

1. Закономерности изменений при воздействии ртути в центральных афферентных проводящих путях и периферических нервах имеют одинаковый характер у стажированных работников, контактировавших с соединениями ртути на производстве, и у пациентов в отдаленном периоде хронической ртутной интоксикации. При десятилетнем динамическом наблюдении (в 3 периодах обследования) выявлено нарастание нарушений проведения импульса на уровне периферических аксонов, нейронов восходящих структур спинного мозга, подкорковых образований и нейронов соматосенсорной зоны коры головного мозга в отдаленном периоде ХРИ.

2. Основными звеньями патогенеза при формировании демиелинизирующих нарушений в проводящих структурах у лиц, контактировавших с ртутью на производстве, являются: аутоиммунные реакции на антигены нервной ткани; нарушения церебральной гемодинамики, проявляющиеся снижением реактивности мозгового кровотока, нарушением метаболического механизма регуляции тонуса сосудов; изменения показателей нейромедиаторного обмена; недостаточность процессов антиоксидантной

защиты, заключающаяся в снижении содержания супероксиддисмутазы, церулоплазмина, восстановленного глутатиона.

3. Использование в профпатологической практике методов лечения биологической обратной связью и транскраниальной магнитной стимуляцией способствует реабилитации пациентов в отдаленном периоде хронической ртутной интоксикации.

Степень достоверности и апробация результатов работы

Достоверность результатов обеспечена большим, статистически достаточным объемом исследований: обследовано 148 человек – работников двух крупных промышленных химических предприятий Иркутской области и лиц контрольной группы. Проведен мониторинг показателей в динамике за 10 лет. Всем обследованным проведено более 900 исследований, проанализировано более 12000 показателей. Проведен ряд экспериментальных нейрофизиологических исследований на лабораторных животных. Апробированы с доказательством целесообразности применения в клинике профзаболеваний два немедикаментозных метода лечения.

Степень достоверности полученных результатов обеспечивалась использованием методов, адекватных степени разработки поставленных задач и определением статистических оценок изучаемых переменных - средние значения, значения медианы и интерквартильных отрезков, коэффициенты корреляций и линейных регрессий, дискриминантный анализ.

Основные положения диссертационной работы доложены и обсуждены на:

– II международном экологическом форуме «Окружающая среда и здоровье человека», Санкт-Петербург, 2008 год;

– III Всероссийском съезде врачей – профпатологов, Новосибирск, 2008 год;

– юбилейной научно-практической конференции «Медицина труда. Здоровье работающего населения: достижения и перспективы», Санкт-Петербург, 2009 год;

– Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Окружающая среда и здоровье населения», Иркутск, 2011 год;

– пленуме Научного Совета 45 по медико-экологическим проблемам здоровья работающих, Нижний Новгород, 2011 год;

– Всероссийской конференции «Общие закономерности формирования профессиональных и экологически обусловленных заболеваний: патогенез, диагностика, профилактика», Иркутск, 2014 год;

– Всероссийской конференции «Актуальные проблемы лечения и реабилитации больных с профзаболеваниями в условиях Сибири», Иркутск, 2015 год;

– II Всероссийской конференции с международным участием «Здоровье и качество жизни», Иркутск, 2016 год;

– Всероссийской конференции «Здоровье работающего населения», Иркутск, 2017 год;

– III Всероссийской конференции с международным участием «Здоровье и качество жизни», Иркутск-Байкальск, 2018 год;

– Всероссийском конгрессе «Профессия и здоровье», 2009, 2011, 2012, 2013, 2015, 2017, 2019 гг.

– Бюро секции клинической медицины отделения медицинских наук РАН, 2019-2021гг.

– Всероссийской конференции с международным участием, посвященной 60-летию образования Восточно-Сибирского института медико-экологических исследований «Современные проблемы экологии и здоровье населения», 2021 год.

Внедрение результатов исследования

Материалы исследований использованы при написании:

1. Учебных пособий и методических рекомендаций:

«Методы диагностики при периодических медицинских осмотрах трудящихся», Ангарск, 2005; «Электронейромиографическое обследование при

поражениях периферических нервов от воздействия вредных производственных факторов», Ангарск, 2006; «Нейрофизиологические методы диагностики профессиональных поражений нервной системы», Иркутск-Ангарск, 2008; «Диагностика поражений периферических нервов от воздействия металлической ртути», Ангарск, 2008; «Клиника, диагностика нарушений в отдаленном периоде профессиональных нейроинтоксикаций (с приложением задач и ответами)», Иркутск, 2010; «Диагностические критерии поражения нервной системы при основных формах профессиональных интоксикаций», Иркутск, 2012; «Применение электронейромиографии в клинике профессиональных заболеваний (с приложением задач и ответами)», Иркутск, 2018.

2. Монографии «Нейрофизиологические исследования в клинике профессиональных заболеваний: монография» / О.Л.Лахман [и др.]; под ред. Лахмана О.Л. – Иркутск: РИО ИГМАПО, 2019. – 268с.

3. Патентов на изобретение: «Способ диагностики поражения периферических нервов у лабораторных животных в отдаленном периоде воздействия сулемы» патент на изобретение RUS 2497448 23.04.2012; «Способ диагностики поражения периферических нервов у лабораторных животных в раннем постконтактном периоде воздействия сулемы» патент на изобретение RUS 2494671 23.04.2012.

4. Медицинской технологии «Метод терапии транскраниальной магнитной стимуляцией пациентов с профессиональными токсическими поражениями нервной системы», 2015 год.

5. Актов внедрения научной продукции, представленных в Приложении.

Личный вклад автора

Исследование выполнено в соответствии с планом ниже перечисленных НИР, при непосредственном участии автора в темах:

1. Разработка системы медицинской профилактики профессиональной интоксикации ртутью и хлорированными углеводородами. Номер госрегистрации темы – 01890040426.

2. Изучение закономерностей формирования нарушений церебрального гомеостаза в отдаленном периоде профессиональных нейроинтоксикаций у работающих. Номер госрегистрации темы –01200500603.

3. Изучение механизмов формирования поражений нервной системы при воздействии производственных нейротоксикантов разной химической природы. Номер госрегистрации темы- 01200803591.

4. Изучение механизмов формирования и прогрессирования нейродегенеративных и бронхолегочных нарушений при воздействии промышленных токсикантов. Номер госрегистрации темы – 01201355913.

5. Разработка методов диагностики и терапии профессиональных заболеваний от воздействия промышленных токсикантов. Номер госрегистрации темы - АААА-А16-116122610016-1.

6. Закономерности и механизмы нейроиммунного ответа в динамике формирования профессиональных заболеваний, обусловленных воздействием физических и химических факторов. Номер госрегистрации темы - АААА-А18-1180208900002-5.

7. Изучение механизмов метаболических нарушений и их роли в качестве отягощающих факторов в формировании индивидуальной чувствительности к химическому и физическому воздействию. Номер госрегистрации темы – АААА-А18-118020890005-6.

8. Разработка патогенетически обоснованной технологии нейрореабилитации пострадавших от неблагополучного воздействия физических и химических факторов производственной среды. Номер госрегистрации темы – АААА-А18-118020690090-4.

Выполнялись исследования по оценке эффективности применения инновационного метода БОС-тренинга, применяемого для улучшения функционального и психоэмоционального состояния пострадавших от

хронической ртутной интоксикации в отдаленном постконтактном периоде заболевания при поддержке РГНФ, проект № 08-06-00528а «Оценка качества жизни больных в отдаленном периоде ХРИ».

Автор сформулировал идею выполнения комплексных научных исследований по проблеме изучения функционального состояния центральных и периферических проводящих структур у рабочих, контактировавших с парами металлической ртути на производстве. Автором определены цель и задачи работы, проведена информационная проработка темы исследования, выполнен сбор, анализ и обобщение материалов, сделаны выводы. Доли личного участия автора составляют: в получении и накоплении научной информации – 80%, в обобщении, анализе, интерпретации материалов – 100%.

Публикации по теме диссертации

По теме диссертации имеются 44 публикации, в том числе 14 статей в журналах, рекомендованных ВАК и цитируемых в базе РИНЦ, 17 – в базе SCOPUS, 1 коллективная монография, 10 методических рекомендаций и пособий, получены 2 патента РФ, 11 актов внедрения.

Структура и объём диссертации. Диссертация включает: введение, аналитический обзор литературы, главу «Объекты, методы и организация исследований», восемь глав результатов собственных исследований, общее обсуждение результатов исследований, выводы, практические рекомендации, приложение, список литературы, используемые сокращения и обозначения, Приложение.

Работа изложена на 260 страницах, включая 53 таблицы, 9 рисунков. Список литературы содержит 448 источников, из них 267 – иностранных авторов.

Автор выражает благодарность научному консультанту д.м.н., профессору, профессору РАН Лахману О.Л. Сотрудникам ФГБНУ «Восточно-Сибирский институт медико-экологических исследований» д.м.н., профессору

Бодиенковой Г.М., д.м.н., профессору Соседовой Л.М., д.м.н., доценту Кудаевой И.В., д.б.н., профессору Дьякович М.П., к.б.н. Кулешовой М.В. Сотрудникам клиники ФГБНУ «Восточно-Сибирский институт медико-экологических исследований» д.м.н., доценту Катамановой Е.В., к.б.н. Казаковой П.В., Купцовой Н.Г., Головатовой Т.Г., Развозжаевой Е.Н. за помощь в организации и проведении исследования.

ГЛАВА 1 СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ПАТОГЕНЕЗЕ И СОСТОЯНИИ ЦЕНТРАЛЬНОЙ И ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ ПРИ ИНТОКСИКАЦИЯХ. МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ

(обзор литературы)

1.1 Ртуть и ее токсическое воздействие на организм человека

Одной из актуальных задач профессиональной патологии остается проблема токсических поражений нервной системы, что обусловлено широким использованием в промышленности химических соединений, обладающих токсическим эффектом. К категории нейротоксичных относятся тяжелые металлы, органические растворители, пестициды, углеводороды нефти; исходные, промежуточные и конечные продукты многочисленных химических производств; продукты горения и деструкции полимеров, фармакологические препараты и т.д. [237]. Согласно официальным данным, хронические интоксикации химическими веществами, включая яды нейротропного действия, занимают небольшое место в структуре профзаболеваемости. Показатели удельного веса этой нозологии за последнее время не превышали 1,4-1,6% [168].

Однако уровень токсических поражений не соответствует широкому использованию в промышленной сфере и сельском хозяйстве токсикантов, число которых превыщает 100 000 наименований [124,125,283,360,417]. Одна из возможных причин сложившейся ситуации - недостаточная разработанность вопросов диагностики интоксикаций, в том числе профессионального характера. Анализ данных литературы по вопросам нейротоксического воздействия химических соединений позволяет сделать вывод, что около 30% химикатов, используемых в мировой промышленности, способны повреждать отделы ЦНС и периферической нервной системы. В числе основных объектов исследования токсических эффектов химических соединений актуальным остается изучение действия ртути, в том числе, ее неорганических соединений.

Ртуть является одним из глобальных загрязнителей, который обладает выраженными кумулятивными и нейротоксичными свойствами и продолжает широко использоваться во многих отраслях промышленности, а также в быту [78,143,145,426]. Ртуть применяется при изготовлении термометров, манометров, барометров-анероидов, ламп дневного света, кварцевых ламп, полярографов, рентгеновских трубок, радиоламп. Металл используется в качестве катализатора процессов в химической промышленности и лабораторных синтезах органических веществ (в частности, при получении соединений уксусной кислоты, в производстве промедола и стрептомицина и др.), при электрохимическом получении едкого натра и хлора, в процессе изготовления красок, входит в состав химических реакции, отделяющих золото от неметаллических примесей, используется в качестве гербицида, пестицида и фунгицида во многих отраслях сельского хозяйства, применяется при антисептировании древесины и во многих других случаях [433]. Ядовита и сама ртуть, и ее растворимые соединения. В организм человека ртуть чаще всего попадает через органы дыхания, но может - через кожные покровы и желудочно-кишечный тракт. Металл обладает способностью кумулироваться в паренхиматозных органах, различных отделах головного мозга, костях, откуда затем поступает в кровь. В основе патогенного механизма воздействия ртути на организм лежит ее взаимодействие с SH-, NH_2 и COOH- группами белков, приводящее к инактивации их функциональных групп и резкому изменению ферментативной, гормональной и иммунологической активности. Ртуть обладает выраженным нейротоксическим действием, вызывает нарушения функционирования паренхиматозных органов, влияет на сердечно-сосудистую и эндокринную системы [61,66,111,381].

Отдаленные последствия хронической ртутной интоксикации

В настоящее время для клиники профессиональных заболеваний характерным является преобладание легко и умеренно выраженных (негрубых) форм интоксикаций, что нашло отражение в характере клинических синдромов

отдаленных последствий интоксикации ртутью на производстве. Вместо широко известных ранее и описанных в специальной литературе энцефалопатий, энцефаломиелополиневритов, в настоящее время отдаленные последствия профессиональных интоксикаций чаще проявляются в виде неспецифических полиморфных синдромов, к которым относятся астенические, вегетативно-сосудистые, психовегетативные, встречаются негрубые формы энцефалопатии. В случае отдаленного периода заболевания, диагноз осложняется частым присоединением возрастных сосудистых, эндокринно-обменных нарушений [117,183,185,186].

Одной из отличительных особенностей хронической интоксикации соединениями ртути является отсутствие в периоде отдаленных последствий полного восстановления здоровья. У пациентов, помимо очаговой органической симптоматики, часто наблюдаются стойкие и выраженные астенические, неврозоподобные, психопатологические, вегетативно-сосудистые нарушения [73].

При исследовании состояния здоровья пациентов с интоксикацией соединениями ртути в динамике, часто выявляются стойкие изменения биоэлектрической активности головного мозга, биоэлектрической активности мышц, снижение мозгового кровотока (общего и регионарного), с выраженной недостаточностью кровоснабжения в вертебрально-базиллярном бассейне. У пациентов отмечается нарушение функции вестибулярного анализатора, выявляются выраженные сдвиги в обмене катехоламинов и глюкокортикоидов [76].

Материалы клинико-физиологических и лабораторных исследований показывают, что в основе торпидного течения или прогрессирования нейроинтоксикаций, в том числе в отдаленном периоде ртутной интоксикации, лежат дистрофические изменения в нервной системе, в частности, в стволово-гипоталамических, стволово-спинальных или экстрапирамидных структурах [76]. Выявляемые в ходе исследований изменения могут быть связаны с повреждением токсическими веществами нервных клеток различных структур

центральной нервной системы, а также церебральных сосудов, с развитием аутоиммунного процесса, который может проявляться образованием противомозговых комплементсвязывающих антител [1,150,286]. Однако, как уже говорилось выше, нет комплексного подхода, характеризующего особенности развития поражения структур нервной системы, роли и вклада в развитие патологических процессов системы кровообращения, концентрации нейротропных АТ и нейромедиаторов, выраженности оксидативного стресса.

При изучении легких форм нейроинтоксикаций исследователями отмечалось улучшение состояния пациентов, но в большинстве случаев не удается добиться полного восстановления здоровья в течение длительного срока наблюдения (10 лет и более). Причинами, затрудняющими реабилитационные процессы при нейроинтоксикациях, следует считать несвоевременное прекращение контакта с токсическими соединениями на производстве, возобновление контакта с токсикантами при отсутствии полного восстановления здоровья, степень выраженности перенесенной интоксикации (наличие дегенеративно-дистрофических очагов или выраженной дисфункции глубинных отделов головного мозга). К этой же категории относится невротическая фиксация болезненных проявлений и многое другое [76,136,238,272,445].

Клинические проявления хронической нейроинтоксикации ртутью чаще носят функциональный неспецифический характер, что создает дополнительные трудности для диагностики – изменения, наблюдаемые в состоянии нервной системы, завуалированы неспецифическими реакциями, которые имеют в большинстве случаев функциональный характер. При воздействии ртути, в том числе на производстве, в случае медленного развития патологического процесса, происходит нарушение практически всех адаптивных систем организма, формируется неспецифический синдром (астенический, астеноневротический, астеновегетативный) [8,211].

При большом стаже работы в контакте с токсикантом часто отмечается неустойчивость процессов нервной регуляции, что находит свое отражение в

изменении реактивности вегетативной и эндокринной системы, нарушениях нейрогуморальных и обменных процессов. Пристальное исследование указанных процессов позволяет подойти к изучению субклинической стадии патологического процесса, когда жалобы на состояние здоровья еще отсутствуют [7,76,183].

При выраженных формах хронической ртутной интоксикации отмечаются нарушения в состоянии сосудистой системы. Применение ряда методик функциональной диагностики (ультразвуковая допплерография, реография, капилляроскопия, термометрия кожи и др.) позволяет объективизировать эти изменения [266,311,343,368,382].

Диагностика хронических нейроинтоксикаций

При длительном воздействии соединений металлической ртути, проявляющиеся изменения касаются, в основном, функциональных нарушений в состоянии различных отделов нервной системы, что лежит в основе диагностики данного вида интоксикаций. Для постановки диагноза профессиональной нейроинтоксикации ртутью наиболее значимым является оценка состояния не только центральной нервной системы, но и периферических нервов. Влияние соединений ртути на организм проявляется в нарушении нормального функционального состояния нервной ткани, вызванное чаще всего необратимым повреждением либо гибелью нервных клеток. Металлическая ртуть является неполярным веществом, обладающим активной жирорастворимостью, благодаря которой, токсикант способен быстро проникать в нервную ткань. Ответом различных систем организма на воздействие нейротоксичного вещества, в том числе металлической ртути, могут являться защитные реакции нервной системы, которые изменяются в зависимости от вида и размера пораженных клеток, от состояния нейротрансмиттерных систем, участвующих в процессах саногенеза, целостности клеточных мембран и внутриклеточных структур [132,156,395,397].

Наиболее уязвимыми для соединений металлической ртути являются нейроны (функционально основные клетки нервной системы), обладающие чрезвычайно высокой активностью метаболизма. Далее, по убывающей, следуют олигодендроциты, астроциты, микроглия и клетки эндотелия капилляров [114].

Следует отметить, что наиболее часто встречающееся повреждение структуры клеточных мембран при воздействии паров ртути, в том числе металлической, нарушает электровозбудимость последних, что является препятствием для проведения импульсов. Ионы ртути приводят к изменению состояния белковых структур мембран, влияют на содержание в них жидкости, и на способность мембран к транспортировке соединений, необходимых для нормального функционирования клетки, вследствие чего происходит набухание нейронов и астроцитов, формируются повреждения в легко уязвимых клетках, выстилающих капилляры. Разрыв нейротрансмиттерных путей приводит к блокированию постсинаптических рецепторов и может провоцировать ложные нейротрансмиттерные эффекты, нарушать синтез, способность к накоплению, высвобождению, поглощению или реализации ферментной инактивации естественных нейротрансмитттеров [58,272,341,406].

Исходя из вышесказанного, наблюдаемые клинические проявления при водействии соединений ртути определяются физическими характеристиками самого нейротоксичного вещества, его дозой, характером «мишеней» - структур нервной ткани, которые избирательно подвергаются воздействию токсиканта. [114,423]. Важную роль играет способность организма к метаболизму и выводу токсического вещества, а также способность поврежденных структур и нарушенных процессов к самовосстановлению [287,446].

Для электрофизиологических исследований нервной системы при интоксикациях большое значение имеет применение особо чувствительных и специфичных методик. Так, при оценке состояния чувствительных аксонов нервной системы информативным является исследование вызванных

потенциалов мозга различной модальности: слуховых, зрительных и соматосенсорных. Методика регистрации вызванных потенциалов мозга (ВП) является определением биоэлектрической активности в ответ на внешнее воздействие - стимуляцию слуховых, зрительных, соматосенсорных отделов головного мозга. Получаемые ответы отражают прохождение нервного импульса по соответствующим проводящим структурам. В основе определения ВП лежит тот факт, что при любой стимуляции органов чувств, нервная система дает реакцию, которую можно зарегистрировать при использовании специальной аппаратуры [41,51].

Вызванные потенциалы мозга различаются по модальности. Выделяются ВП на зрительную стимуляцию (вспышка света, шахматный паттерн), на слуховые стимулы, на раздражение чувствительных аксонов нервных окончаний (регистрация соматосенсорных вызванных потенциалов). Благодаря современным нейрофизиологическим исследованиям установлено, что при регистрации соматосенсорных вызванных потенциалов (ССВП) определяется характер проведения афферентной волны возбуждения по путям общей чувствительности, которые проходят преимущественно в задних столбах спинного мозга, через структуры стволовых, подкорковых отделов мозга и далее – в кору [191]. В норме ССВП регистрируются на всем протяжении восходящих афферентных путей – от места раздражения до корковых отделов головного мозга [100].

Данные, получаемые при регистрации соматосенсорных вызванных потенциалов, дают возможность клиницистам оценивать состояние восходящих проводящих структур спинного мозга и различных отделов головного мозга, в том числе соматосенсорной зоны коры. Благодаря относительной простоте и безболезненности методики, а также ценности получаемых результатов для динамического изучения состояния проводящих структур нервной системы, данные, получаемые при регистрации ССВП, являются эффективными для уточнения нозологической формы заболевания, проведения дифференциальной диагностики, выявления субклинических форм

поражения. Результаты методики используются для оценки состояния сенсорных проводящих структур, оценки сохранности функций спинного и головного мозга, для анализа динамики состояния пациентов. Опираясь на результаты исследования, можно оценивать степень прогрессирования заболевания, степень восстановления нарушенных функций, осуществлять контроль лечебных воздействий - медикаментозных, хирургических и др. [47,87,229,313].

Анализ доступной литературы показал, что достоточно редко встречаются результаты применения регистрации соматосенсорных вызванных потенциалов в клинике профессиональных заболеваний. Параметры основных пиков вызванных потенциалов позволяют выявлять субклиническое замедление проведения импульса, которое указывает на поражение той или иной проводящей структуры ЦНС, что особенно актуально для диагностики донозологических состояний, особенно при проведении плановых периодических медицинских осмотров работающих, связанных с профессиональной вредностью. Диагностика ранних стадий нарушений и начальных признаков развития профзаболеваний позволяет значительно экономить время и средства, необходимые для лечения и реабилитации, помогает в более рациональном трудоустройстве работников [28,55,144].

Характерными изменениями в отдаленном (постконтактном) периоде профессиональной ртутной интоксикации являются нарушения в центральных структурах нервной системы. К основным проявлениям заболевания относятся патологические изменения на периферическом уровне нервной системы, проявляющиеся клинически манифестной или латентной дистальной полиневропатией конечностей [102].

Периферические нервы не имеют мощной костной защиты и гисто-гематического барьера как центральная нервная система. Их уязвимость усугубляется большой протяженностью и выраженной чувствительностью к экзогенным и эндогенным факторам различной природы. Исходя из

вышесказанного, закономерным является повреждение периферической нервной системы при воздействии токсико-химических факторов [190,234].

Для картины токсической невропатии, в том числе ртутной, характерна вторичная сегментарная демиелинизация, сопровождающаяся распадом миелина, что ведет к снижению скорости проведения импульса по нервному стволу. При поражениях двигательных и чувствительных аксонов пациенты жалуются на непостоянные ощущения покалывания и онемения, которые усиливаются по мере прогрессирования заболевания, отмечается снижение и извращение чувствительности, слабость и атрофия мышц [155,169]. Характерно, что мышечная слабость чаще всего более выражена в дистальных отделах верхних и нижних конечностей. По мере прогрессирования патологического процесса наблюдается ухудшение походки, пациенту становится трудно с силой сжимать какие-либо предметы в руке. Хотя при данной патологии более затронутыми оказываются дистальные отделы рук и ног, но при выраженном поражении слабость и атрофии могут распространяться и на проксимальные мышцы.

Для подтверждения нарушений функционального состояния периферических нервов, для определения типа и тяжести невропатии, активно используется электронейромиографическое исследование. Существуют разнообразные методы клинической электромиографии, но особенно широко применяется стимуляционная электронейромиография (ЭНМГ), в основе которой лежит использование электрической стимуляции нерва с дальнейшей регистрацией и анализом вызванных потенциалов, регистрируемых с иннервируемой мышцы (мышечный ответ), либо непосредственно с нервного ствола (сенсорный ответ). При стимуляции нерва в двух точках, находящихся на некотором расстоянии друг от друга, определяется время, в течение которого вызванный электрической стимуляцией импульс может пройти это расстояние, а затем вычисляется скорость проведения импульса (СПИ) на исследуемом участке нервного ствола. Описанный метод можно применять практически для любого доступного для исследования аксона. В клинической

практике с помощью электронейромиографии чаще всего тестируют срединный, локтевой и лучевой нервы на верхних конечностях и большеберцовый и малоберцовый – на нижних. Стимуляция нервов конечностей производится в 3 – 4 точках от дистального до проксимального отдела нервного ствола, что позволяет определять СПИ по 2 – 3 сегментам исследуемого нерва [39,164,165,190,193,195].

Основными электронейромиографическими признаками токсической полиневропатии являются снижение скорости проведения и амплитуды потенциала действия моторных и сенсорных аксонов периферических нервов, что, как правило, является следствием развития процессов демиелинизации. Характерным является возрастание латентного периода [170,204].

При электрофизиологическом исследовании пациентов с токсическими невропатиями, в том числе вызванными воздействием ртути, необходимым является определение скоростей проведения по двигательным и чувствительным нервам верхних и нижних конечностей. Особое внимание следует уделить параметрам проведения по сенсорным волокнам икроножного нерва (n.suralis). Сравнительное исследование проведения по дистальным и проксимальным участкам нерва помогает в диагностике дистальной токсической невропатии, а также в определении места блока проведения импульса при демиелинизирующих процессах [74,114,234,242,391].

1.2 Патофизиологические механизмы нарушений нервной системы при нейроинтоксикациях

Анализ материалов клинико-физиологических и биохимических исследований показал, что в основе торпидного течения, а также в отдаленном периоде хронических нейроинтоксикаций, лежат дистрофические изменения в различных отделах нервной системы [76,102]. Наиболее часто нарушения выявляются в стволово-гипоталамических, стволово-спинальных или экстрапирамидных структурах и связаны с непосредственным повреждением токсическими веществами нервных клеток центральной нервной системы,

церебральных сосудов. В ряде случаев изменения формируются в связи с развитием аутоиммунного процесса, который проявляется образованием противомозговых комплементсвязывающих антител [76].

Одной из основных задач профпатологии является усовершенствование способов ранней диагностики и методов терапии данной категории заболеваний. Решение задачи позволит глубже изучить вопросы патогенеза профессиональных токсических поражений, в том числе характер и выраженность измнеений в состоянии нервной системы, выявить роль различных биохимических факторов в формировании клинических проявлений нейроинтоксикаций.

Изменения центральной гемодинамики

Уникальным органом, управляющим центром всех возможностей человеческого организма, является человеческий мозг. Работа нейронов мозга требует значительных затрат энергии, восполнение которой обеспечивает система кровообращения. Особенности строения и наличие анастомозов артерий мозга, образующих замкнутый виллизиев круг, формируют интенсивность метаболических процессов и уникальное кровообращение «командного пункта» [34,88,140,152,161,245,435].

При нарушении кровообращения (например, при атеросклеротическом поражении сосудов) образуется диспропорция между потребностью и доставкой объема крови к мозгу. Даже незначительное изменение артериального давления способно привести к развитию ишемии участка мозга, в котором кровообращение обеспечивается пораженным сосудом, и, далее, к гибели нейронов. Исследования показали, что нарушение церебрального кровообращения сопровождается физико-химическими изменениями нервной ткани. Формирование данных патологических нарушений происходит при существенном участии нарушений тканевого обмена, например, гипоксии, нарушении адекватного протекания ферментных процессов, к которым мозговая ткань является крайне чувствительной. В настоящее время имеются

данные, подтверждающие факт, что в основе механизма отравления некоторыми ядами лежит блокирующие влияние токсикантов на сульфгидрильные группы, которое и приводит в дальнейшем к ингибированию работы ферментов [182,376,431].

Например, развитие клинических проявлений дисциркуляторной энцефалопатии наступает в результате дефицита кровоснабжения мозга при гипертонической болезни, атеросклеротическом поражении кровеносных сосудов, нарушений реологических свойств крови, вследствие черепно–мозговых травм, интоксикации, дисметаболических нарушениях (при сахарном диабете). Наблюдаемые при перечисленных патологических состояниях метаболические, а далее, и деструктивные изменения нейронов, связаны с недостаточностью мозгового кровообращения.

Согласно мнению П. Е. Снесарева (1960), изменение тонуса сосудов головного мозга, преимущественно в сторону гипотензии, является одной из основных причин, лежащих в основе развития токсической энцефалопатии [48,209,299,332,428].

Установленный факт обусловливает гипоксию мозговой ткани, которая в дальнейшем приводит к ишемии или гиперемии мозга с гипо- или аноксией. Перечисленные патологические процессы обусловливают развитие функциональных, а затем и структурных изменений нервной ткани. Взаимосвязь процессов регуляции артериального и венозного кровообращения напрямую связана с клиническими симптомами заболевания, что особенно ярко проявляется в условиях патологии, которая может быть обусловлена, как недостаточным притоком артериальной крови к мозгу, так и затруднением оттока венозной крови. Снижение артериального и венозного тонуса у пациентов с токсическими энцефалопатиями обусловлены, в первую очередь, нарушениями церебральной гемодинамики (согласно данным реоэнцефалографии, исследованиям объемной скорости мозгового кровотока и реоплетизмографии). У пациентов отмечается снижение интенсивности пульсового кровенаполнения в бассейне наружной и внутренней сонной

артерий и, особенно в бассейне вертебрально-базиллярной системы, с вовлечением в процесс гипоталамо-стволовых отделов мозга [76].

Перечисленные изменения в меньшей степени выражены у пациентов с экстрапирамидными нарушениями. Проба с нитроглицерином выявляет значительные изменения тонуса стенки артерий и вен головного мозга. Проба Тренделенбурга указывает на гипореактивность и недостаточность вазомоторных компенсаторных механизмов. Наиболее выражены патологические процессы у пациентов с гипоталамо-стволовой локализацией токсического поражения [60,71,76,101,265,349].

При допплерографических исследованиях различных типов энцефалопатий (сосудистая, метаболическая) исследователями выявляются нарушения параметров регуляции мозгового кровотока, таких как коэффициенты реакции на гипо- и гиперкапническую нагрузку, что приводит к изменению индекса вазомоторной реактивности, являющегося общим интегральным показателем, характеризующим церебральную гемодинамику [67,187].

Наблюдения показывают стойкость нарушений мозгового кровообращения у пациентов с выраженными формами энцефалопатии при гипоталамо-стволовой локализации процесса.

Изменения периферической гемодинамики

Кровообращение, осуществляемое в сосудах органов и тканей, является периферическим (регионарным). К нему относится и кровообращение в сосудах микроциркуляторного русла, включающее в себя артериолы, прекапилляры, капилляры, посткапилляры, венулы, артериоловенулярные шунты. При нормальной работе систем микроциркуляции обеспечивается оптимальный кровоток в капиллярах, и, следовательно, осуществляется нормальный транскапиллярный обмен между кровью и тканями. Транскапиллярный обмен, в свою очередь, может способствовать адекватному

питанию и газообмену клеток организма, как в условиях покоя, так и при интенсивных физических нагрузках [11,108,229,230].

При нарушениях периферического кровообращения, включая расстройства микроциркуляции, могут формироваться следующие патологические изменения: нарушение кровонаполнения, которое включает в себя артериальное полнокровие и малокровие, венозное полнокровие; нарушение реологических свойств крови, заключающееся в формировании тромбоза, эмболии, стазов, диссеминированном внутрисосудистом свёртывании (ДВС-синдром); нарушение проницаемости стенок сосудов, такое как кровотечения, кровоизлияния, плазморрагия.

Необходимый уровень метаболизма в органах и тканях, в соответствии с их потребностями и потребностями организма в целом, поддерживает микроциркуляторное кровообращение. Микроциркуляторное сосудистое русло включает в себя микроциркуляторное кровеносное и микроциркуляторное лимфоносное русло. Кровеносное русло, состоящее из артерий, капиллярных сосудов, венул и артерио-венулярных анастомозов, осуществляет обеспечение тканей и клеток питательными веществами и кислородом, а также удаляет углекислоту и шлаки, поддерживает оптимальный уровень давления в периферических сосудах [282]. При развитии интоксикации формируются нарушения в различных звеньях микроциркуляторного русла, в первую очередь, в кровеносном [79,131].

Изменения происходят также в системе клеточного гуморального транспорта. Они заключаются в ограничении доставки в межклеточный матрикс, а затем в клетку, необходимых питательных веществ, лекарств и кислорода, а также в затруднении процессов выведения продуктов жизнедеятельности клеток и тканей [9,267]. В случае хронической интоксикации происходит формирование токсических ангиопатий, которые приводят к нарушению гемодинамики в сосудах микроциркуляторного звена, что приводит к снижению перфузии. В результате формирующихся изменений нарушается жидкостный обмен, процессы гемодинамики в артериальных

сосудах, характеризующихся компенсаторным повышением средней скорости кровотока [62,69,428].

При никелевой интоксикации выявлялось снижение средней скорости кровотока во всех точках локации, за счет снижения систолической и диастолической скоростей. Отмечается повышение упруго-эластических свойств сосудистой стенки (плотности) и снижение градиента давления в сосудах микроциркуляторного русла. Повышается реографический индекс, этот показатель характеризует нарастание регионарного периферического сосудистого сопротивления [14].

По нашему мнению, необходимо рассматривать в совокупности периферические гемодинамические нарушения и развитие патологии периферических нервов у работающих в контакте с нейротоксикантами, у пациентов с профессиональной нейроинтоксикацией, в том числе, в постконтактном периоде [94].

Изменения состояния капиллярной проницаемости лежат в основе взаимоотношений периферических сосудов с периферическими нервами. Проводились работы по анализу зависимости проницаемости кровеносных капилляров с наличием и выраженностью дистальной полиневропатии у пациентов с атеросклерозом, сахарным диабетом [52,316,382].

При дистальной полиневропатии уровень проницаемости сосудов у пациентов достоверно ниже, чем при ее отсутствии. При более выраженной дистальной полиневропатии выявляется и более низкий уровень капиллярной проницаемости. Развитию дистальной полиневропатии, сопровождающейся снижением уровня суммарной проницаемости, способствуют различные факторы, такие как наличие микроангиопатий, артериопатий конечностей, артериальной гипертонии, увеличение длительности течения диабета и возраста пациентов [2].

По данным литературы, установлено, что на ранних этапах развития капилляропатии, в частности, при декомпенсации диабета, развивается повышенная капиллярная проницаемость в направлении кровь -

периферический нерв. Данный факт, вероятно, должен лежать в основе формирования отека периферического нерва со значительным повышением количества белка в межтканевой жидкости. В дальнейшем происходит снижение разницы коллоидно-осмотического давления. Перечисленные патологические изменения могут замедлять обменные процессы, уменьшая поступление в нерв энергетического и пластического материала (включая и кислород, что усиливает гипоксию) и нарушая отток от нерва токсических продуктов обмена. В дальнейшем, на последующих этапах развития диабетического поражения в результате утолщения базальной мембраны и пролиферации эндотелия, снижается проницаемость интраневральных сосудов. Значительно уменьшается местный кровоток за счет поражения мелких артерий, артериол и капилляров, а также поражения крупных артерий, от которых отходят интраневральные сосуды. Все вышеперечисленное приводит к усугублению метаболических нарушений в периферических нервах, в основном, за счет снижения суммарной проницаемости. Также поражению нерва способствует деструкция капилляров, развивающаяся при развитии микроангиопатии на II и III стадиях патологического процесса [5,201,346].

Решающая роль сосудистого фактора лежит в основе недостаточности обеспечения функции нерва запасами энергетического субстрата, который поступает с аксотоком, а также основной части энергетического материала, попадающего в нерв из интраневральных сосудов. Таким образом, патология интраневральных сосудов, обусловливающая снижение кровотока в нерве и нарушение капиллярной проницаемости, является одной из причин поражения периферических нервов [199,345,420].

Сопоставление данных реовазографии голеней пациентов с наличием полиневропатии конечностей различного генеза, с клиническими показателями состояния нервов нижних конечностей и с результатами исследования скорости проведения возбуждения по большеберцовым нервам, выявило, что при значительном снижении кровенаполнения сосудов голени наблюдалась резко выраженная дистальная полиневропатия. Уменьшение величины

кровенаполнения сосудов голени сопровождалось достоверным замедлением скорости проведения возбуждения по большеберцовому нерву и понижением возбудимости нерва к электрическим импульсам [2].

Таким образом, можно считать установленным тот факт, что умеренно и, особенно, резко сниженное кровенаполнение сосудов конечностей, способствует развитию дистальной полиневропатии. При этом ишемический фактор в наибольшей степени лежит в основе разрушения леммоцитов и миелиновой оболочки, что и приводит к замедлению скорости проведения возбуждения. Однако в доступной литературе не найдено сведений о влиянии патологических изменений в состоянии тонуса сосудов на развитие демиелинизрующих нарушений, не изучены причины развития вазоконстрикции периферических сосудов при ртутной интоксикации.

Оценка иммунореактивности при воздействии токсических веществ

В литературе встречаются единичные работы, посвященные роли антител к белкам нервной ткани при формировании токсических поражений нервной системы [19,20,147,167,193,331].

Однако изменения иммунологических показателей, в первую очередь, выявляются при нарушениях функционального состояния не только нервной системы, но и любой другой структуры организма [68,193,315,412].

Для нормального функционирования клеток центральной нервной системы важным является постоянство внутренней среды, которое обеспечивается особым морфо-функциональным образованием - гематоэнцефалическим барьером (ГЭБ), который предотвращая проникновение в кровь белков-антигенов, специфичных для нервной ткани, обеспечивает защиту мозга от токсинов и продуктов метоболизма. Типовым процессом в ЦНС на определенной стадии заболевания является повреждение и нарушение работы гематоэнцефалического барьера. Дальнейшее развитие патологического процесса в центральной нервной системе приводит к выявлению, с помощью клинико-иммунологических исследований, антител к мозгоспецифическим

белкам, регуляторным нейропептидам и тканевым структурам мозга [188,203,210, 306, 356].

Исходя из вышесказанного, отмечается все возрастающий интерес к роли нейроспецифических белков, как сывороточных маркеров патологических процессов и травм центральной и периферической нервной системы. Данные исследования актуальны в связи с тем, что клиническое и инструментальное обследование не всегда дают возможность достоверно верифицировать наличие дегенеративных измнений в нервных клетках и тканях нервной системы, что может существенно затруднять адекватную оценку состояния пациента. За последние годы получено большое количество научных данных о нейроспецифических белках, способах и методах их выделения, идентификации, а также биохимических и иммуно-химических свойствах [37,193,264,447].

Анализ литературы показал большую практическую значимость определения содержания нейроспецифических белков при прижизненном иммунохимическом анализе в биологических жидкостях центральной и периферической нервной системах. Изучение нейроспецифических белков (НСБ) является необходимым для оценки степени выраженности различных заболеваний и характера патологических процессов [103,263,336].

Анализ нейроспецифичных белков и соответствующих антител к ним позволяет адекватно отражать характер и степень повреждения нейронов, астроцитов и олигодендроглиоцитов. Дополнительным критерием степени выраженности патологического процесса в нервной системе и прогноза течения заболевания, является количественный динамический анализ антител к НСБ в сыворотке крови пациентов [80,250,322].

К наиболее изученным и информативным нейроспецифическим белкам относятся антигены группы S-100, антигены, ассоциированные с миелином (MAG), с ДНК, а также общий белок миелина. Одним из наиболее важных аспектов прикладной нейроиммунологии на сегодняшний день является

изучение участия мозгоспецифических белков в развитии иммунопатологических реакций.

В последние годы в качестве маркеров патологических изменений, протекающих в ЦНС, используются нейроспецифические пептиды, одним из которых является белок S-100, наиболее специфичный к мозговой ткани. Белки S-100 синтезируются глиальными клетками, а затем транспортируются далее, в клеточные структуры нервной системы [54,193,330].

Большинство белков S-100 (до 85-90% от общего содержания в нервной ткани) сосредоточены в астроцитах, 10-15% - в нейронах, минимальное количество определяется в олигодендроцитах. В клетке они локализуются преимущественно в цитоплазме, в синаптической мембране и хроматине [15,177,371].

В результате ряда проведенных исследований, белки S-100 сегодня рассматриваются как один из узловых молекулярных компонентов внутриклеточных систем, которые обеспечивают гомеостаз клеток мозга путем сопряжения и интеграции разноплановых метаболических процессов. Увеличение концентраций S-100 в плазме и спинномозговой жидкости свидетельствует о повреждении головного мозга. Определение и контроль уровня S-100 позволяют на ранних этапах, когда еще возможно наиболее успешное лечение, выявлять и подтверждать наличие и характер повреждений мозга. [148]. В последние годы в иммунологических исследованиях выявлена роль и степень участия ряда мозгоспецифических белков в протекании механизмов формирования сенсибилизации организма у пациентов с некоторыми психическими заболеваниями. Отмечается возникновение сенсибилизации к мозгоспецифическим белкам S-100 у пациентов с шизофренией, выявлено диагностическое значение белка S-100 у новорождённых из группы риска по формированию перинатального поражения ЦНС [38,171,407].

Показана роль мозгоспецифических белков как маркеров энцефалопатии при тяжелой сочетанной травме, в механизмах развития ишемического повреждения головного мозга [103,162,308].

Однако, на сегодняшний день недостаточно сведений, касающихся иммунных механизмов, лежащих в основе развития токсического поражения центральной и периферической нервной системы, в частности, в прогрессировании энцефалопатии. Имеются немногочисленные работы, в которых показана роль антител в формировании токсических поражений нервной системы [25,70,128,253,278].

Последствия профессиональных интоксикаций, особенно частота встречаемости церебральных нарушений, диктуют необходимость поиска новых подходов к возможно ранней диагностике и лечению данной патологии. Своевременное назначение терапевтических и реабилитационных мероприятий при профессиональных интоксикациях, в том числе, в их постконтактном периоде, во многом определяет течение и исход данной патологии. Учитывая вышесказанное, актуальной является проблема доклинического выявления поражений центральных структур у лиц, контактировавших в своей профессиональной деятельности с парами металлической ртути, а также поиск новых критериев для адекватной диагностики профессиональных нейроинтоксикаций.

Иммунный ответ сопровождает любое повреждение нервной системы, первичным местом реализации которого всегда оказывается миелин. Маркерами нарушения структуры миелина являются антитела к общему белку миелина (ОБМ), одному из главных структурных, нейроспецифических белковых компонентов миелина. Белок входит в состав периферических нервных волокон и белого вещества головного и спинного мозга и составляет около 30% общего содержания протеинов в миелине. Считается, что нарушение метаболизма ОБМ лежит в основе развития демиелинизирующего процесса. Рост антител к общему белку миелина тесно коррелирует с процессами

патологических изменений в нервных волокнах, в т.ч. при демиелинизирующих процессах [86,97].

Оценка содержания ОБМ, как маркера деструкции миелина, позволила открыть новое направление в нейробиологии, посвященное исследованию значимости этого антигена в диагностике различных демиелинизирующих заболеваний [151,259,294,309,314].

Доказано, что уровень общего белка миелина повышается в сыворотке крови сразу же после инсульта, что может отражать степень деструкции интактных миелиновых оболочек у пациентов.

Отмечается значительное увеличение концентрации ОБМ при различных видах глиальных опухолей, а также в остром периоде после перенесенной черепно-мозговой травмы [99]. Повышение концентраций S-100 и антител к общему белку миелина выявляется на поздних стадиях развития глаукомы. Данный факт является показателем общего процесса нейродегенерации в ЦНС, сопряженного с дегенерацией ганглиозных клеток и зрительных нервных волокон. Ряд исследований подтвердил роль аутоиммунных нарушений в патогенезе сахарного диабета 1 типа, сопровождаемого повышением титра антител к ОБМ в сыворотке крови [87,277].

Миелин-ассоциированный гликопротеин принадлежит к молекулам клеточной адгезии. Белок экспрессируется на олигодендроглиоцитах и шванновских клетках и является медиатором взаимодействий олигодендроглиоцитов между собой и с нейронами. При демиелинизации аксонов он обнаруживается на внешних и прилежащих поверхностях клеток, формирующих миелин [26]. Более чем 50% пациентов с периферической невропатией и IgM-моноклональной гаммапатией имеют моноклональные IgM-антитела, которые связываются с MAG. Определение анти-MAG антител является принципиальным для дифференциации IgM-ассоциированной невропатии с другими встречающимися полиневропатиями, в частности, с хронической воспалительной демиелинизирующей невропатией. Перечисленные нарушения медленно прогрессируют и проявляются при

морфологическом и электрофизиологическом исследованиях преимущественно как демиелинизирующая невропатия. Характерным для этих заболеваний является повышение концентрации белка в цереброспинальной жидкости, поэтому этот показатель можно использовать как критерий эффективности проведенной иммуносупрессивной терапии [224].

Установлено, что в 90% случаев повышенное содержание антител к нативной ДНК (нДНК) выявляется у пациентов с дифтерийной инфекцией, с системной красной волчанкой [317,373,374].

Аутоантитела являются не только диагностическими маркерами, изучая динамику изменения их концентрации можно определять степень активности и прогноз течения заболевания. Важное значение имеет содержание уровня аутоантител в сторону повышения либо снижения их титров. Клинический опыт показывает, что имеют лучший прогноз течения те случаи системной красной волчанки, при которых определяются антитела к нативной ДНК. Отсутствие антител может объясняться, например, тем, что они откладываются в почках, приводя к развитию люпус-нефрита. Обнаружение в сыворотке крови аутоантител часто имеет решающее диагностическое значение для подтверждения того или иного заболевания, оно может быть тесно связано с активностью болезни, предшествовать клиническим проявлениям, а также определять прогноз течения патологического состояния [96,240].

Таким образом, мозгоспецифические белки играют важную роль в процессах, протекающих в нервной ткани, таких как генерация и проведение нервного импульса, взаимодействие клеток между собой, контроль проницаемости ионных каналов, регуляция рецепторного связывания.

Все вышеперечисленные данные позволяют утверждать, что антитела к мозгоспецифическим белкам могут служить уникальными маркерами аутоиммунного процесса демиелинизации аксонов как центральной, так и периферической нервной системы. Выявляемый уровень антител может являться надежным дифференциально-диагностическим критерием и чувствительным индикатором выраженности патологического процесса [193].

Особенности изменения содержания нейромедиаторов при интоксикациях

Отличительной особенностью профессиональных хронических нейроинтоксикаций, в том числе ртутной, является отсутствие полного восстановления здоровья в отдаленном периоде заболевания [40,45,254,255,362,384].

Основную роль в формировании и сохранении перечисленных изменений, формирующихся при действии токсиканта, играют нарушения в основных нейромедиаторных системах головного мозга. Согласно данным литературы, непосредственной причиной повышения уровня нейромедиаторов в ЦНС, в частности, дофамина при различных интоксикациях, может быть прямое возбуждение дофаминергических нейронов в вентральной области покрышки головного мозга [334]. Активация дофаминергических нейронов может происходить также через взаимодействие с ГАМК-ергическими ионотропными рецепторами [333].

Катехоламины (КА) синтезируются из аминокислоты тирозина. Нейромедиаторы этого класса обеспечивают нормальное функционирование симпатико-адреналовой системы. Например, описанный выше дофамин, освобождается в синапсах базальных ядер головного мозга, норадреналин — в окончаниях симпатических нервов и стволе мозга, мозговым веществом надпочечников секретируется адреналин [126, 179].

Дофамин является тормозным модулятором, который снижает эффект от действия возбуждающего медиатора ацетилхолина. Дофамин также как и норадреналин может вызывать повышение сопротивления периферических сосудов, однако, его действие менее выраженное, чем изменения, вызванные под влиянием норадреналина. Дофамин участвует в повышении систолического артериального давления в результате стимуляции α-адренорецепторов, под его действием увеличивается сила сердечных сокращений в результате стимуляции дофамином β-адренорецепторов.

Нейромедиатор может увеличивать частоту сердечных сокращений, однако это происходит в меньшей степени, чем под влиянием адреналина [98, 252].

Норадреналин, действуя через α1-адренорецепторы, вызывает накопление в клетке ионов Ca^{2+} и цАМФ - через β-адренорецепторы. В результате данных изменений активируется ретикулярная формация ствола головного мозга, что приводит к стимуляции памяти, возрастает целесообразность поведения, контролируются эмоции и активизируются процессы мышления. Под действием веществ, уменьшающих накопление катехоламинов в нервных клетках, резко снижается активность мозговой деятельности. Норадреналин выделяется, в основном, из симпатических нервных окончаний в синапс, а затем в кровь при вспышках гнева, ярости. Нейромедиатор участвует в процессах психологической мобилизации, в снижении депрессии, может уменьшать проявления подавленности, тоски, мрачной настроенности [251].

Третий катехоламин, адреналин, освобождается из мозгового вещества надпочечников при стрессе, страхе, депрессии. Дофамин является филогенетически древнейшим из известных биогенных аминов, к которым относится основная часть медиаторов. В организме человека и других млекопитающих дофаминергические нейроны расположены, в основном, в различных структурах мозга (они встречаются в области нигростриарной системы среднего мозга, в гипоталамических структурах), а также в нейронах сетчатки глаза. Установлено, что дофамин является медиатором интернейронов симпатических ганглиев [94].

Влияние дофамина на адренорецепторы реализуется благодаря его способности высвобождать норадреналин из клеточных пресинаптических мембран. Специфическое действие медиатора осуществляется через дофаминовые рецепторы и способствует уменьшению сопротивления почечных сосудов, возрастанию кровотока и активации процессов клубочковой фильтрации в почках.

Медиаторная функция другого амина - норадреналина осуществляется в структурах ЦНС и периферических нервных окончаниях. Группы норадренергических нейронов сконцентрированы в структурах среднего мозга, в области моста, выявляются в продолговатом и в промежуточном мозге. Как медиатор норадреналин воздействует на α-адренорецепторы, оказывает выраженное сосудосуживающее, прессорное и бронхолитический эффекты. Норадреналин может взаимодействовать с адренорецепторами сердца, обеспечивая увеличение сердечного выброса и, как следствие, возрастание потребности миокарда в кислороде.

Главная роль адреналина заключается в воздействии на процессы обмена веществ в организме. Адреналин оказывает смешанное действие, влияет одновременно на α- и b-адренорецепторы [6, 208].

Дофамин, норадреналин и адреналин не только обладают самостоятельной медиаторной функцией, общность их происхождения от биогенных аминов обуславливает взаимосвязанное действие на организм.

Предшественником другого медиатора, серотонина, является триптофан. Нервные клетки, содержащие серотонин, так называемые серотонинергические нейроны, расположены в коре головного мозга, в области гиппокампа и гипоталамуса, в структурах ствола мозга, в спинном мозге. Серотонин также содержится в других органах, тканях и клетках организма, в частности, он выявляется в тромбоцитах, в клетках кишечника, мозгового вещества надпочечников. В нервной системе серотонин, выделяясь из синаптических пузырьков под влиянием нервных импульсов, накапливается в цитоплазме нервных окончаний. Взаимодействуя со специфическими рецепторами, так называемыми серотонинергическими рецепторами, медиатор реализует свое влияние на организм [94].

Так, например, действие серотонина на периферическом уровне состоит в стимуляции сокращения гладкой мускулатуры (мышц матки, кишечника), в сужении кровеносных сосудов и бронхов. Серотонин является также одним из медиаторов воспаления [75].

В литературе имеются данные о влиянии катехоламинов на уровень кортикостероидов. Согласно исследованиям M. Jnaba et al., адреналин активирует гипофизарно-адреналовую систему, благодаря которой происходит стимуляция секреции аденокортикотропного гормона (АКТГ) у человека и животных [254]. Исследования Н.С. Сапронова в эксперименте показали, что при болевом воздействии у животных имеется корреляция между содержанием 11-ОКС в плазме крови и уровнем катехоламинов в гипоталамусе [202, 368, 414]. В литературе есть данные об ингибирующей роли катехоламинов в деятельности системы гипофиз - кора надпочечников. В работах W.F.Ganong, показано наличие корреляционных взаимосвязей между содержанием метаболитов катехоламинов в мозгу и концентрацией адренокортикотропного гормона и глюкокортикостероидов в плазме крови у собак и крыс. На сегодняшний день отсутствует единое мнение о путях стимулирования адреналином глюкокортикоидной функции коры надпочечников, что может объясняться разными методологическими подходами при изучении данной проблемы. Подавление активации глюкокортикоидной функции коры надпочечников должно расцениваться как физиологически целесообразная реакция, стабилизирующая гуморально-гормональный гомеостаз. Вопрос о путях воздействия адреналина на глюкокортикоидную функцию коры надпочечников сложен и к настоящему времени не имеет однозначного ответа, требуя дополнительных наблюдений.

В основе патогенеза хронической ртутной интоксикации лежит как непосредственное токсическое действие ртути и ее метаболитов на органы и ткани, так и опосредованное воздействие токсиканта на организм через нейроэндокринную систему. При хроническом воздействии ртути происходит дисбаланс в сторону повышения в крови и тканях уровня биогенных моноаминов (катехоламинов, триптамина, серотонина). В развитии патологического процесса важная роль принадлежит депрессии ферментативной инактивации катехоламинов и индоллалкиламинов, в частности, торможению активности катехол-О-метилтрансферазы и

моноаминооксидазы. При ртутной интоксикации реализация адренергического компонента повреждения, вследствие нарушения метаболизма биогенных моноаминов, особое значение среди которых имеет избыток катехоламинов, вносит существенный вклад в формирование ангиодистонических расстройств и артериальной гипертензии. Изменения в нейроэндокринной системе вносят существенный вклад в развитие патологических процессов при воздействии и других токсикантов. Например, в случае алкогольной интоксикации при увеличении концентрации этанола в крови отмечаются признаки, характеризующие повышение функции нейроэндокринной системы [31, 32, 50, 107, 117].

В случае алкогольной интоксикации происходит накапление дофамина вследствие изменения активности ферментов в биологических жидкостях и тканях (главным образом в структурах головного мозга). Именно этот процесс лежит в основе клинических признаков абстинентного синдрома - высокой тревожности, напряженности и возбуждения, подъема артериального давления, учащения пульса, нарушения сна и проявления других вегетативных расстройств. Таким образом, доказано, что физическая зависимость от наркотических препаратов формируется при изменениях нейрохимических функций мозга. При тяжелой или длительной алкогольной интоксикации наступает истощение резервных возможностей, что приводит к нарушению регуляции гомеостаза угрожающей жизнедеятельности организма и является одним из ведущих факторов в генезе наступления смерти. [17, 295].

В экспериментальных исследованиях показано, что у крыс острое отравление химическими соединениями вызывает увеличение концентрации дофамина в гипоталамусе и областях фронтальной зоны коры головного мозга, повышение содержания адреналина и норадреналина в тканях мозга. У животных повышается проницаемость гематоэнцефалического барьера, нарушается утилизация глюкозы, вследствие чего развивается глипергликемия и глюкозурия, может отмечаться повышение активности сывороточных аминотрансфераз, уровня молочной кислоты в крови. Характерным для

алкогольной интоксикации является усиление стероидогенеза в корковом слое надпочечников. В аналогичных экспериментах на кошках выявляется поражение подкорковых структур головного мозга [30, 184, 216, 243, 254].

В источниках литературы приведены данные по исследованию уровней катехоламинов, серотонина и гистамина в гомогенате ткани мозга беспородных крыс-самцов, которые подвергались хронической интоксикации винилхлоридом (средняя концентрация токсиканта составляла 1200 мг/м3). В ходе эксперимента выявлено, что воздействие винилхлорида способно вызывать нарушения в содержании нейромедиаторов в структурах головного мозга. В отдаленный постконтактный период у животных наблюдалось увеличение концентрации серотонина и снижение содержания адреналина по сравнению с интактными особями. В опытной группе животных отмечался динамический подъем уровня дофамина и норадреналина, причем эта тенденция имела более низкий темп в постконтактный период при сопоставлении со значениями, полученными в контрольной группе. У животных в эксперименте изменение концентрации адреналина и серотонина в отдаленном периоде интоксикации имело противоположную направленность по сравнению с крысами контрольной группы. [246, 272].

Изложенные результаты свидетельствуют о том, что при интоксикациях в тканях различных структур головного мозга происходит нарушение, как содержания отдельных нейромедиаторов, так и характера изменения их концентрации во времени. Данный факт может являться причиной, лежащей в основе выявляемых нарушений в ЦНС при интоксикациях, когда отмечается нарушение процессов возбуждения и торможения, изменение пластичности нейро-трасмиттерной передачи и когнитивных функций. Доказано, что у животных, подвергшихся хронической интоксикации, возрастает скорость протекания процессов старения в ЦНС. Об этом же свидетельствуют ранние возрастные изменения содержания норадреналина, дофамина и серотонина у лиц, подвергавшихся воздействию токсикантов на производстве [92,95,114,185,186].

Анализируя вышесказанное, можно сделать вывод, что, несмотря на имеющиеся обширные данные литературы по выявлению роли нейромедиаторов в развитии различных патологических состояний, в том числе вызванных действием токсикантов, в настоящее время требуется более детальное изучение значения влияния уровней биогенных моноаминов на функциональное состояние нервной и других систем организма, в частности, при профессиональной ртутной интоксикации. Указанные патогенетические механизмы требуют изучения с точки зрения выявления их значимости в механизмах развития патологического процесса при воздействии соединений ртути.

Содержание и роль продуктов перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты при интоксикациях

При различных патологических состояниях повреждения клеток органов и систем начинаются с механизмов, включающихся с уровня биологических мембран. В процесс затем последовательно вовлекаются структуры субклеточных органелл: митохондрий, эндотелиальной сети, лизосом и т.д. Липидный бислой является непроницаемым барьером для большинства ионов и полярных молекул, структурной основой («матриксом»), который обеспечивает нормальное функционирование мембранных белков: ферментов и кофакторов. Нарушение состояния липидного бислоя, его барьерных свойств и структуры, лежит в основе не только многих заболеваний, но и является причиной развития патологических изменений в клетках тканей и в организме в целом. В литературе имеется большое количество данных, свидетельствующих не только о важной, но и определяющей роли свободнорадикальных реакций в развитии канцерогенеза, атеросклероза, в патологии почек, деятельности сердечной мышцы и т.д. [239,328,329,409,425,441].

Активные формы кислорода, имея очень высокую реактивность, взаимодействуют с липидными компонентами мембраны клеток или органелл, вступают в реакции с полиненасыщенными жирными кислотами. В результате

этих процессов не только повреждается структурная или функциональная целостность клеточных мембран, но и генерируется целый ряд жирнокислотных радикалов, взаимодействующих впоследствии с другими липидами, белками и нуклеиновыми кислотами. В результате протекания перечисленных реакций, запускается каскад переноса электронов, приводящий к повреждению клеточных структур, начиная от повышенной проницаемости мембран до лизиса клеток.

Перекисное окисление липидов играет большую роль в нормальной жизнедеятельности клеток и в развитии патологических изменений. Перекиси липидов, которые образуются при нормальном функциональном состоянии организма, нельзя рассматривать только как клеточные шлаки. Продукты являются активными интермедиаторами клеточного метаболизма. В интактных тканях животных, в сыворотке крови и форменных элементах здорового человека обнаруживается низкий уровень эндогенных продуктов свободнорадикального окисления. Гидроперекиси мембранных фосфолипидов состоявляют большую часть продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ), являясь не только универсальным модификатором свойств биологических мембран, но и важным физиологическим регулятором структур и функций мембран. Перекисное окисление липидов - фактор, который устанавливает и поддерживает стационарное функционирование ферментов и рецепторов. С составом и физическим состоянием фосфолипидов биологических мембран, в том числе и мембран эритроцитов, тесно связана интенсивность свободно-радикальных процессов ПОЛ. Активация процессов свободнорадикального окисления липидов и накопления в структурах организма продуктов пероксидации напрямую связана с токсическим действием химических соединений, попадающих в организм тем или иным путем извне. При усилении процессов окисления липидов происходит изменение мембранных структур клетки, нарушение липидно-белковых взаимодействий и, как следствие, изменение свойств липидного слоя мембран. Как уже говорилось, активация процессов перекисного окисления липидов сопряжена с целым рядом

патологических состояний организма. На активность процессов могут влиять различные интоксикации как экзогенного, так и эндогенного характера [56,340]. Нарушение процессов ПОЛ приводит к серьезным отклонениям в структурной перестройке мембран, к нарушению клеточного метаболизма. Были выявлены разнонаправленные сдвиги состояния систем перекисного окисления липидов – антиоксидантной защиты у пациентов с метаболическим синдромом и при интоксикациях [112,260].

Выявленные закономерности отражали повышение уровня перекисей в сыворотки крови, снижение уровня общей антиоксидантной способности структур организма. Полученные данные позволили установить наличие эндогенной интоксикации у пациентов с метаболическим синдромом. Причем, в случае наличия сопутствующих хронических заболеваний ЖКТ, у обследованных пациентов были выявлены более выраженные изменения. При сахарном диабете была установлена корреляция между повышением уровеня сахара в крови и активацией процессов перекисного окисления липидов [57,396].

У пациентов, находящихся в стадии декомпенсации, наблюдалось накопление в крови первичных продуктов - гидроперекиси (ГП) и вторичных – малонового диальдегида (МДА). Накопление ГП наблюдалось в структурах эритроцитов. В качестве компенсаторных механизмов в условиях оксидативного стресса отмечалась активация системы антиоксидантной защиты (АОЗ), повышалась активность каталазы, расщепляющей перекись водорода, как источника аденофосфорной кислоты (АФК). Известно, что АФК способна разрушать оксид азота, являющегося представителем вазодилятирующих факторов.

В литературе есть данные об изменении процессов ПОЛ в эксперименте на лабораторных животных при интоксикации ртутью и полихлорированными бифенилами (ПХБ) [84,149,293]. При поступлении ПХБ в организме человека и животных происходят функциональные и структурные нарушения внутренних органов, в частности, за счет активации системы перекисного окисления

липидов, развития тканевой гипоксии, энергетического дефицита и нарушения мембранных структур клеток. Соединение способно не только оказывать воздействие на различные виды обмена, но и вызывать отдаленные эффекты этих изменений. Проведенный эксперимент доказал усиление процессов перекисного окисления липидов в тканях печени и костном мозге при подострой интоксикации крыс ПХБ, выявил угнетение активности антиоксидантных систем. Вероятно, накопление продуктов пероксидации в костном мозге крыс, которое наблюдалось при развитии интоксикации, оказывало негативное влияние на митоз клеток путем воздействия на ДНК клетки при ее окислительном повреждении [256,260]. Изменения в ДНК клеток способстовали развитию апаптоза, механизма, контролирующего их гибель.

Выявлены нарушения процессов ПОЛ у крыс в эксперименте при интоксикации ксенобиотиками [3,301]. Проведенные исследования состояния оксидантной и антиоксидантной систем клеточных мембран иммунокомпетентных органов и печени, позволили исследователям сделать вывод, что гепатотропные ксенобиотики приводят к усилению процессов перекисного окисления липидов, снижению активности ферментов антиоксидантной защиты в мембранах изучаемых органов. Запущенные интоксикацией процессы способствовали образованию высокотоксичных метаболитов, повреждающих биологические мембраны, повышали проницаемость мембран, что проводило к выходу ферментов из клеток и их органелл во внеклеточную жидкость. Учитывая вышесказанное, представляется актуальным дать оценку роли продуктов перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты в механизмах поражения центральных и периферических проводящих структур в динамике развития нейроинтоксикации от воздействия паров металлической ртути не производстве.

1.3 Методы немедикаментозной терапии пациентов при хронической ртутной интоксикации

Применение метода биологической обратной связи для коррекции функционального и психоэмоционального состояния пациентов с хронической ртутной интоксикацией

Актуальность вопроса реабилитации пациентов в отдаленном периоде интоксикаций сохраняется на протяжении многих лет. Не только Л.Н.Грацианская и Г.Э.Розенцвит, но и ряд других авторов, подчеркивали отсутствие обратного развития и даже прогрессирование патологического процесса при различных формах нейроинтоксикаций, в том числе, соединениями ртути [43,44,198].

В настоящее время в области восстановительной медицины широко используется психорелаксационная терапия с использованием метода биологической обратной связи. Авторами многих работ показано, что у пациентов после прохождений курса БОС-тренинга происходит уменьшение выраженности психических изменений, снижение уровня тревоги, депрессии [336,358,382,440].

Однако возможности применения БОС-тренинга слабо изучены для пациентов в отдаленном периоде ХРИ.

Актуальность исследования обусловлена наличием в картине заболеваний профессионального генеза от воздействия химического фактора выраженных психопатологических симптомов, болевого синдрома. На основании имеющихся данных литературы, возможно предположить повышение эффективности медикаментозного лечения с применением БОС-тренинга пациентов с профинтоксикациями. Применение технологии адаптивного биоуправления позволяет осуществлять направленную психофизиологическую коррекцию функционального состояния организма за счет управляемой функции. При проведении БОС-тренинга используются те же подходы и

принципы, что и при когнитивной терапии, вооружающей человека набором определенных навыков и позволяющей бороться с депрессией, патологической тревогой, паническими атаками и др. [81,158,325,357,392].

Применение метода БОС в терапии пациентов с ХРИ обусловлено прогредиентным течением заболевания с формированием энцефалопатий и развитием выраженных форм психоорганического синдрома, сопровождающегося значительными эмоционально-личностными нарушениями, и свидетельствующего о психосоциальной дезадаптации [134, 213,228,442]. До настоящего времени лечение пациентов с ХРИ, в основном, проводится с использованием медикаментозных и физиотерапевтических методов, при которых у трети пролеченных отмечается отрицательная динамика в течение заболевания [377,438].

При включении в стандартную программу восстановительного лечения БОС-тренинга, возможно объективно сокращать сроки выздоровления более, чем в два раза, а также значительно снижать число повторных обращений за медицинской помощью, что говорит не только о целесообразности, но и экономической обоснованности широкого внедрения метода [361,404,408].
Неинвазивность, нетоксичность, надежность и эффективность метода БОС-тренинга делают эту технологию одной из перспективных методик терапии при лечении многих хронических заболеваний в различных областях медицины, в восстановительной и превентивной медицине [81].

Применение транскраниальной магнитной стимуляции

Одним их нефармакологических методов лечения, к которым на протяжении многих лет интерес остается неизменным, является метод импульсной магнитной стимуляции. Метод магнитной стимуляции (МС) отличается простотой в применении и отсутствием зафиксированных значимых побочных эффектов. В основе действия лежит стимуляция нервной ткани либо мышечной ткани переменным магнитным полем, которое и воздействует на различные структуры организма человека. Большая чувствительность

организма к импульсному магнитному полю, по сравнению с постоянным и переменным магнитными полями, определяет значительную терапевтическую эффективность процедуры [287]. Лечебное воздействие магнитной стимуляции, в том числе импульсной и транскраниальной, достигается путем увеличения локального кровотока, за счет увеличения числа активно функционирующих капилляров на единицу объема ткани, улучшается микроциркуляция, происходит изменение заряда клеток, возрастает проницаемость клеточных мембран. После проведенных процедур у пациентов отмечается стимуляция процессов репаративной регенерации тканей и их метаболизма, уменьшение вязкости крови, активизируется противовоспалительное и анальгезирующее действие, снижаются антидепрессивный и анксиолитический эффекты [220]. При транскраниальной магнитной стимуляции в горизонтально ориентированных аксонах интернейронов различных зон головного мозга наводится электрическое поле. Ток ионов, вызываемый электрическим полем, ведет к активации или, наоборот, к торможению активности нервных клеток. Далее, от интернейронов возбуждение передается на корковый мотонейрон и по нисходящим структурам (чаще всего по пирамидному пути – по толстым миелинизированным быстропроводящим волокнам) достигает соответствующего эффектора. Известно, что даже единичное раздражение коры приводит к генерации повторяющихся нисходящих высокочастотных залпов в пирамидных клетках. При транскраниальной стимуляции, наряду с изменением биоэлектрической активности нейронов, в структурах мозга происходят и другие изменения, например, биохимические. [248]. Исследования показали, что глубина проникновения импульсного магнитного поля пропорциональна не только диаметру применяемого индуктора (койла), но также может изменяться в соответствии с характеристиками магнитной индукции используемого поля. Изменяя параметры и локализацию воздействия импульсным магнитным полем, можно получить как ингибирующий, так и возбуждающий эффекты.

Безболезненность процедуры является одним из достоинств применения

в терапии импульсного магнитного поля [174,223,367]. В настоящее время магнитная стимуляция находит всё большее использование в лечении различных патологий, в том числе, психических расстройств, в клинике неврологических заболеваний [16,257,348,352,370,395].

Исследователями получены положительные результаты по применению метода транскраниальной магнитной стимуляции для восстановления проводимости пирамидных путей при сосудистых заболеваниях головного мозга [353,400,429].

В работах Мамедова Т.Р. (2005) приведены данные, доказывающие высокую эффективность при лечении методом ТКМС, обострений хронических неврогенных пароксизмальных прозопалгий [146]. Имеются результаты, убедительно показывающие, что применение магнитной стимуляции вызывает локальное увеличение мозгового кровотока, оказывая тем самым положительное влияние на него [163,347,419].

Магнитное поле стабилизирует центральные показатели системной гемодинамики, такие как величина артериального давления и частота сердечных сокращений.

Исходя из вышеизложенного, возможно предположить положительное влияние транскраниальной магнитной стимуляции на течение энцефалопатии и когнитивных нарушений, являющихся ведущими клиническими проявлениями профессиональных нейроинтоксикаций, в том числе ртутной [198].

Актуальность исследования обуславливается еще и тем фактом, что до настоящего времени магнитная стимуляция практически не применяется в клинике профессиональных заболеваний, не разработаны показания и рекомендации для использования метода при профессиональной патологии.

1.4 Экспериментальные исследования на животных

Одним из направлений трансляционной медицины является моделирование на лабораторных животных различных патологических

состояний и процессов, характерных или в различной степени воспроизводящих таковые у человека. В этом случае с позиций доказательной медицины возрастает роль эксперимента, основанного на строго достоверных научных фактах, исключающих влияние систематических и случайных ошибок и позволяющего изучить патогенетическую структуру и механизмы формирования исследуемых процессов. Важной особенностью методологических подходов к экспериментальному моделированию является адекватность создаваемой модели патологии человека задачам исследований, допустимость переноса экспериментальных данных с модели на человека, в совокупности с информативностью и доступностью критериев и методов оценки патологического процесса в организме лабораторных животных. Корректный выбор критериев оценки патологического процесса позволяет, в конечном итоге, подтвердить правильность способа моделирования, в основе которого находится принцип подобия экспериментальной модели оригиналу [85,214,217].

Считается достаточно обоснованным при оценке токсических поражений ЦНС использование в качестве тест-объектов грызунов, в частности белых крыс. Молекулярная и клеточная биология нервных клеток крыс имеет высокую степень гомологии с высшими млекопитающими, в том числе и с человеком, а имбридинг мелких животных гарантирует относительную гомогенность особей [53,159].

Преимуществом грызунов являются невысокая себестоимость их содержания, что дает возможность проведения экспериментов на большом количестве животных. Этот факт значительно повышает воспроизводимость и статистическую значимость полученных в эксперименте результатов [232].

.

ГЛАВА 2 ОБЪЕКТЫ, МЕТОДЫ И ОБЪЕМ ИССЛЕДОВАНИЙ

2.1 Характеристика групп обследованных

В клинических условиях были обследованы группы пациентов, в которые вошли только лица мужского пола: 1 группу составили 53 человека – стажированных работников производства каустика методом ртутного электролиза, контактирующих в своей профессиональной деятельности с соединениями ртути. Средний возраст составил 51,2±4,4 лет, в ходе исследования были обследованы лица в возрастном диапазоне 42 – 59 лет, средний стаж – 18,1±5,6 лет.

Во 2 группе был обследован 51 человек с диагнозом хронической ртутной интоксикации в отдаленном периоде. Средний возраст - 54,07±1,12 лет, средний стаж контакта с ртутью – 15,62±0,81 лет. Результаты сравнивались с контрольной группой (КГ), в которую вошло 44 здоровых мужчины, не имевших контакта с токсическими веществами, средний возраст – 51,64±6,8 лет.

С целью выявления динамики изменения показателей у обследованных лиц, были проанализированы данные, полученные при тестировании периферических нервов и данных регистрации ССВП в связных выборках [189].

При обследовании стажированных работников, контактировавших с ртутью, были взяты 2 периода исследования – в 1 период пациенты работали в цехе ртутного электролиза в контакте с парами металлической ртути, на момент 2 периода пациенты были выведены из условий вредного производства и не контактировали с ртутью.

Обследование пациентов с ХРИ включало 3 периода исследования: 1 постконтактный период - 4,5±1,6 лет, 2 постконтактный период – 8,2±1,9 года, 3 постконтактный период – 12,3±1,4 года.

Воздействию металлической ртути работники предприятия подвергались при получении хлора и каустика методом ртутного электролиза. Исходя из технологического регламента, основным химическим веществом, способным загрязнять воздух рабочей зоны в данном производстве, является ртуть. В цехе ртутного электролиза, где работали обследованные лица, наиболее значительные концентрации ртути (от 0,08 до 0,20 мг/м^3), превышающие ПДК в 8-20 раз, регистрировались в период с 1987 по 1992 г.г. На момент обследования наибольшие уровни загрязнения воздуха рабочей зоны ртутью отмечались в залах электролизеров, где средние концентрации ее составляли от 0,025 до 0,046 мг/м^3, а максимальные достигали 0,05 мг/м^3, превышая ПДК в 2-5 раз. Пациенты в отдаленном периоде хронической ртутной интоксикации ранее работали в цехе по производству каустической соды и хлора также методом ртутного электролиза (2 группа). Обследованные контактировали с парами металлической ртути в концентрациях, превышающих в 5-10 раз ПДК в воздухе рабочей зоны. Время экспозиции ртутью у обследованных лиц составляло до 100% в течение рабочей смены [191].

Данные клинического обследования выявили у лиц 1 группы вегетативную дисфункцию в 50,9% случаев, наиболее частыми ее проявлениями были кардиоваскулярные и периферические вегетативные нарушения, реже встречались расстройства терморегуляции, гипервентиляционные нарушения. У 15% обследованных отмечался гиперкинетический синдром, проявляющийся мелкоразмашистым тремором конечностей (постурально-кинетический), нередко сопровождался нерезко выраженным интенционным компонентом и имел асимметричный характер. Астеническое расстройство было зарегистрировано в 62,2% случаев, легкие когнитивные нарушения - в 28,3 % случаев.

У лиц 2 обследованной группы выраженность ХРИ соответствовала I-II стадии у 19 пациентов, II стадии – у 25 и выраженная форма (II-III стадии) была у 7 обследованных. Основным проявлением ХРИ I-II стадии было органическое эмоционально-лабильное расстройство, у 12 пациентов оно сопровождалось

вегетативной дистонией надсегментарного типа с вегетативно-сосудистыми пароксизмами; у 5 обследованных выявлялась выраженная эмоционально-аффективная неустойчивость. При ХРИ II стадии выявлялась энцефалопатия, у 14 пациентов она расценивалась как токсическая, а у 9 – сочетанного характера (токсического и сосудистого). Ядром энцефалопатии являлось умеренно выраженное органическое расстройство личности в виде мнестико-интеллектуального снижения. Наряду с этим, у 2-х человек выявлялись признаки ртутного эретизма, у 4-х - диагностировался гиперкинетический синдром в форме дрожания, в 3-х случаях отмечалось наличие эпилептиформного синдрома. ХРИ II - III стадии проявлялась картиной токсической энцефалопатии с выраженным органическим расстройством личности в виде мнестико-интеллектуальных и эмоционально-волевых нарушений. У 1 человека выявлялся ртутный эретизм, у 2 – вестибулокоординаторные нарушения [190,198].

Обследование пациентов соответствовало этическим стандартам согласно Хельсинской декларацией всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека», с поправками 2000 г. и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными Приказом Минздрава РФ №266 от 19.06.2003 г. Научная работа выполнена с информированного согласия пациентов на участие в исследовании, одобренном Этическим комитетом ВСНЦ ЭЧ СО РАМН (Протокол № 2 от 23.07.2012г.) [198].

2.2 Методы исследований

Стимуляционная электронейромиография

При обследовании пациентов применялась стимуляционная электронейромиография, которая проводилась по стандартной методике. Использовался электронейромиограф «Нейро-ЭМГ-Микро» фирмы «Нейрософт» (г.Иваново, Россия). При тестировании нервов анализировались

показатели сенсорного и моторного компонентов срединного и локтевого нервов на верхних конечностях и большеберцового – на нижних [164,165]. Применялись следующие ЭНМГ показатели, характеризующие состояние двигательных аксонов:

– амплитуда максимального М-ответа;

– скорость проведения импульса на отрезке «локоть – запястье» (проведение импульса в дистальном отделе нервного ствола - СПИд);

– скорость проведения импульса на отрезке «локоть - нижняя треть плеча» (проведение области локтевого суства - СПИл);

– скорость проведения импульса на отрезке «нижняя треть плеча – подмышечная впадина» на верхних конечностях (проведение в проксимальном отделе нервного ствола - СПИп);

– рассчитывалось соотношение скорости проведения импульса на проксимальном участке нервного ствола к скорости проведения на дистальном его участке, так называемое значение проксимально-дистального коэффициента (П/Дкоэфф.);

– рассчитывалось время резидуальной латентности (РЛ), при регистрации скорости проведения импульса на уровне концевых немиелинизированных волокон.

При исследовании состояния сенсорных аксонов применялась антидромная методика. При использовании стимулирующего электрода тестировались срединный и локтевой нервы на верхних конечностях и икроножный – на нижних. Изучались потенциал действия нерва - амплитуда сенсорного ответа, скорость проведения импульса в дистальном отделе тестируемого нерва – в области кисти для верхних конечностей и в области ступни при стимуляции аксонов нижних конечностей [194].

При комплексном исследовании эфферентных (СПИ по моторному компоненту) и афферентных (СПИ по сенсорному компоненту) аксонов, возможно дифференцировать преимущественное поражение сенсорного либо моторного компонента. Для этого используется понятие мотосенсорного

коэффициента (Км/с), который вычислялся по формуле: К м/с = СПИм х 100 / СПИс. В норме его значение должно составлять 90 – 100% [164,165,197]. Возрастание этого показателя свидетельствует о преимущественно диссоциированном снижении скорости по сенсорному компоненту нервного ствола, уменьшение - указывает на преобладание двигательных нарушений. [197].

Регистрация соматосенсорных вызванных потенциалов

В ответ на стимуляцию электрическими импульсами периферических нервов возможна регистрация биоэлектрической активности мозга и определение, так называемых, соматосенсорных вызванных потенциалов. Анализ показателей вызванных потенциалов данной модальности позволяют оценить функциональное состояние восходящих афферентных проводящих структур на всей протяженности данной системы, т.е. от дистального отдела нервного ствола до соматосенсорной зоны коры головного мозга.

В нашем исследовании регистрация ССВП проводилась при стимуляции срединного нерва в его самой дистальной точке – в области запястья [164,165]. Вызванные потенциалы регистрировались с точки Эрба, с шейного отдела спинного мозга (на уровне остистого отростока YII шейного позвонка) и далее со скальпа, в проекции зоны соматосенсорной коры головного мозга (применялось наложение электродов в точках С3, С4 согласно схеме 10 – 20%). Анализировались следующие показатели:

– потенциал действия нервных волокон плечевого сплетения – определялся латентный период пика N10;

– потенциал, отражающий постсинаптическую активацию задних рогов спинного мозга - регистрировалась латентность пиков N11, N13;

– значение потенциала, связанного с постсинаптической деполяризацией вентропостеролатеральных ядер таламуса – определялся латентный период пика N18;

– регистрировался потенциал ближнего поля, который отражал первичную корковую активацию соматосенсорной зоны - определялась латентнось пика N20;

– выявлялись показатели, оценивающие активацию нейронов соматосенсорный зоны головного мозга в результате прихода к коре сенсорной посылки от таламических ядер – латентность пиков P25 и N30.

Исследовались следующие межпиковые интевалы:

– межпиковый интервалл N10-N13, характеризующий проведение от плечевого сплетения до нижних отделов ствола мозга;

– длительность интервала N11-N13, отражающего проведение на уровне шейного отдела спинного мозга;

– интервал N13-N18 - время проведения от нейронов шейного утолщения до вентропостеролатерального ядра таламуса;

– значение интервала N13-N20, характеризующего проведение от нижних отделов ствола до коры головного мозга, это значение носит название времени центрального проведения.

Ультразвуковое сканирование экстракраниальных сосудов

Ультразвуковое допплеровское сканирование экстракраниальных сосудов у обследованных пациентов проводилось на аппарате «Сономед-300». (г. Москва, Россия). Подключичная артерия (ПКА), общая сонная артерия (ОСА) и внутренняя сонная артирия (ВСА) тестировались при использовании постоянноволнового датчика с частотой 8 Гц. При анализе позвоночной артерии (ПА) применялся импульсный датчик 2 Гц. В нашем исследовании определялись следующие скорости кровотока: максимальная (Vmax), минимальная (Vmin) и средняя (Vm). Рассчитывался коэффициент асимметрии между контралатеральными сосудами (Ка). Анализировался уровень периферического сопротивления, являющегося результирующим значений вязкости крови, внутричерепного давления и тонуса резистивных сосудов

пиально-капиллярной сосудистой сети, показатель определялся по значению индексов Ri (индекс сопротивления) и Pi (пульсационный индекс) [120,187].

С помощью гипо- и гипервентиляционных проб оценивался цереброваскулярный резерв в каротидном бассейне. Проводились гиперкапнические и гипервентиляционные тесты, которые относятся к тестам химической природы и позволяют исследовать метаболический контур ауторегуляции. По современным представлениям, цереброваскулярная реактивность является интегральным показателем, характризующим адаптационные возможности структур мозгового кровотока и отражающим способность сосудов головного мозга реагировать на изменяющиеся условия внешней и внутренней среды и, следовательно, оптимизировать кровоток согласно этим условиям [187].

Гиперкапническая нагрузка осуществлялась при задержке дыхания после обычного вдоха на максимально возможное время для каждого конкретного пациента; гипокапническая нагрузка проводилась при спонтанной гипервентиляции до стабилизации пиковой скорости кровотока в исследуемой артерии. Далее рассчитывался коэффициент реактивности на гипер- и гипокапническую нагрузку и индекс вазомоторной реактивности по формулам:

К+ = V1 / V0;

К– = V2 / V0;

ИВМР = 100* (V1 – V2) / V0, где,

К+ – является значением коэффициента реактивности при проведении гиперкапнической пробы;

К– – значение коэффициента реактивности при гипокапнической нагрузке;

ИВМР – является индексом вазомоторной реактивности;

V0 – усредненная максимальная скорость кровотока у пациента в покое;

V1 – усредненная максимальная скорость кровотока при проведении гиперкапнической пробы;

V2 – усредненная максимальная скорость кровотока у пациента на фоне гипокапнической нагрузки [139,187].

Чтобы оценить характер выраженности реакции на функциональные нагрузочные тесты, нами применялась следующая классификация типов реакций:

1) положительный тип реакции – при нем имелось положительное изменение параметров оценки, сопровождающееся значением величины индекса реактивности больше 1,1;

2) отрицательный тип реакция – данный показатель характеризовался отрицательным изменением значений параметров оценки и имел величину индекса реактивности, находящейся в диапазоне от 0,9 до 1,1;

3) парадоксальный тип реакция – этот показатель сопровождался, так называемым, парадоксальным изменением параметров оценки индекса реактивности, составляющим менее 0,9 [378].

Реовазографическое исследование периферических сосудов

Состояние периферической гемодинамики у пациентов изучалось с использованием метода реовазографии (РВГ). Для регистрации полученных показателей применялся реограф-полианализатор «РЕАН-ПОЛИ», РГПА-6/12 (г. Таганрог, Россия). Реовазограмма записывалась с двух сегментов конечностей — «кисть» и «стопа».

Исследовались следующие показатели:

1. Амплитуда систолической волны (А) - реографический индекс (Ом). При постоянном использовании стационарного калибровочного сигнала показатель выражается иногда не в Ом, а как соотношение высоты систолической волны, в мм к высоте калибровочного импульса. Реографический индекс (РИ) характеризует величину пульсового кровенаполнения на исследуемом участке конечности, снижение этого показателя может быть связано с уменьшением ударного объема сердца, а также с нарушением артериального притока при наличии гипертонии или органических изменений.

2. Максимальная скорость быстрого кровенаполнения (Ом/с). Данный показатель рассчитывается по длительности интервала между началом систолического подъема кривой и точкой пересечения линии основания волны с перпендикуляром, восстановленным из вершины S при синхронно записанной дифференциальной РВГ. При снижении максимальной скорости быстрого кровенаполнения отмечается уменьшение растяжимости крупных артерий.

3. Время быстрого кровенаполнения (мс) - α_1— интервал от начала подъема реограммы до точки окончания наиболее крутого ее подъема A_1, которая более четко определяется по пику дифференциальной кривой. Значение показателя выражается в секундах или в процентах по отношению к длительности сердечного цикла (α_1/RR*100%). Время быстрого кровенаполнения связано с величиной ударного объема крови и состояния тонуса крупных сосудов.

4. Время медленного кровенаполнения (мс) - α_2, рассчитывалось как разность между α и α_1. Значение показателя выражается в с или в % (α_2/RR *100%).

5. Значение эластичности сосудов (%). Показатель является отношением между временем медленного и быстрого кровенаполнения.

6. Показатель периферического сопротивления (%). Является котангенсом угла α3x(ctg α3) и отражает характер снижения давления в сосудах после закрытия аортального клапана в начале диастолы. Считается, чем быстрее снижается давление (чем больше угол α3 и меньше ctg α3), тем меньше будет значение периферического сопротивления.

7. Модуль упругости (%). Показатель рассчитывается как соотношение времени максимального систолического кровенаполнения (анакроты) и длительности интервала R-R.

8. Дикротический индекс (%). Рассчитывается как соотношение амплитуды реографической волны на уровне инцизуры (низшей точки, В) к

амплитуде систолической волны. Данный показатель считается зависимым от величины тонуса артерий среднего калибра.

9. Диастолический индекс (%). Соотношение амплитуды диастолической волны (D) на уровне высшей точки волны после инцизурной впадины, к величине амплитуды систолической волны (D/A). Показатель характеризует, как считают, соотношение оттока и притока крови.

10. Скорость распространения пульсовой волны (м/с). Значение входит в число основных параметров, характеризующих функциональное состояние сердечно-сосудистой системы. Показатель дает оценку сопротивления движению крови и характеризует эластичность сосудистой стенки, что косвенно отражает функциональное состояние эндотелия. В нашей работе Скорость распространения пульсовой волны определялась по формуле: где,

lотр., (м) – длина аорты от подключичной или сонной артерий до места отражения;

Δtдик. – разность между временем прихода к месту регистрации прямой и отраженных волн, (с);

П – частота пульса в минуту;

T′ (мм) – расстояние между максимумами анакротических волн по оси времени.

Определение содержания аутоантител к мозгоспецифическим белкам

В исследовании определялась концентрация аутоантител к миелин-ассоциированному гликопротеину. Содержание аутоантител определялось в сыворотке крови при помощи твердофазного иммуноферментного анализа. В исследованиях применялась тест-система, произведенная BÜHLMANN anti-MAG ELSA (Швеция). В сыворотке крови также определялась концентрация нейротропных ауто-антител к белку S-100 и к основному белку миелина и ДНК с примененем ЭЛИ-Н-Теста МИЦ «Иммункулус» (г. Москва, Россия) [94].

Определение содержания нейромедиаторов

Количественное определение содержания нейрон-специфической енолазы, серотонина, гистамина, катехоламинов (адреналина, норадреналина и дофамина), нефринов (метанефрина и норметанефрина) и нейротрофических факторов (мозгового нейротрофического фактора и нейротропина-3) осуществляли твердофазным конкурентным иммуноферментным методом на микропланшетах при помощи соответствующих тест-наборов Neuron Specific Enolase, Serotonin EIA, Histamine EIA, 3Cat EIA, Nefrines Plasma, BDNF и NT-3.

Определение содержания продуктов перекисного окисления липидов и антиоксидатной защиты

При исследовании биохимических показателей использовалась цельная кровь и сыворотка, полученная при помощи центрифугирования не больше, чем через 30 минут после взятия пробы. Забор крови проводился утром, из локтевой вены не ранее, чем через 12 часов после последнего приема пищи. Определялось содержание церулоплазмина (ЦП) при помощи иммунотурбидиметрического метода. Методика проводилась при специфическом взаимодействии между поликлональными антителами к церулоплазмину антисыворотки и антигена при соответствующем значении pH в присутствии полиэтиленгиколя, реакция осуществлялась с применением тест-наборов «Sentinel» (Италия).

Вторичными продуктами процессов перекисного окисления липидов являлись соединения, которые реагировали с тиобарбитуровой кислотой (ТБК-РП). Содержание продуктов измерялось при помощи колориметрического метода при взаимодействии малонового альдегида с тиобарбитуровой кислотой [436].

Содержание восстановленного глутатиона определялось в эритроцитах колориметрическим методом, использовалась 5,5’-дитиобис (2-нитробензойной кислоты) [421].

В цельной крови определялась активность супероксиддисмутазы (СОД) в зависимости от степени торможения аутоокисления адреналина в щелочной среде [339].

Содержание уровеня оксида азота (NO) оценивалось при применении спектрофотометрического метода, учитывалось суммарное количество его стабильных метаболитов – нитрита и нитрата (NO_x) [42].

Проведение сеансов биологической обратной связи

Курс ЭЭГ - α – стимулирующего БОС – тренинга содержал не менее 10 сеансов, проводимых ежедневно в течение 60-90 минут с включением таких методов воздействия, как внушение и самовнушение с музыкальным сопровождением, позволяющих повысить уровень саморегуляции, а также аутогенную тренировку, направленную на овладение навыками психической саморегуляции с помощью релаксационных способов.

Пациенту, лежащему на мягкой удобной кушетке, ЭЭГ-α-стимулирующий тренинг проводится на доминирующем полушарии при использовании биполярного монтажа электродов по системе 10х20 (F3-O1 или F4-O2). Проведение каждого сеанса ЭЭГ-α-стимулирующего тренинга начиналось с мониторирования биоэлектрической активности головного мозга (фоновые показатели ЭЭГ). Затем специалист проговаривал определенные словесные формулы (метод аутогенной тренировки по Й.Г. Шульцу), пациент их мысленно повторял, вызывая у себя релаксационное состояние (в течение 20–30 минут). Внушение осуществлялось в императивном тоне и в виде разъяснения и убеждения. С помощью объяснений специалиста пациент обучался внимательно следить за своим дыханием, осознавать его, поддерживать брюшное дыхание, а также мысленно направлять дыхание в нужный участок тела, вследствие чего снимается психоэмоциональное напряжение, происходит высвобождение неотреагированных эмоций, приводящее к «функциональной разрядке» **[**81**].**

Затем пациенту в течение 20-30 минут предлагалось создавать такое состояние, которое должно соответствовать усилению интенсивности α-составляющей и снижению θ- и β-диапазонов биоэлектрической активности головного мозга. Задание сопровождалось звучанием контрольных звуковых сигналов в виде щелчков, генерируемые аппаратным комплексом. В последние 20-30 минут каждого сеанса звучала музыкальная тема, при которой происходит закрепление навыков изменения психофизиологического состояния. Музыкотерапия позволяла пациенту освоить и закрепить приемы релаксации, научиться справляться с тревожностью, и демонстрировала пациенту возможность изменения его психоэмоционального состояния таким способом, который он может использовать в дальнейшем самостоятельно.

Группу пациентов, проходивших терапию с применением ЭЭГ-α-стимулирующего тренинга и контрольную группу составили по 20 пациентов. В контрольной группе БОС-тренинг не проводился. Обследовались лица мужского пола, имеющие преимущественно II стадию хронической ртутной интоксикации (90,0±6,7% и 85,0±7,9% в опытной и контрольной группах соответственно). Обследованные обеих групп статистически значимо не различались по возрасту (52,0 ±1,3 и 53,9±1,6 лет), стажу работы в контакте с ртутью (15,0±1,5 и 12,2±1,2 лет), степени утраты трудоспособности (95±4,9% лиц в обеих группах). На момент исследования все пациенты не работали, большинство имело длительность постконтактного периода более 10 лет (60±10,9% и 75±9,7% лиц). Кроме сеансов БОС-терапии пациентам обеих групп проводилось медикаментозное лечение: кавинтон, церебролизат, пирацетам, тиосульфат натрия, рексетин, курантил, поливитамины.

Проведение сеансов импульсной магнитной стимуляции

В группу пролеченных методом ТКМС вошло 24 человека мужского пола с диагнозом отдаленный период ХРИ (средний возраст 53,2±2,3 года, средний стаж контакта с ртутью – 14,1±3,4 года, постконтактный период составил 8,5±1,2 года). Медикаментозное лечение пациентам не проводилось [198].

Перед проведением первой процедуры транскраниальной магнитной стимуляции пациенту разъяснялась методика проведения воздействия, объяснялись показания и противопоказания метода.

Интенсивное магнитное поле приводит к разогреву и поляризации металлических элементов. Поэтому одним из абсолютных противопоказаний является наличие металлических деталей в тканях в месте стимуляции или рядом с ним. Кроме того, магнитный поток приводит к выходу из строя сложных электронных приборов, например, кардиостимуляторов. Пациенту объясняется, что вблизи (до 1 метра) от работающего магнитного стимулятора не рекомендуется помещать часы, сотовые телефоны, магнитные карты оплаты.

Метод транскраниальной магнитной стимуляции осуществлялся следующим образом: пациент удобно располагался в кресле, порог стимула определялся индивидуально, путем увеличения интенсивности стимула до 50% - 60% от максимальной мощности стимулятора (2,2 Тл), частота воздействия составляла 2,5 Гц, длительность процедуры – 3 минуты ежедневно. После сеанса ТКМС пациентам был рекомендован отдых в палате в течение 30-60 мин. Всего в течение курса проводилось 12 – 14 сеансов.

Для получения объективных показателей оценки эффективности использования транскраниальной магнитной стимуляции, пациентам до и после курсов терапии, осуществляли регистрацию ЭЭГ со зрительными, слуховыми и когнитивными вызванными потенциалами. Проводилась стимуляционная электронейромиография, изучалось функциональное состояние центральных афферентных проводящих структур с использованием регистрации соматосенсорных вызванных потенциалов [198].

2.3 Проведение электрофизиологических исследований на животных

В экспериментальных условиях была проведена апробация моделей токсической энцефалопатии при воздействии паров металлической ртути и сулемы [29, 235].

Всего было обследовано по 8 животных в контрольной и в опытной группах сразу и через 9 недель после окончания воздействия сулемы в эксперименте.

Для проведения ЭЭГ исследований на крысах использовался стереотаксис. Стереотаксические манипуляции проводили под анестезией (кетамин внутрибрюшинно 0,15 мл/100 г, рометар внутрибрюшинно 0,075 мл/100 г массы). Электроды вживляли в височно-затылочную и теменную зоны коры головного мозга белых крыс, согласно координатам стереотаксического атласа [410].

Регистрацию ритмической электрической активности коры головного мозга белых крыс проводили на 3-4 день после вживления электродов в височно-затылочную (отведение Р3) и теменную (отведение F4) зоны на электроэнцефалографе DX – NT 2.V19 (производитель «DX-Complexes» LTD, г. Харьков). Определяли мощность отдельных диапазонов, деление на диапазоны проводили в пределах следующих значений частот: δ – диапазон 0,5-4,0 Гц, θ – диапазон 4,0-8,0, α – диапазон – 8,0-13,0, β1 – диапазон – 13,0-22,0 и β2 – диапазон – 22,0-32,0 Гц. Оценивали изменение мощности ритмов в ответ на фотостимуляцию (ФС) с частотой 2,0 Гц, случайную фотостимуляцию (ФСС), зрительные вызванные потенциалы (ЗВП) [83].

Для оценки функционального состояния периферических нервов стимуляционная электронейромиография осуществлялась с использованием биполярных игольчатых электродов. Исследование проводилось на электронейромиографе «Нейро-ЭМГ-Микро», производство фирмы «Нейрософт» (г. Иваново, Россия). В исследовании анализировались следующие ЭНМГ-показатели: амплитуда мышечного ответа (М-ответа), латентный период и длительность М-ответа, а также площадь вовлечения [281].

Во второй срок обследования изучалось функциональное состояние периферических нервов, по данным миографических исследований тех же животных, которые участвовали в эксперименте в первый срок.

Методика проводилась следующим способом: референтный и стимулирующий электроды вводились в m. biceps femoris животного, заземляющий электрод фиксировался на стопе. При проведении исследования животные фиксировались на манипуляционном столике. Параметры стимуляции задавались методикой проведения стимуляционной ЭНМГ [172].

2.4 Статистические методы обработки полученных данных

Для статистической обработки результатов исследования использовали пакет прикладных программ STATISTICA 6.0 Stat Soft Inc. (США) (лицензия №AXXR004E642326FA, правообладатель лицензии – ФГБНУ ВСИМЭИ), программы Excel и SNPStats. Для определения нормальности распределения полученной выборки проводилось определение коэффициента ассиметрии (As) и коэффициента эксцесса (Ex). Распределение считалось нормальным, если значения показателей были меньше данных, приведенных в статистических таблицах. Указанные значения рассчитывались для таблиц 1 (Показатели, характеризующие состояние моторных аксонов периферических нервов у обследованных), 2 (Показатели состояния сенсорных аксонов периферических нервов у обследованных) и 3 (Показатели, полученные при регистрации соматосенсорных вызванных потенциалов у обследованных), в которых рассмотрены показатели, полученные по группам в целом. Далее результаты рассматривались по выделенным подгруппам и расчет коэффициента ассиметрии (As) и коэффициента эксцесса уже не проводился. Сравнение показателей осуществляли параметрическими методами (t-критерий Стьюдента) и непараметрическими тестами (Краскелл-Уолиса, U-критерий Манна-Уитни). Результаты исследований представлены в виде значения медианы (Med) и интерквартильного диапазона (25Q-75Q) при непараметрическом анализе показателей, при параметрическом – в виде средней арифметической величины и ее ошибки (M±m). Различия считали статистически значимыми при $p<0,05$ при сравнении двух групп.

Корреляционные связи между полученными показателями выявляли с помощью коэффициента корреляции r – Спирмена, которые считали статистически значимыми при $p<0,05$ [448].

Использовался многофакторный дискриминантный анализ с применением модуля «Discriminant analysis» пакета прикладных программ STATISTICA – версия 6 фирмы StatSoft Inc (США). При проведении дискриминантного анализа, данные, полученные в каждой группе обследованных, сравнивались с результатами контрольной группы. Применение дискриминантного анализа позволило выявить наиболее информативные показатели среди полученных в ходе исследования.

ГЛАВА 3 СОСТОЯНИЕ ЦЕНТРАЛЬНЫХ И ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ ПРОВОДЯЩИХ СТРУКТУР У ПАЦИЕНТОВ, КОНТАКТИРОВАВШИХ С ПАРАМИ МЕТАЛЛИЧЕСКОЙ РТУТИ НА ПРОИЗВОДСТВЕ

3.1 Данные функционального состояния моторных аксонов периферических нервов у лиц, контактировавших с соединениями ртути

В исследовании определялось состояние моторных аксонов периферических нервов верхних и нижних конечностей при проведении электронейромиографического исследования. Анализ результатов, полученных при тестировании моторных аксонов периферических нервов, показал наличие статистически значимых различий в группе обследованных стажированных работников и у пациентов в отдаленном периоде ХРИ при сравнении с данными, полученными в контрольной группе (таблица 3.1) [193].

Таблица 3.1 – Показатели, характеризующие состояние моторных аксонов периферических нервов у обследованных (M±m) [196].

Показатели ЭНМГ	n	Периферические нервы		
		Срединный	Локтевой	Большеберцовый
1	2	3	4	5
Стажированные работники				
Амплитуда М-ответа (мВ)	53	8,71±0,58 As=0,09* Ex=0,05*	10,26±0,71 As=-0,58** Ex=0,13*	8,87±0,67 As=0,65**/Ex=-0,44*
СПИп (м/с)	53	59,26±1,05 As=0,22* Ex=0,85**	54,55±1,27 As=-0,07* Ex=-0,59*	-
СПИл (м/с)	53	56,96±1,61 As=0,27* Ex=-0,87**	41,51±1,36 ***[1-3] As=0,41 Ex=0,03*	-
СПИд (м/с)	53	53,99±2,05 As=0,72** Ex=0,12*	56,49±0,66 As=0,10** Ex=0,60*	40,78±0,77***[1-3] As=0,05*/Ex=0,07*
П/Д коэффициент	53	1,19±0,03 As=0,49* Ex=-0,71*	0,98±0,02 As=0,50* Ex=0,18**	-
РЛ(мс)	53	2,03±0,07 **[1-4] As=0,33* Ex=-0,33*	1,63±0,08 As=0,19* Ex=0,61*	1,90±0,15 As=0,74*/Ex=0,02*

Продолжение таблицы 3.1

1	2	3	4	5
Пациенты в отдаленном периоде ХРИ				
Амплитуда М-ответа (мВ)	51	6,88±0,42 As=0,67** Ex=0,79*	7,83±0,26 As=0,02* Ex=-0,09*	6,33±0,40 As=0,34* Ex=-0,54*
СПИп (м/с)	51	55,61±1,65 As=-0,20* Ex=-0,78*	54,2±1,18 As=0,15* Ex=0,07*	-
СПИл (м/с)	51	52,5±1,79 As=0,38* Ex=-0,39*	42,6±1,33***$^{2-3}$ As=0,60** Ex=-0,79*	-
СПИд (м/с)	51	51,72±1,33 **$^{2-3}$ As=0,38* Ex=0,31*	50,44±0,76**$^{2-3}$ *$^{1-2}$ As=-0,11* Ex=-0,23*	36,76±0,82**$^{2-3}$*$^{1-2}$ As=0,72** Ex=0,03*
П/Д коэффициент	51	1,62±2,47 As=0,53* Ex=-0,31*	0,97±0,02 As=0,12* Ex=0,13*	-
РЛ(мс)	51	2,09±0,07 As=-0,27* Ex=-0,12*	2,52±1,10***$^{2-3}$*$^{1-2}$ As=0,12* Ex=0,13*	1,84±0,13 As=0,25* Ex=0,10*
Контрольная группа				
Амплитуда М-ответа (мВ)	26	7,9±0,06 As=0,04* Ex=-0,38*	8,31±0,41 As=0,13* Ex=0,40*	9,5±0,94 As=-0,58** Ex=-0,57*
СПИп (м/с)	26	65,6±1,18 As=-0,14* Ex=0,70*	60,53±1,11 As=0,04* Ex=-0,16*	-
СПИл (м/с)	26	57,9±3,47 As=0,15* Ex=-0,33*	56,2±2,81 As=0,78** Ex=-0,18*	-
СПИд (м/с)	26	60,6±1,09 As=0,74** Ex=-0,25*	59,45±1,03 As=-0,56* Ex=0,39*	49,6±2,1 As=0,50* Ex=0,84**
П/Д коэффициент	26	1,02±0,02 As=-0,41* Ex=-0,46*	1,04±0,03 As=0,39* Ex=0,06*	-
РЛ(мс)	26	2,4±0,02 As=0,11* Ex=-0,26*	1,8±0,01 As=-0,39* Ex=-0,41*	1,9±0,08 As=0,13* Ex=0,21*

Примечания:

1. Статистически значимые различия между показателями, полученными в группах обследованных, и значением коэффициентов As и Ex обозначены звездочками:* - при $p<0,05$; ** - при $p<0,01$; *** - при $p<0,001$.

2. Цифрами обозначены номера групп, между показателями которых выявлены статистически значимые различия.

3. As – значение коэффициента ассиметрии; Ex - значение коэффициента эксцесса.

Данные, полученные при проведении ЭНМГ исследования в 1 группе пациентов (стажированные работники) выявили снижение СПИ при стимуляции моторного компонента локтевого нерва на уровне локтевого сустава ($p<0,001$), и снижение проведения импульса в дистальном отделе большеберцового нерва на отрезке предплюсна – подколенная ямка ($p<0,001$). У пациентов этой группы отмечалось увеличение резидуальной латентности (РЛ) срединного нерва ($p<0,01$) при сравнении с данными контрольной группы.

Во 2 группе обследованных (пациенты в отдаленном периоде ХРИ) регистрировались изменения на верхних конечностях при тестировании срединного и локтевого нервов (при $p<0,05$ и $p<0,001$ соответственно). Выявленные изменения заключались в субпороговом снижении скорости проведения импульса в дистальных отделах нервного ствола, наличии локального демиелинизирующего поражения на уровне локтевого сустава при стимуляции моторных аксонов локтевого нерва. Характерным было наличие демиелинизирующих изменений дистального отдела моторного компонента большеберцового нерва ($p<0,01$).

3.2 Данные функционального состояния сенсорных аксонов периферических нервов у лиц, контактировавших с соединениями ртути

При исследовании состояния чувствительных аксонов периферических нервов верхних и нижних конечностей были выявлены изменения у стажированных работников, контактировавших с соединениями ртути на производстве, и у пациентов в отдаленном периоде хронической ртутной интоксикации (таблица 3.2) У стажированных работников при тестировании моторного компонента исследованных нервов на верхних конечностях отмечалось статистически значимое снижение амплитуды потенциала действия нервного ствола по срединному нерву ($p<0,01$), снижение скорости проведения

импульса при стимуляции локтевого нерва ($p<0,001$), снижение СПИ по аксонам большеберцового нерва ($p<0,05$).

Таблица 3.2 – Показатели состояния сенсорных аксонов периферических нервов у обследованных (M±m) [197].

Показатели ЭНМГ	n	Тестированные нервы		
		Срединный	Локтевой	Большеберцовый
Стажированные работники				
ПД нервного ствола (мкВ)	53	3,68±0,34***[1-3] As=0,70**/Ex=-0,27*	4,16±0,39**[1-3] As=0,60*/Ex=0,36*	6,00±0,47 As=0,43* Ex=0,06*
СПИд (м/с)	53	57,34±1,39 As=0,35*/Ex=0,06*	48,96±1,57***[1-3] As=0,49*/Ex=0,82*	40,61±0,97***[1-3] As=0,56** Ex=0,64*
К м/с (%)	53	104,15	115,50	112,10
Пациенты в отдаленном периоде ХРИ				
ПД нервного ствола (мкВ)	51	3,43±0,37**[2-3]*[1-2] As=0,59**/Ex=-0,57*	2,76±0,34**[2-3]*[1-2] As=0,33*/Ex=0,36*	4,39±0,33**[2-3]*[1-2] As=0,23* Ex=-0,13
СПИд (м/с)	51	53,17±0,47***[2-3] As=0,13*/Ex=-0,58*	44,47±2,06***[2-3] *[1-2] As=-0,19*/Ex=0,37*	36,23±1,41**[2-3]*[1-2] As=0,63 Ex=-0,16
К м/с (%)	51	76,05	113,65	64,15
Контрольная группа				
ПД нервного ствола (мкВ)	26	5,36±0,45 As=0,75**/Ex=0,10*	6,58±0,42 As=0,46*/Ex=0,07*	5,09±0,52 As=0,63** Ex=-0,36*
СПИд (м/с)	26	67,46±1,18 As=0,04*Ex=0,83**	65,37±0,44 As=-0,06*/Ex=0,10*	60,03±1,46 As=0,14* Ex=-0,81**
К м/с (%) (по данным литературы)[3]	-	90-100	90-100	90-100

Примечания:

1. As – значение коэффициента ассиметрии; Ex - значение коэффициента эксцесса.

2. Статистически значимые различия между показателями, полученными при обследовани пациентов и лиц контрольной группой, и значением коэффициентов As и Ex обозначены *: * - при $p<0,05$; ** - при $p<0,01$; *** - при $p<0,001$.

3. Николаев, С.Г. Практикум по клинической электронейромиографии / С.Г. Николаев - Иваново: ИГМА, 2003. - 264 с.

Во 2 группе обследованных (пациенты в отдаленном периоде ХРИ) снижение основных параметров амплитуды потенциала действия нервного ствола и скорости проведения по сенсорным аксонам отмечалось по нервам верхних и нижних конечностей.

Обращает на себя внимание характер изменения значения мотосенсорного коэффициента. Если у обследованных 1 группы его значение составляло выше 100% для всех нервов, то у лиц 2 группы при тестировании срединного и большеберцового нервов – уменьшалось ниже 100% [197].

3.3 Данные регистрации показателей соматосенсорных вызванных потенциалов у лиц, контактировавших с соединениями ртути

При анализе данных регистрации ССВП у лиц 1 группы (стажированные работники, контактировавшие с соединениями металлической ртути на производстве), при сравнении с результатами, полученными в контрольной группе (таблица 3.3), было выявлено статистически значимое возрастание латентности компонентов N10 ($p<0,01$), N13 ($p<0,001$), N18 ($p<0,05$), N20 ($p<0,001$) и P25 ($p<0,001$). В этой группе пациентов отмечалось увеличение длительности интервалов N10-N13 ($p<0,001$) и N18-N20 ($p<0,01$). Кроме вышеперечисленных изменений увеличился латентный период пиков N11 ($p<0,05$) и N30 ($p<0,05$), повышалась длительность интервалов N13-N18 ($p<0,001$) и N13-N20 ($p<0,05$).

Таблица 3.3 – Показатели, полученные при регистрации соматосенсорных вызванных потенциалов у обследованных (M±m)

Показатели ССВП	1 группа Стажированные работники (n=53)	2 группа Пациенты в отдаленном периоде ХРИ (n= 51)	3 группа Контрольная группа (n= 26)
1	2	3	4
Латентный период пиков (мс)			
N10	10,0±0,10**[1-3] As=0,14*/Ex=0,07*	10,29±0,1***[2-3] As=-0,06*/Ex=-0,09*	9,6±0,08 As=-0,27*/Ex=0,12*

Продолжение таблицы 3.3

1	2	3	4
N11	12,2±0,21 As=0,32*/ Ex=0,56*	12,8±0,22* 2-3, 1-2 As=-0,55**/Ex=-0,15*	12,3±0,10 As=0,61**/Ex=0,34*
N13	14,3±0,18*** 1-3 As=0,06*/ Ex=0,17*	14,5±0,18***2-3, 1-2 As=-0,10*/Ex=-0,22*	13,2±0,09 As=-0,35*/Ex=-0,78**
N18	18,2±0,11* 1-3 As=0,40*/Ex=0,49*	19,0±0,11*** 2-3 As=0,70**/Ex=-0,10*	17,8±0,10 As=0,44*/Ex=-0,33*
N20	20,3±0,21*** 1-3 As=0,76**/Ex=0,80**	20,4±0,11*** 2-3 As=-0,26*/Ex=-0,32*	18,9±0,12 As=0,11*/Ex=0,24*
P25	23,2±0,21** 1-3 As=0,67**/Ex=0,54*	24,1±0,26***2-3, 1-2 As=-0,69**/Ex=0,62*	22,0±0,29 As=0,77**/Ex=0,14*
N30	31,4±0,37 As=-0,14*/Ex=0,79*	32,2±0,32* 2-3 As=-0,10*/Ex=0,76*	29,8±0,88 As=-0,25*/Ex=-0,33*
Длительность межпиковых интервалов (мс)			
N10-N13	4,42±0,19*** 1-3 As=0,69**/Ex=0,73*	4,6±0,15*** 2-3 As=0,21*/Ex=0,57*	3,5±0,04 As=0,16*/Ex=0,19*
N11-N13	1,7±0,04 As=0,86**/Ex=0,37*	2,89±0,40* 2-3, 1-2 As=0,10*/Ex=0,12*	2,1±0,04 As=0,10*/Ex=0,54*
N13-N18	3,7±0,08 As=-0,48*/Ex=-0,12*	4,3±0,03***2-3, 1-2 As=0,13*/Ex=-0,37*	3,3±0,20 As=0,55*/Ex=0,17*
N18-N20	2,4±0,10** 1-3 As= 0,37*/Ex=-0,26*	2,3±0,01*** 2-3 As=0,62**/Ex=0,48*	1,7±0,08 As=-0,07*/Ex=0,28*
N13-N20	5,68±0,41 As=0,38*/Ex=0,13*	6,32±0,28* 2-3 As=0,68**/Ex=0,39*	5,8±0,06 As=-0,77**/Ex=0,28*

Примечания:

1. As – значение коэффициента ассиметрии; Ex - значение коэффициента эксцесса.

2. Статистически значимые различия, между показателями, полученными в группах обследованных и значением коэффициентов As и Ex, обозначены: *- $p<0,05$, **- $p<0,01$,***- $p<0,001$.

3. Цифрами обозначены номера групп, между показателями которых выявлены статистически значимые различия.

При анализе полученных результатов можно сделаст вывод, что у стажированных рабочих 1 группы выявлялись изменения по всей протяженности центральных афферентных проводящих структур. Отмечалось возрастание латентного периода потециала действия аксонов плечевого сплетения, замедление постсинаптической активности нейронов задних столбов спинного мозга. Показатели, полученные при регистрации ССВП, выявили изменения в процессах постсинаптической деполяризации в области таламических структур, что проявлялось в возрастании латентности пика N18, характеризующего состояние таламических ядер и время проведения на

доталамических уровнях афферентных восходящих путей. У стажированных работников наблюдалось увеличение времени активации нейронов соматосенсорной зоны коры головного мозга. Отмечалось возрастание латентности компонента N20, который является первым корковым компонентом соматосенсорной зоны. Увеличение латентности этого компонента можно трактовать как снижение активности таламокортикальной радиации и замедление времени реакции на раздражение нейронов задней центральной извилины на афферентную посылку по специфическим таламо-кортикальным волокнам. В генерацию этого потенциала значительный вклад вносит время активации ответа корковых нейронов постцентральной извилины. Нарушение активности нейронов соматосенсорной зоны подтверждает и статистически значимое увеличение латентности компонента P25 и связанного с ним колебания N30. Этот комплекс характеризует активность корковых нейронов в результате прихода к коре сенсорной посылки по олигосинаптическим проекциям из таламических структур [194].

У пациентов в отдаленном периоде ХРИ (2 группа) выявлялось углубление изменений, регистрируемых в 1 группе обследованных. Отмечалось возрастание времени постсинаптической активности нейронов на уровне шейного утолщения, в ответ на сенсорную посылку импульса по коллатералям быстропроводящих волокон задних столбов спинного мозга. Перечисленные изменения нашли отражение в увеличении латентного периода пика N11 ($p<0,05$). У пациентов в отдаленном периоде ХРИ отмечались статистически значимые изменения, отражающие нарушение активности нейронов ствола мозга при проведении импульса от шейного утолщения до таламических структур [194].

Данные изменения состояли в возрастании длительности интервала N13-N18 ($p<0,05$) у лиц 2 группы обследованных при сравнении с данными, полученными в 1 группе. В целом, у пациентов в отдаленном периоде ХРИ статистически значимо повышалось время центрального проведения, о чем свидетельствовало увеличение длительности интервала N13-N20,

характеризующего проведение от нижних отделов ствола до коры головного мозга ($p<0,01$).

Анализ центральных проводящих структур у обследованных лиц по данным ССВП выявил нарушения в стволовых, подкорковых и корковых проекциях. Характер изменений был сходным у стажированных работников и у пациентов в отдаленном периоде ХРИ. Значимым явилось углубление нарушений у лиц 2 группы обследованных (пациентов в отдаленном периоде ХРИ), заключавшееся в возрастании латентного периода компонентов ССВП и длительности межпиковых интервалов, что должно расцениваться как прогрессирование процессов демиелинизации афферентных проводящих структур у пациентов в отдаленном периоде ХРИ.

Таким образом, по данным показателей, полученных при проведении стимуляционной ЭНМГ и при регистрации ССВП, были выявлены изменения на различных уровнях проводящих структур - от изменений состояния периферических нервов до нарушений функционирования нейронов коры головного мозга. Нарушения выявлялись у стажированных рабочих, контактировавших с соединениями ртути, и у пациентов в отдаленном периоде ХРИ.

Исходя из вышесказанного, мы обобщили полученные результаты в зависимости от выявленного уровня поражения проводящих структур.

1. Поражения периферических нервов

Исследование моторного и сенсорного компонентов периферических нервов позволило выявить ряд характерных изменений на различных этапах воздействия ртути. У стажированных работников изменения в состоянии моторного компонента заключались в локальном демиелинизирующем поражении локтевого нерва в области локтевого сустава. Снижение СПИ на нижних конечностях, хотя и имело статистически значимые отличия от результатов, полученных в контрольной группе, находилось в пределах нормативных значений. У пациентов в отдаленном периоде ХРИ выявленные изменения носили следующий характер: на нижних конечностях

регистрировался демиелинизирующий тип поражения при стимуляции большеберцового нерва. Демиелинизирующие нарушения отмечались при тестировании срединного нерва и заключались в субпороговом снижении скорости проведения импульса в дистальном отделе. При тестировании локтевого нерва отмечалось субпороговое снижение СПИ в дистальном отделе и демиелинизирующие нарушения на уровне локтевого сустава. Изменения в состоянии сенсорных аксонов имели более выраженный характер у пациентов 2 группы. Если в 1 группе регистрировался либо аксональный, либо демиелинизирующий тип поражения афферентных аксонов, то у пациентов 2 обследованной группы нарушения, по данным ЭНМГ, соответствовали аксонально-демиелинизирующему поражению. Анализ мотосенсорного коэффициента выявил преимущественно диссоциированное снижение СПИ по сенсорному компоненту нервов у стажированных рабочих. В отдаленном периоде хронической ртутной интоксикации характер выявленных изменений указывал на преимущественное вовлечение в патологический процесс моторных аксонов [194, 197].

2. Поражения на уровне спинного мозга

При регистрации ССВП на уровне шейного отдела спинного мозга у пациентов обеих обследованных групп регистрировались сходные изменения, заключавшиеся в возрастании, относительно показателей контрольной группы, времени постсинаптической активации нейронов задних рогов спинного мозга, увеличении времени ответа на стимул нейронов задних столбов спинного мозга. Выявленные изменения у лиц в отдаленном периоде ХРИ (2 группа обследованных) имели статистически значимые различия, при сравнении с результатами, полученными у пациентов 1 группы, и заключались в возрастании латентного периода практически всех пиков ССВП. Кроме того, у пациентов в отдаленном периоде ХРИ отмечалось увеличенное время проведения от плечевого сплетения до нижних отделов ствола мозга.

3. Поражения подкорковых структур

По данным регистрации ССВП, у обследованных, экспонированных ртутью, выявлялись изменения в состоянии проводящих афферентных структур на уровне вентропостеролатерального ядра таламуса, являющегося специфическим реле соматической чувствительности. В исследовании отмечалось возрастание латентного периода компонента N18, связанного с ответом лемниско-таламических синапсов и таламических специфических ядер. Статистически значимые различия с результатами, полученными в контрольной группе, были зарегистрированы у обследованных 1 и 2 групп. У пациентов в отдаленном периоде ХРИ отмечалось, что латентный период рассмотренных ССВП при сравнении с данными, полученными в группе стажированных рабочих, увеличен.

4. Поражения на уровне коры головного мозга

При регистрации ССВП, отмечается серия колебаний, которые расцениваются как потенциалы ближнего поля. Показатели отражают первичную корковую активацию нейронов соматосенсорной зоны коры головного мозга (компоненты N20, P25 и связанный с ним пик N30). Выявленные изменения заключались в возрастании латентного периода перечисленных корковых компонентов и расценивались как нарушения в функциональном состоянии таламо-кортикальных проводящих структур. Изменения на этом уровне наблюдались у обследованных лиц обеих групп. Выявленный характер показателей ССВП может являться следствием нарушений в активности корковых нейронов центральной борозды. Поздние компоненты ВП в большей степени зависят от уровня внимания, уровня функциональной активности мозга и других процессов и состояний, в регуляции которых принимают участие ретикулярные и лимбические системы мозга [174].

3.4 Динамика изменения состояния центральных и периферических проводящих структур у обследованных лиц

Динамика изменения показателей состояния центральных афферентных проводящих структур у обследованных лиц (связная выборка)

Динамика изменений показателей ССВП у стажированных работников, контактировавших с ртутью, выявила статистически значимое возрастание во втором периоде обследования латентного периода компонента N13, N18 и N30 ($p<0,05$), а также межпикового интервала N13-N18 ($p<0,05$; таблица 3.6).

Таблица 3.6 – Показатели, полученные при регистрации соматосенсорных вызванных потенциалов у стажированных работников (M±m)

Показатели	Стажированные работники (n=17)	
	1 период обследования	2 период обследования
1	2	3
N10	10,1±0,25	10,5±0,26
N11	12,0±0,25	11,8±0,72
N13	13,3±0,28	14,3±0,22*
N18	17,6±0,35	18,6±0,30*
N20	20,3±0,19	20,36±0,22
N23	27,7±0,57	26,01±0,29
N30	31,58±0,49	32,64±0,20*
Межпиковые интервалы		
N10-N13	3,71±0,21	3,69±0,19
N11-N13	2,43±0,5	1,8±0,09
N13-N18	3,22±0,32	4,54±0,47*
N18-N20	2,2±0,29	1,81±0,17
N13–N20	6,2±0,41	6,3±0,4

Примечание:

Статистически значимые различия между группами обследованных обозначены: * - при $p<0,05$.

Динамика изменений данных регистрации ССВП у пациентов в отдаленном периоде ХРИ показала, что наиболее выраженные нарушения наблюдались в 3 периоде исследования (таблица 3.7). На данном этапе, при сравнении с результатами 1 и 2 периодов отмечалось возрастание латентности

компонентов N20, N23, N30 (p<0,01) и длительности интервалов N11-N13 (p<0,001); в 3 периоде, при сравнении с данными 2 периода исследования, выявлялось увеличение времени центрального проведения (p<0,001).

Таблица 3.7 – Показатели, полученные при регистрации соматосенсорных вызванных потенциалов у пациентов в отдаленном периоде хронической ртутной интоксикации (M±m) [196].

Показатели, мс	Пациенты в отдаленном периоде ХРИ (n=20)		
	1 период	2 период	3 период
Латентный период основных пиков			
N10	10,30±0,21	10,41±0,19	10,47±0,16
N11	12,47±0,29	12,8±0,24 $^{**2-3}$ p=0,002	13,71±0,48
N13	14,41±0,24	14,92±0,25^{***2-3} p=0,001	15,76±0,24
N18	19,03±0,15	18,82±0,33^{***2-3} p=0,001	19,16±0,29
N20	20,24±0,18 $^{**1-3}$ p=0,005	20,58±0,30^{*2-3} p=0,002	22,91±0,24
N23	24,33±0,44 $^{*1-3}$ p=0,042	25,11±0,49^{***2-3} p=0,0005	28,83±0,50
N30	32,37±0,39 $^{**1-3}$ p=0,0017	33,03±0,68^{**2-3} p=0,005	34,32±0,59
Длительность интервалов			
N10-N13	3,92±0,18	4,48±0,29^{**2-3} p=0,002	5,91±0,18
N11-N13	1,74±0,09$^{1-3}$ p=0,032	2,1±0,15^{***2-3} p=0,0003	2,94±0,14
N13-N18	4,32±0,28	3,97±0,40^{***2-3} p=0,0009	4,37±0,37
N18-N20	1,73±0,09	2,02±0,16	1,76±0,15
N13–N20	5,71±0,19	5,67±0,31^{***2-3} p=0,0002	6,93±0,34

Примечания:

1. Статистически значимые различия между показателями, полученными в различные периоды исследования, обозначены: *- p<0,05, **- p<0,01,***- p<0,001.

2. Цифрами обозначены номера периодов исследования, между показателями которых выявлены статистически значимые различия.

Таким образом, изменения в функциональном состоянии центральных проводящих структур в 3 периоде исследования, при сравнении с данными, полученными в 1 и 2 периоде исследования, регистрировались на всем протяжении центральных афферентных проводящих путей [196].

Изменение состояния центральных афферентных проводящих структур характеризуется увеличением времени активации нейронов задних рогов спинного мозга, нейронов срединных структур (на уровне таламических ядер), нейронов соматосенсорной зоны коры головного мозга, времени центрального проведения, т.е. наблюдается замедление проведения импульса от нижних отделов ствола до коры головного мозга [196].

Динамика изменения показателей состояния периферических проводящих структур у стажированных работников, контактировавших с ртутью (связная выборка)

Исследование функционального состояния периферических нервов у стажированных работников, контактировавших с ртутью во 2 периоде исследования выявило статистически значимое возрастание резидуальной латентности, этот показатель при стимуляции локтевого нерва превышал нормативные значения (таблица 3.8). Для большеберцового нерва было характерно снижение СПИ от субпороговых показателей до значений ниже нормы во 2 периоде обследования, что может расцениваться как усугубление процессов демиелинизации моторных аксонов исследуемого нерва.

Таблица 3.8 – Показатели, характеризующие состояние моторных аксонов периферических нервов в связной выборке у стажированных работников, контактировавших с ртутью (M±m). [63,196].

Показатели ЭНМГ	n	Тестированные нервы		
		Срединный	Локтевой	Большеберцовый
1 период исследования				
Амплитуда М-ответа, мВ	17	8,57±0,78*	10,29±0,24**	9,90±1,52**
СПИп, м/с	17	60,34±1,68	58,04±2,09	-
СПИл, м/с	17	54,06±1,52	48,9±2,56	-
СПИд, м/с	17	54,38±2,35	57,21±1,76	41,04±1,72**
П/Д коэффициент	17	1,20±0,06	1,03±0,03	-
РЛ, мс	17	2,04±0,20*	1,48±0,15*	1,59±0,17
2 период исследования				
Амплитуда М-ответа, мВ	17	5,63±0,39*	5,92±0,04**	6,34±0,07**
СПИп, м/с	17	61,78±2,87	43,24±2,52	-
СПИл, м/с	17	52,95±2,58	46,07±1,52	-
СПИд, м/с	17	51,44±1,89	55,80±2,42	35,7±1,42***
П/Д коэффициент	17	1,26±0,08	1,03±0,05	-
РЛ, мс	17	2,83±0,83	2,44±0,31	2,04±0,34

Примечание:

Статистически значимые различия между показателями, полученными в группах обследованных, обозначены звездочками: * - при $p<0,05$; ** - при $p<0,01$; *** - при $p<0,001$.

Данные исследования сенсорного компонента обследованных нервов в связной выборке показали достоверное снижение амплитуды сенсорного ответа локтевого нерва у лиц во 2 периоде исследования (таблица 3.9).

Таблица 3.9 – Показатели, характеризующие состояние сенсорных аксонов в связной выборке у стажированных работников, контактировавших с ртутью (M±m) [196].

Показатели ЭНМГ	n	Тестированные нервы		
		Срединный	Локтевой	Большеберцовый
1 период исследования				
Сенсорный ответ (мкВ)	17	4,02±0,43	5,77±0,85*	6,04±1,10
СПИд (м/с)	17	53,48±3,59	51,12±0,67	38,53±1,06
2 период исследования				
Сенсорный ответ (мкВ)	17	4,82±0,74	3,70±0,71*	6,35±0,69
СПИд (м/с)	17	55,19±2,62	51,18±2,60	37,56±0,62

Примечание:

Статистически значимые различия между показателями, полученными в группах обследованных, обозначены: * - при $p<0,05$ [63].

Динамика изменения показателей состояния периферических проводящих структур у пациентов в отдаленном периоде хронической ртутной интоксикации (связная выборка).

У пациентов в 1 периоде исследования наблюдалось снижение скорости проведения импульса менее значения нормы по моторному компоненту большеберцового нерва (менее 40 м/с) и в области локтевого сустава по локтевому нерву (менее 50 м/с). Значение СПИ в дистальном отделе срединного нерва носило субпороговый характер (снижение менее 50 м/с). Изучение динамики изменения показателей, характеризующих скорость проведения импульса по моторным аксонам периферических нервов, показало статистически значимое снижение СПИ в дистальном отделе срединного нерва у пациентов во 2 периоде исследования, при сравнении с данными, полученными в 1 периоде (таблица 3.10) [196].

Таблица 3.10 – Показатели, характеризующие состояние моторных аксонов в связной выборке у пациентов в отдаленном периоде хронической ртутной интоксикации (M±m) [63,95,196]

Показатели ЭНМГ	Тестированные нервы		
	Срединный	Локтевой	Большеберцовый
	1 период исследования (n=20)		
Амплитуда М-ответа,мВ	6,20±0,45	7,97±0,35	6,48±0,63
СПИп, м/с	51,93±2,37	53,25±1,86	-
СПИл, м/с	55,52±2,49	48,24±3,02	-
СПИд, м/с	52,15±1,47 ***1-3 p=0,002	54,55±2,19	38,75±0,92 *1-2 p=0,045
П/Д коэффициент	1,22±0,04	1,05±0,06 *1-2 p=0,045 **1-3 p=0,002	-
РЛ, мс	2,53±0,17 *1-3 p=0,03	2,04±0,23 **1-3 p=0,002	1,63±0,09 **1-2,1-3 p=0,004
	2 период исследования (n=20)		
Амплитуда М-ответа,мВ	5,47±0,36	7,22±0,44	6,04±0,49
СПИп, м/с	64,22±0,65	57,09±2,50	-
СПИл, м/с	56,91±1,50 *2-3 p=0,04	48,97±0,74	-
СПИд, м/с	48,35±1,95	54,91±1,09 *2-3 p=0,02	35,53±0,75
П/Д коэффициент	1,35±0,06	1,10±0,07	-
РЛ, мс	2,84±0,14 ***2-3 p=0,0001	2,22±0,22 **2-3 p=0,003	1,83±0,15
	3 период исследования (n=20)		
Амплитуда М-ответа,мВ	6,27±0,59	7,95±0,56	5,38±0,49
СПИп, м/с	65,24±2,24	59,69±2,30	-
СПИл, м/с	59,03±1,69	48,69±1,99	-
СПИд, м/с	46,24±1,08	48,39±1,54	35,36±0,91
П/Д коэффициент	1,41±0,05	1,20±0,04	-
РЛ, мс	2,23±0,12	2,60±0,70	2,16±0,23

Примечания:

1. Статистически значимые различия между показателями, полученными в различные периоды исследования, обозначены: *- $p<0,05$, **- $p<0,01$,***- $p<0,001$.

2. Цифрами обозначены номера периодов исследования, между показателями которых выявлены статистически значимые различия.

Отмечалось значимое снижение СПИ по моторным аксонам большеберцового нерва (p<0,01) и возрастание значения проксимально-дистального (П/Д) коэффициента (p<0,01). В 3 периоде исследования в динамике наблюдалось возрастание резидуальной латентности, причем в 3 периоде увеличение этого значения превышало значение нормы (p<0,01). Кроме этого, выявлено дальнейшее снижение СПИ по моторным аксонам локтевого и большеберцового нервов, что свидетельствует о протекании демиелинизирующих процессов в нервном стволе [196].

Изучение динамики изменений показателей по сенсорному компоненту обследованных нервов показало наиболее выраженное снижение СПИ по аксонам в 3 периоде исследования: по нервам на верхних конечностях отмечается субпороговое снижение СПИ при сравнении с показателями, полученными в 1 и 2 периоды (p<0,05), на нижних конечностях сохраняется выраженное снижение, зарегистрированное во 2 периоде обследования (p<0,05) [196]. (таблица 3.11).

Таблица 3.11 – Показатели, полученные при регистрации сенсорной скорости проведения импульса у пациентов в отдаленном периоде хронической ртутной интоксикации (M±m) [63,196].

Показатели ЭНМГ	Тестированные нервы		
	Срединный	Локтевой	Большеберцовый
	1 период исследования (n=20)		
Сенсорный ответ, мкВ	3,92±0,29	3,79±0,42	4,89±0,41
СПИд, м/с	53,84±1,89 *1-3 p=0,05	50,13±0,45	45,68±1,83 *1-3 p=0,03 *1-2 p=0,024
	2 период исследования (n=20)		
Сенсорный ответ, мкВ	4,37±0,42	5,29±0,29	5,66±0,47 **2-3 p=0,008
СПИд, м/с	54,32± 1,68 *2-3 p=0,03	51,78±0,77 2-3 p=0,04	39,07±1,77
	3 период исследования (n=20)		
Сенсорный ответ, мкВ	5,67±0,74	4,92±0,43	4,28±0,41
СПИд (м/с)	49,97± 1,74	46,04±1,04	40,96±1,14

Примечания:

1. Статистически значимые различия между показателями, полученными в различные периодами исследования, обозначны: *- p<0,05, **- p<0,01.

2. Цифрами обозначены номера периодов исследования, между показателями которых выявлены статистически значимые различия.

Таким образом, проведенное изучение динамики изменения состояния периферических нервов у пациентов в отдаленном периоде ХРИ, показало, что наиболее характерным в динамике исследования было преимущественное снижение СПИ в дистальном отделе моторного компонента срединного и большеберцового нерва, что представлено на рисунке 3.1 и 3.2 [196].

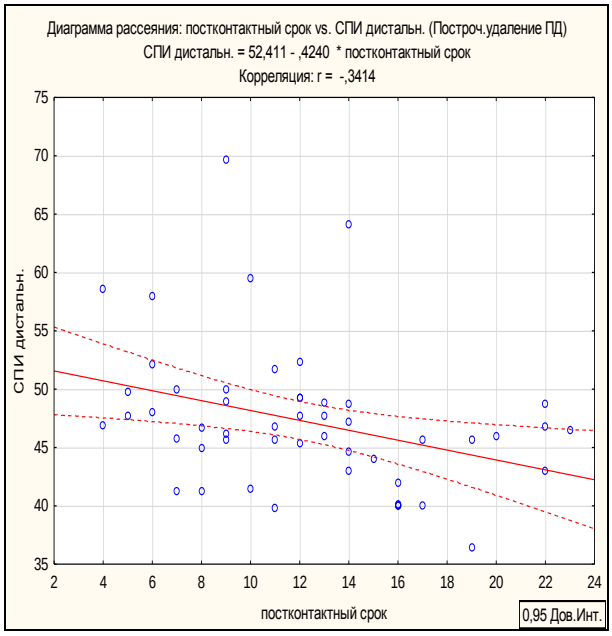


Рис. 3.1
Динамика изменения СПИ в дистальном отделе срединного нерва, p=0,001

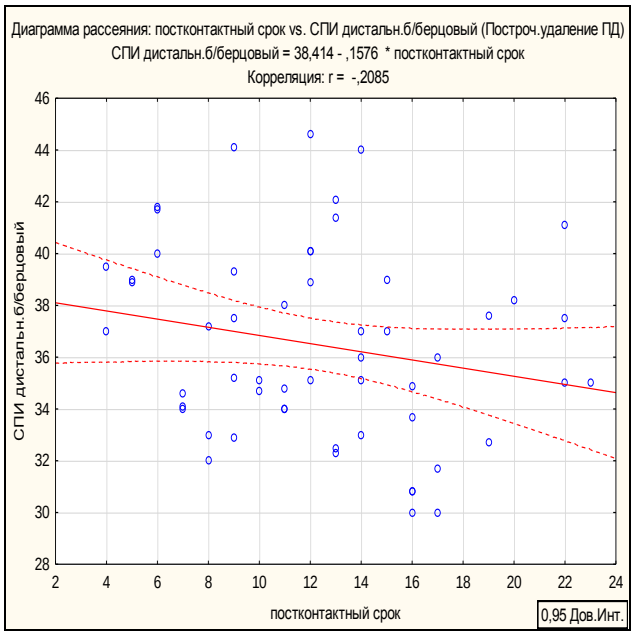


Рис. 3.2
Динамика изменения СПИ в дистальном отделе большеберцового нерва, p=0,053.

Изменения в центральных проводящих структурах у пациентов в отдаленном постконтактном периоде ХРИ в динамике обследования состояли в статистически значимом возрастании времени активации нейронов задних рогов спинного мозга (интервал N11-N13) и соматосенсорной зоны коры головного мозга (латентности компонентов P25 и N30), что представлено на рисунках 3.3, 3.4 и 3.5

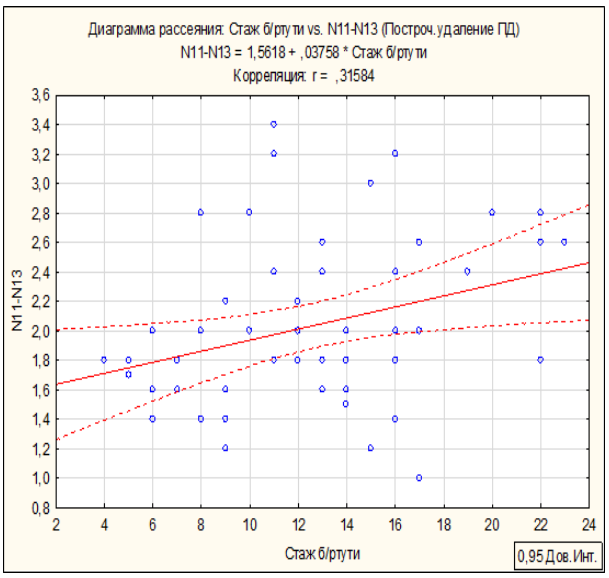


Рис. 3.3
Длительность интервала N11- N13, p=0,006

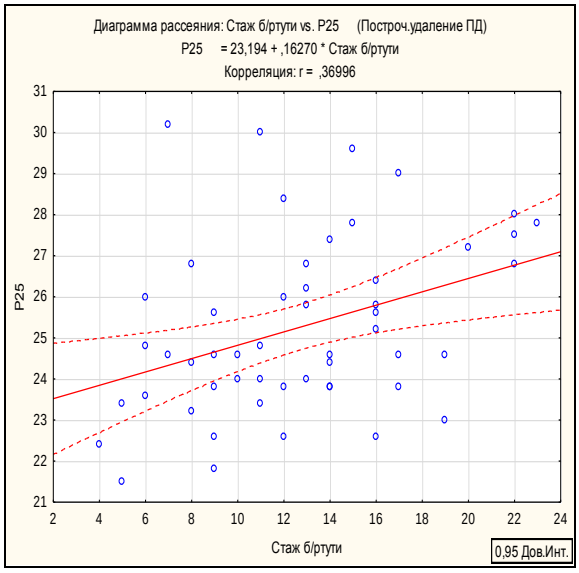


Рис. 3.4
Латентный период компонента P25, p=0,06

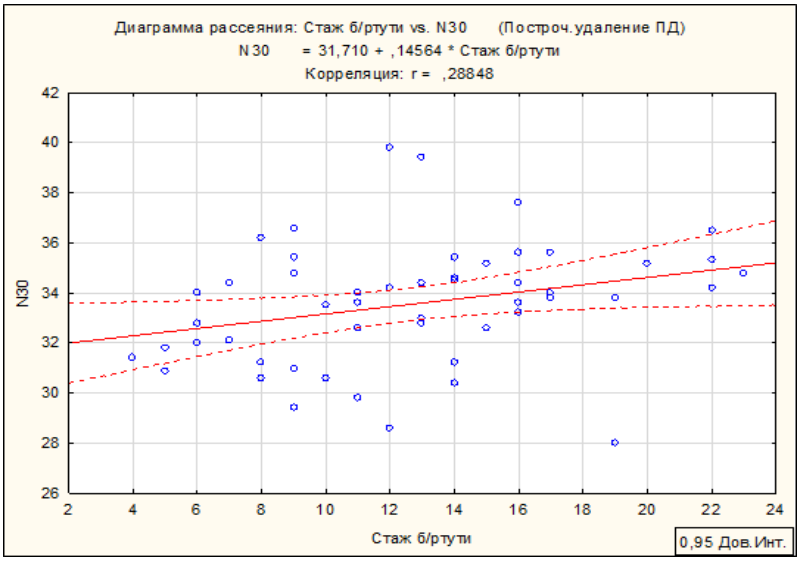


Рис. 3.5

Латентный период компонента N30, p=0,03

Резюме

Анализ центральных проводящих структур выявил нарушения в стволовых, подкорковых и корковых проекциях - регистрировались нарушения электрической активности нейронов, расположенных в области таламической проекции, изменения в соматосенсорной зоне коры головного мозга с нарушением функции проводящих путей, как от таламических, так и от

лимбических подкорковых структур. Центральные изменения носили сходный характер у стажированных работников и пациентов в отдаленном периоде ХРИ. Найденные нарушения у обследованных в отдаленном периоде ХРИ заключались в увеличении латентного периода рассмотренных компонентов, что соответствует прогрессированию процессов демиелинизации аксонов различных структур.

Анализ состояния периферических нервов у стажированных работников, контактировавших с ртутью на производстве, установил характерные изменения, заключавшиеся в субпороговом снижении ЭНМГ показателей. В отдаленном периоде ХРИ, когда контакта с токсикантом нет на протяжении длительного времени, выявленные изменения еще более усугубляются [194].

Изучение динамики изменений функционального состояния проводящих структур выявило у стажированных работников, контактировавших на производстве с соединениями ртути, ухудшение во 2 периоде обследования функционального состояния нейронов восходящих структур спинного мозга, подкорковых образований и соматосенсорной коры головного мозга [194].

Результаты исследования у пациентов в отдаленном периоде ХРИ также свидетельствуют об отрицательной динамике изменений состояния центральных афферентных и периферических проводящих структур, заключавшихся в более выраженных демиелинизирующих изменениях по периферическим нервам верхних и нижних конечностей [196].

ГЛАВА 4 ВЫЯВЛЕНИЕ НАИБОЛЕЕ ИНФОРМАТИВНЫХ ЭЛЕКТРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ СОСТОЯНИЯ ЦЕНТРАЛЬНЫХ И ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ ПРОВОДЯЩИХ СТРУКТУР

4.1 Выявление основных информативных признаков для диагностики поражения проводящих структур при воздействии ртути

Одним из средств изучения многопризнаковых систем, предназначенных для выделения и характеристики независимых факторов, является применение специально разработанных для этих целей методов факторного дискриминантного анализа.

Благодаря методике, появилась возможность выделения информативных признаков, для чего рассчитывается расстояние между группами по заданным мерам сходства (расстояние Махаланобиса), а также выполняется построение линейных дискриминантных классификационных функций, применяемых для проверки заданных групп. Метод дает возможность диагностировать обследуемых лиц по выбранным информативным признакам.

В ходе исследования применялся дискриминантный анализ, данные полученные в каждой группе обследованных сравнивались с результатами, контрольной группы, что позволило определить наиболее информативные ЭНМГ показатели.

Основные информативные признаки для диагностики поражения центральных проводящих структур у стажированных работников, контактировавших с ртутью

Дискриминантный анализ проводился между данными, полученными в группе стажированных работников, подвергавшихся воздействию ртути и контрольной группой. Далее рассчитывалась дискриминантная функция для

определения информативности показателей, полученных при регистрации ССВП.

F = 0,79 + 0,58a + 2,13в – 1,45с - 0,48d , где:

F – дискриминантная функция;

0,79 – константа;

0,58; 2,13; 1,45; -0,48 – дискриминантные коэффициенты, где

a1 – латентный период компонента N30,

a2 – латентный период компонента N20,

a3 – время межпикового интервала N18,

a4 – время межпикового интервала P25.

Достоверность полученных информативных показателей в результате проведенного анализа представлена в таблице 4.1

Таблица 4.1 – Информативность показателей, полученных при регистрации соматосенсорных вызванных потенциалов у стажированных работников

Показатели	F включения	p
1. Латентный период компонента N30, мс	8,53	0,004
2. Латентный период компонента N20, мс	5,92	0,017
3. Латентный период компонента N18, мс	5,77	0,019
4. Латентный период компонента P25, мс	3,87	0,05

Основные информативные признаки для диагностики поражения центральных проводящих структур у пациентов в отдаленном периоде хронической ртутной интоксикации

Дискриминантный анализ проводился между данными, полученными в группе пациентов в отдаленном периоде ХРИ и контрольной группой. Далее рассчитывалась дискриминантная функция для определения информативности показателей, полученных при регистрации ССВП.

F = 0,79 + 0,67a + 1,03в + 0,81с + 0,54d, где:

F - дискриминантная функция;

0,79 – константа;

0,67; 1,03; 0,81; 0,54 – дискриминантные коэффициенты, где

a1 – латентный период компонента P25

a2 - латентный период компонента N11

a3 - латентный период компонента N13- N18

a4 - латентный период компонента N11- N13

Достоверность полученных информативных показателей в результате проведенного анализа представлена в таблице 4.2

Таблица 4.2 – Информативность показателей, полученных при регистрации соматосенсорных вызванных потенциалов у пациентов в отдаленном периоде хронической ртутной интоксикации

Показатели	F включения	p
1. Латентный период компонента P25, мс	7,32	0,008
2. Латентный период компонента N11, мс	6,15	0,01
3. Время межпикового интервала N13-N18,мс	4,66	0,03
4. Время межпикового интервала N11-N13,мс	3,70	0,05

Таким образом, у обследованных стажированных работников наибольшая информативность была установлена у показателей, характеризующих время активации нейронов коры соматосенсорной зоны - латентность компонента N20 (p=0,017), а также латентного периода компонента N30, p=0,004, соответствующих времени активации нейронов коры в результате прихода сенсорной посылки от таламических ядер.

Несколько меньшая чувствительность установлена у компонента N18 (p=0,019), связанного с постсинаптической деполяризацией нейронов ядер таламуса.

В группе пациентов в отдаленном периоде ХРИ наибольшая информативность установлена у латентного периода компонента P25 (p=0,008), отражающего корковую активацию в результате прихода к коре сенсорной посылки от таламических ядер, а также интервала N13-N18 (p=0,03), характеризующего время проведения на участке от шейного утолщения до вентропостеролатерального ядра таламуса.

Основные информативные признаки для диагностики поражения периферических нервов у стажированных работников, контактировавших с ртутью

Дискриминантный анализ проводился между данными, полученными в группе стажированных работников, подвергавшихся воздействию ртути, и контрольной группой. Далее рассчитывалась дискриминантная функция для определения информативности ЭНМГ-показателей.

F = 4,76 + 0,64a - 0,57a1 – 0,56a2 + 0,56a3 + 0,44a4 - 0,23a5 – 0,56a6, где:

где F– дискриминантная функция;

4,76 – константа;

0,64; -0,57; -0,56; 0,59; 0,44 -0,23; -0,56 – дискриминантные коэффициенты;

a1 – СПИ в дистальном отделе моторного компонента срединного нерва (м/с);

a2 – значение проксимально-дистального коэффициента срединного нерва;

a3 – СПИ в дистальном отделе моторного компонента локтевого нерва (м/с);

a4 – СПИ по моторному компоненту большеберцового нерва (м/с);

a5 - амплитуда сенсорного ответа срединного нерва (мкВ);

a6 – СПИ по сенсорному компоненту срединного нерва (м/с);

a7 - амплитуда сенсорного компонента большеберцового нерва (мкВ).

Достоверность полученных информативных показателей в результате проведенного анализа представлена в таблице 4.3.

Таблица 4.3 – Информативность показателей, полученными при электронейромиографическом обследовании стажированных работников

Показатели	F-включения	p
1	2	3
1. Значение проксимально-дистального коэффициента срединного нерва	9,60	0,003
2. Амплитуда сенсорного компонента б/б нерва, мкВ	8,82	0,004
3. СПИ по моторному компоненту большеберцового нерва, м/с	8,48	0,005
4. СПИ в дистальном отделе моторного компонента локтевого нерва, м/с	7,59	0,007

Продолжение таблицы 4.3

1	2	3
5. СПИ в дистальном отделе моторного компонента срединного нерва, м/с	6,80	0,011
6. Амплитуда сенсорного ответа срединного нерва, мкВ	6,46	0,010
7. СПИ по сенсорному компоненту срединного нерва, м/с	3,23	0,043

Основные информативные признаки для диагностики поражения периферических нервов у пациентов в отдаленном периоде хронической ртутной интоксикации

Дискриминантный анализ проводился между данными, полученными в группе пациентов в отдаленном периоде ХРИ и контрольной группой. Далее рассчитывалась дискриминантная функция для определения информативности ЭНМГ-показателей.

F = 6,91 - 0,29a - 0,42a2 + 0,61a3 - 0,49a4 - 0,38a5 - 0,65a6 +0,77a7 – 0,46a8 – 0,49a9, где:

F – дискриминантная функция;

6,91 – константа;

-0,29; -0,42; 0,61; -0,49; -0,38; -0,65; 0,77; -0,46; -0,49 – дискриминантные коэффициенты;

a1 – СПИ на уровне локтя при стимуляции срединного нерва (м/с);

a2 – СПИ в дистальном отделе срединного нерва (м/с);

a3 – значение проксимально-дистального коэффициента срединного нерва;

a4 – амплитуда максимального М-ответа большеберцового нерва (мВ);

a5 – резидуальная латентность большеберцового нерва (мс);

a6 – амплитуда сенсорного ответа срединного нерва (мкВ);

a7 – СПИ по сенсорному компоненту срединного нерва (м/с);

a8 – СПИ по сенсорному компоненту локтевого нерва (м/с);

a9 – СПИ по сенсорному компоненту большеберцового нерва (м/с).

Достоверность полученных информативных показателей в результате проведенного анализа представлена в таблице 4.4.

Таблица 4.4 – Информативность показателей, полученных при электронейромиографическом обследовании пациентов в отдаленном периоде хронической ртутной интоксикации

Показатели	F включения	p
1. СПИ по сенсорному компоненту срединного нерва, м/с	18,3	0,00007
2. Значение проксимально-дистального коэффициента срединного нерва	17,60	0,0001
3. Амплитуда сенсорного ответа срединного нерва, мкВ	14,49	0,0003
4. Амплитуда максимального М-ответа большеберцового нерва, мВ	10,00	0,002
5. СПИ по сенсорному компоненту большеберцового нерва, м/с	6,56	0,013
6. СПИ по сенсорному компоненту локтевого нерва, м/с	6,44	0,014
7. СПИ на уровне локтя при стимуляции срединного нерва, м/с	5,32	0,02
8. СПИ в дистальном отделе срединного нерва, м/с	5,11	0,02
9. Резидуальная латентность большеберцового нерва, мс	3,75	0,048

Проведенное обследование позволило выявить наиболее информативные ЭНМГ показатели в группах обследованных, подвергавшихся в своей профессиональной деятельности воздействию токсических веществ.

У стажированных работников при воздействии ртути на первое место по степени чувствительности выходят показатели состояния сенсорных и моторных аксонов нижних конечностей (p=0,004 – для значения амплитуды сенсорного компонента и p=0,005 – для СПИ по двигательным волокнам большеберцового нерва), меньшую чувствительность показало значение скорости проведения импульса по волокнам срединного нерва (p=0,011 – для моторного и p=0,043 – для сенсорного компонентов).

У пациентов в отдаленном периоде ХРИ наиболее чувствительными были показатели, характеризующие состояние сенсорного компонента срединного нерва: СПИ (p=0,00007) и амплитуда ПД нервного ствола

(p=0,0003). Несколько меньшая чувствительность зарегистрирована при стимуляции моторного компонента большеберцового нерва: для амплитуды М-ответа - p=0,002 и для СПИ по сенсорному компоненту - p=0,013.

Наименьшую чувствительность в этой группе обследованных имело значение РЛ при стимуляции большеберцового нерва (p=0,048).

4.2 Диагностическая эффективность данных регистрации соматосенсорных вызванных потенциалов и показателей электронейромиографии при обследовании стажированных рабочих, контактировавших с ртутью, и пациентов в отдаленном периоде ХРИ

Для оценки надежности и обоснованности использования методов регистрации ССВП и ЭНМГ в диагностике нарушений состояния проводящих структур у пациентов, контактировавших с ртутью, нами с помощью четырехпольной таблицы были рассчитаны показатели чувствительности (Ч) и специфичности (СП) методов исследования (таблица 3.4).

Анализ данных регистрации ССВП показал наиболее высокую чувствительность латентного периода компонентов N10 и P25 при обследовании стажированных рабочих, контактировавших с ртутью, а также длительности интервалов N13-N18 и N18-N20. Отмечалась достаточно высокая специфичность всех полученных показателей в этой группе обследованных – в среднем значение состовило 0,81. При обследовании пациентов в отдаленном периоде ХРИ наибольшая чувствительность была характерна для латентного периода компонентов N10, N13, N18, N30 и длительности интервалов N10-N13 и N13-N18. Вариабельность значения специфичности показателей для этой группы обследованных составила от 0,6 до 0,96.

Наиболее чувствительными ЭНМГ-показателями при обследовании стажированных работников, контактировавших с ртутью на производстве, были изменения, характеризующие состояние срединного (СПИ в дистальном отделе и значение проксимально-дистального коэффициента) и

большеберцового нерва (СПИ в дистальном отделе нервного ствола) (таблица 4.5).

Таблица 4.5 – Диагностическая значимость показателей электронейромиографического обследования и тестирования пациентов

Показатели ЭНМГ	Стажированные работники		Пациенты в отдаленном периоде ХРИ	
	Ч	СП	Ч	СП
Латентность компонентов				
N10	0,8	0,68	0,77	0,63
N11	0,29	0,71	0,48	0,6
N13	0,53	0,89	0,82	0,81
N18	0,47	0,98	0,7	0,96
N20	0,31	0,74	0,35	0,6
P25	0,71	0,87	0,49	0,81
N30	0,46	0,74	0,8	0,6
Длительность интервалов				
N10-N13	0,22	0,6	0,77	0,6
N11-N13	0,07	0,45	0,2	0,45
N13-N18	0,76	0,63	0,79	0,63
N18-N20	0,76	0,67	0,38	0,67
N13-N20	0,45	0,19	0,46	0,19

Примечание:
Ч – чувствительность показателей, СП – специфичность показателей

При обследовании стажированных рабочих, контактировавших с ртутью, наибольшая чувствительность отмечалась для значения СПИ в дистальном отделе нервного ствола и для значения проксимально-дистального коэффициента, а также СПИ по дистальному отделу большеберцового нерва.

В группе пациентов в отдаленном периоде ХРИ высокая чувствительность отмечалась для следующих ЭНМГ показателей: СПИ по дистальному отделу срединного нерва, значения проксимально-дистального коэффициента и резидуальной латентности срединного нерва; СПИ в области локтевого сустава для локтевого нерва; СПИ в дистальном отделе большеберцового нерва.

Отмечается высокая специфичность изменений практически всех ЭНМГ показателей в обеих обследованных группах – значение этого показателя близко к 1 и составляет 0,78-0,99.

Таблица 4.6 – Диагностическая значимость показателей электронейромиографического тестирования лиц, контактировавших с ртутью на производстве [197].

Показатели ЭНМГ	Срединный нерв		Локтевой нерв		Большеберцовый нерв	
	Ч	СП	Ч	СП	Ч	СП
Амплитуда М-ответа (мВ)	0,2 0,1	0,99 1	0,20 0,25	0,98 1	0,1 0,3	0,98 0,99
СПИп (м/с)	0,17 0,23	0,89 0,91	0,31 0,25	0,74 0,89	-	-
СПИл (м/с)	0,35 0,36	0,93 0,90	0,18 0,63	0,44 0,87	-	-
СПИд (м/с)	0,67 0,71	0,97 0,91	0,33 0,47	0,93 0,82	0,91 0,81	0,78 0,85
П/Д коэффициент	0,61 0,67	0,81 0,93	0,15 0,31	0,98 0,56	-	-
РЛ(мс)	0,29 0,65	0,93 0,96	0,13 0,36	0,99 0,98	0,11 0,45	0,89 0,93

Примечания:

1. Над чертой приведены значения, полученные при обследовании стажированных работников, под чертой – при обследовании пациентов в отдаленном периоде ХРИ.

2. Ч – чувствительность показателей, СП – специфичность показателей

Таким образом, при регистрации ССВП, отмечаются следующие патологические изменения у пациентов, контактировавших с ртутью на производстве - проведение по афферентным проводящим структурам на периферическом и подкорковом уровнях и на уровне соматосенсорной зоны коры головного мозга.

Характерными изменениями, по данным ЭНМГ-обследования, являются изменения скорости проведения импульса в дистальном отделе верхних конечностей и в большей степени - нижних конечностей, что соответствует особенностям токсических полиневропатий.

Проведенный анализ показал высокую специфичность практически всех рассмотренных показателей ССВП и данных ЭНМГ обследования, т.е. опираясь на результаты исследования невозможно отнести здоровых лиц к категории больных. Достаточно высокое значение чувствительности таких

показателей как СПИ в дистальном отделе периферических нервов верхних и нижних конечностей обеспечивает выявление пациентов с диагнозом полиневропатия.

Резюме

Исследования позволили выявить высокую информативность ЭНМГ показателей, характеризующих состояние дистальных отделов периферических аксонов для диагностики поражений периферических нервов от воздействия паров металлической ртути [190].

На доклиническом этапе воздействия соединений ртути (группа стажированных работников) наиболее достоверные изменения регистрировались при определении скоростных показателей сенсорного и моторного компонентов периферических нервов нижних конечностей.

Далее наибольшую чувствительность имели показатели, характеризующие состояние сенсорных волокон срединного нерва.

Оценка эффективности результатов регистрации ССВП показала, что наибольшая достоверность получена для показателей, характеризующих время деполяризации нейронов соматосенсорной зоны коры головного мозга, что свидетельствовало о формировании патологических изменений на этом уровне центральной нервной системы на донозологическом этапе. В отдаленном периоде ХРИ сохраняется высокая чувствительность компонентов, характеризующих состояние нейронов соматосенсорной зоны коры головного мозга, проводящих структур на уровне таламических ядер.

ГЛАВА 5 ВЗАИМОСВЯЗЬ ИЗМЕНЕНИЙ УРОВНЯ НЕЙРОНАЛЬНЫХ АУТОАНТИТЕЛ И СОСТОЯНИЯ ЦЕНТРАЛЬНЫХ И ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ ПРОВОДЯЩИХ СТРУКТУР ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ МЕТАЛЛИЧЕСКОЙ РТУТИ

5.1 Сопряженность уровня нейрональных аутоантител и развития патологии центральных афферентных проводящих структур при воздействии металлической ртути

При анализе результатов данных, полученных при регистрации ССВП у стажированных рабочих, контактировавших с парами металлической ртути, выявлялись изменения в функциональном состоянии периферических и центральных афферентных проводящих структур. Изменения на периферическом уровне состояли в увеличении латентности потенциала действия нервных волокон плечевого сплетения и замедлении постсинаптической активности на уровне нейронов задних столбов спинного мозга. Изменялось время постсинаптической деполяризации ядер таламической области, что проявлялось в возрастании латентности компонента N18. Изменение значений этого показателя позволяет использовать его в диагностике для оценки состояния таламических структур и в качестве маркера, характеризующего изменение времени проведения на доталамических уровнях афферентных путей [194,218,319,356].

В группе стажированных работников отмечалось нарушение активности корковых нейронов соматосенсорной зоны, что подтверждало статистически значимое увеличение латентности пика P25 и, связанного с ним, компонента N30. Этот комплекс отражает активность нейронов коры головного мозга в результате прихода сенсорной посылки от таламических ядер.

У пациентов в отдаленном периоде ХРИ отмечалось возрастание времени постсинаптической активации нейронов задних рогов спинного мозга на уровне шейного утолщения, в ответ на импульсы, приходящие по коллатералям быстропроводящих волокон задних столбов. В целом, у пациентов в

отдаленном периоде ХРИ, возрастало время центрального проведения - от нижних отделов ствола до коры головного мозга.

Далее, на следующем этапе исследования, проводилось изучение характера изменений в содержании аутоантител к регуляторным нейрональным белкам в зависимости от изменения показателей, характеризующих состояние центральных афферентных проводящих структур, согласно данным, полученным при регистрации ССВП [194].

Пациенты обеих групп были разделены на подгруппы по следующим критериям: пациенты без изменений показателей, полученных при регистрации ССВП (1 подгруппа - 12 человек из числа стажированных работников, контактировавших с ртутью, и 2 подгруппа - 15 человек в отдаленном периоле ХРИ). Обследованные, у которых были выявлены изменения показателей, полученных при регистрации ССВП, составили 2 подгруппу из 10 человек стажированных работников, и 4 подгруппу - из 15 пациентов в отдаленном периоде ХРИ (таблица 5.1).

Таблица 5.1 – Показатели содержания антител к нейрональным белкам в зависимости от изменения показателей, полученных при регистрации соматосенсорных вызванных потенциалов, Me (25–75-й процентили)

Показатели	1 группа Стажированные работники		2 группа Пациенты в отдаленном периоде ХРИ		Контрольная группа	Значение p
	Без изменений по данным регистрации ССВП	С изменениями по данным регистрациисССВП	Без изменений по данным регистрации ССВП	С изменениями по данным регистрации ССВП		
	1 п/группа n=12,	2 п/группа n=10	3 п/группа n=15	4 п/группа n=15	5 п/группа n=26	
1	2	3	4	5	6	7
АТ к S-100, мкг/л	0,63 (0,49-1,09)	0,79 (0,72-1,12)	0,80 (0,61-0,93)	0,77 (0,61-0,93)	0,93 (0,67-0,97)	$^{**1-2}$ p=0,008
АТ к ОБМ, мкг/л	0,24 (0,20-0,28)	0,26 (0,23-0,36)	0,26 (0,21-1,29)	0,38 (0,29-0,37)	0,34 (0,23-0,46)	$^{*3-4}$ p=0,04
АТ к MAG, мкг/л	340,6 (290,3-386,1)	400,0 (344,1-506,7)	416,3 (406,8-482,0)	555,1 (426,7-663,7)	260,69 (242,2-345,7)	$^{*2-4}$ p=0,01 $^{*2-5}$ p=0,025 $^{*3-4}$ p=0,01 $^{***4-5}$ p=0,0003 $^{**3-5}$ p=0,001

Продолжение таблицы 5.1

1	2	3	4	5	6	7
АТ к ДНК, мкг/л	0,21 (0,17-0,25)	0,21 (0,16-0,25)	0,33 (0,24-0,41)	0,29 (0,26-0,28)	0,18 (0,15-0,22)	** $^{2-4}$ p=0,007 * $^{4-5}$ p=0,03 * $^{3-5}$ p=0,01

Примечания:

1. Статистически значимые различия между показателями, полученными в группах обследованных, обозначены: * - при p<0,05; ** - при p<0,01; *** - при p<0,001.

2. Цифрами обозначены номера групп, между показателями которых выявлены статистически значимые различия.

Сравнительная оценка содержания нейрональных регуляторных белков выявила возрастание уровня АТ к белку S-100 в подгруппе стажированных работников с наличием изменений в состоянии афферентных структур (p<0,01). В этой же подгруппе пациентов отмечалось увеличение уровня АТ к MAG при сравнении с данными, полученными в контрольной группе (p<0,01) [188].

У пациентов в отдаленном периоде ХРИ с наличием изменений в состоянии афферентных структур (4 подгруппа), при сравнении с подгруппой без таковых (3 подгруппа), отмечалось статистически значимое возрастание количества АТ к общему белку миелина и миелин-ассоциированному гликопротеину (p<0,01). При сравнении с показателями, полученными в контрольной группе, выявлялось повышение у пациентов 4 подгруппы количества АТ к MAG (p<0,001) и ДНК (p<0,05). Характерным было увеличение уровня АТ к MAG (p=0,001) и ДНК (p=0,01) в подгруппе пациентов без выявленных изменений по данным, полученным при регистрации ССВП [188].

Возможно, что в данном случае имеет место активный процесс разрушения специализированных нервных клеток и повышения продукции их антигенов, на которые и вырабатываются соответствующие антитела. Выявленное повышение АТ к нейрональным белкам у лиц с нарушениями функционального состояния афферентных проводящих структур может говорить о протекании процесса нейродегенерации в центральных проводящих

путях. Увеличение концентрации в плазме крови белка S-100, ОБМ является надежным маркером деструкции миелина [194].

Возрастание уровня антител к этим белкам может сопровождать процессы патологических изменений в состоянии нервных аксонов, в т.ч. при активных демиелинизирующих процессах, отражая повреждение интактных миелиновых оболочек [22,191].

На развитие аутоиммунного процесса и патологические изменения в ЦНС указывает повышение уровня антител к MAG и ДНК.

Сопряженность изменений в центральных проводящих структурах и содержания антител к нейрональным белкам подтверждается и результатами корреляционного анализа. Отмечаются следующие статистически значимые прямые корреляционные зависимости в группе стажированных рабочих, контактировавших с парами металлической ртути: сопряженность уровня антител к белку S-100 и латентностью пика N25 (p=0,33), длительностью интервала N18-N20 (p=0,36); сопряженность количества антител к общему белку миелина и длительностью интервала N10-N13 (p=0,37); содержания антител к ДНК и длительностью интервала N10-N13 (p=0,33) и N11-N13 (p=0,31). В группе пациентов в отдаленном периоде ХРИ выявлены статистически значимые корреляционные зависимости между содержанием антител к MAG и латентностью пиков N13 (p=0,42) и N25 (p=0,35), длительностью интервалов N13-N20 и N13-N18 (p=0,31). Данные, полученные при проведении корреляционного анализа, доказывают патогенетическую роль аутоиммунного процесса в формировании нарушения состояния центральных проводящих афферентных структур у стажированных рабочих при воздействии паров металлической ртути (взаимосвязь между уровнем антител и временем активации нейронов соматосенсорной зоны коры головного мозга, временем постсинаптической активации нейронов задних рогов спинного мозга) [188].

Полученные результаты подтверждают наличие взаимосвязи между содержанием антител и степенью выраженности демиелинизирующих изменений в проводящих структурах, что доказывается корреляционной связью

между содержанием антител к миелин-ассоциированному гликопротеину и временем проведения импульса от нижних отделов ствола до коры головного мозга, т.е. временем центрального проведения, у пациентов в отдаленном периоде ХРИ.

Проведенное исследование позволило установить возрастание количества антител к нейрональным белкам у стажированных работникв, контактировавших с парами металлической ртути, и у пациентов в отдаленном периоде ХРИ. Одной из причин, лежащих в основе выявленных процессов, может являться нарушение резистентности гематоэнцефалического барьера при воздействии паров металлической ртути в условиях производства. Повреждение гематоэнцефалического барьера является типовым процессом в ЦНС, при котором с помощью клинико-иммунологических исследований, выявляются антитела к нейрональным белкам, регуляторным нейропептидам и тканевым структурам мозга**.** Учитывая специфичность рассмотренных антител к белку S-100, ОБМ и MAG, можно предположить и точки воздействия нейротоксиканта, которыми являются астроциты, олигодендроглиоциты и белки миелина ЦНС [188].

5.2 Сопряженность уровня нейрональных аутоантител и развития патологии периферических проводящих структур при воздействии металлической ртути

На следующем этапе исследования был изучен характер изменений содержания уровня антител к нейрональным белкам в зависимости от состояния периферических нервов по данным ЭНМГ-обследования.

В группе стажированных работников, у которых выявлялись демиелинизирующие изменения, отмечалось возрастание количества антител к MAG при сравнении с данными, полученными в контрольной группе ($p<0,05$) (таблица 5.2).

Для пациентов с наличием демиелинизирующих нарушений в состоянии периферических нервов, в отдаленном периоде ХРИ, было характерным возрастание уровня антител к MAG ($p<0,05$) и антител к ДНК ($p<0,05$). Значение этих показателей в группе пациентов в отдаленном периоде ХРИ статистически значимо превышает уровень антител к MAG ($p<0,01$) и к ДНК ($p<0,05$) в группе стажированных рабочих [193].

Таблица 5.2 – Показатели содержания антител к нейрональным белкам в зависимости от изменений показателей, полученных при проведении электронейромиографии, Me (25–75-й процентили)

Показатели	Стажированные работники (1 группа)		Пациенты в отдаленном периоде ХРИ (2 группа)		Контрольная группа	Значение p
	Без изменений по данным регистрации ЭНМГ	С изменениями по данным регистрации ЭНМГ	Без изменений по данным регистрации ЭНМГ	С изменениями по данным регистрации ЭНМГ		
	1 п/группа n=12,	2 п/группа n=10	3 п/группа n=15	4 п/группа n=15	5 п/группа n=26	
S-100, мкг/л	0,84 (0,59-1,11)	0,78 (0,60-0,98)	0,97 (0,44-1,17)	0,72 (0,61-0,80)	0,93 (0,67-0,97)	
АТ к ОБМ, мкг/л	0,31 (0,23-0,34)	0,24 (0,21-0,26)	0,26 (0,16-0,29)	0,36 (0,22-0,38)	0,34 (0,23-0,46)	
АТ к MAG, мкг/л	390,0 (308,8-401,8)	340,60 (290,3-400,0)	481,9 (350,4-551,7)	541,4 (426,7-633,7)	260,69 (242,2-345,7)	* 4-5 p=0,004 ** 2-4 p=0,010 *** 3-4 p=0,001
АТ к ДНК, мкг/л	0,21 (0,16-0,24)	0,22 (0,17-0,25)	0,25 (0,16-0,28)	0,25 (0,17-0,28)	0,18 (0,15-0,22)	** 2-4 p=0,007 * 4-5 p=0,03 * 4-5 p=0,003

Примечания:

1. Статистически значимые различия между показателями, полученными в группах обследованных, обозначены: * - при $p<0,05$; ** - при $p<0,01$; *** - при $p<0,001$.

2. Цифрами обозначены номера групп, между показателями которых выявлены статистически значимые различия.

Сопряженность процессов демиелинизации в состоянии периферических нервов, выявленная по результатам ЭНМГ обследования, и изменения содержания антител, подтверждается данными корреляционного анализа [193]. У стажированных работников, контактировавших с соединениями ртути, выявлена обратная корреляционная зависимость между содержанием антител к MAG и амплитудой М-ответа периферических нервов верхних конечностей ($r=-0,56$, $p<0,01$) и прямая корреляция с временем прохождения импульса на уровне концевых немиелинизированных волокон ($r=0,43$, $p<0,05$); выявлена обратная корреляционная зависимость между содержанием антител к ОБМ и скоростью проведения импульса по моторным аксонам большеберцового нерва ($r=-0,35$, $p<0,05$) и прямая корреляция – с резидуальной латентностью ($r=0,34$, $p<0,05$); выявлена прямая корреляционная зависимость между уровнем антител к ДНК и резидуальной латентностью нервов верхних конечностей ($r=0,57$, $p<0,01$) и обратная - с амплитудой М-ответа моторного компонента большеберцового нерва ($r=-0,43$, $p<0,05$) [193].

У пациентов в отдаленном периоде ХРИ выявлена прямая корреляция между содержанием антител к MAG и резидуальной латентностью срединного нерва ($r=0,42$, $p<0,05$); содержанием антител к ОБМ и скоростью проведения импульса по моторному компоненту локтевого и большеберцового нервам ($r=-0,62$ и $r=-0,70$ соответственно, $p<0,01$), значением проксимально-дистального коэффициента локтевого нерва ($r=-0,59$, $p<0,05$); содержанием антител к ДНК и амплитудой М-ответа локтевого и большеберцового нервов ($r=-0,76$, $p<0,01$ и $r=-0,49$, $p<0,05$ соответственно), и значением проксимально-дистального коэффициента локтевого нерва ($r=-0,51$, $p<0,05$) [193].

Таким образом, анализ полученных результатов показал, что при формировании демиелинизирующего процесса в периферических нервах у пациентов, контактировавших с парами металлической ртути, выявленного по результатам ЭНМГ обследования, наблюдается возрастание содержания антител к MAG (белку, экспрессирующемуся на шванновских клетках периферической нервной системы) [193].

Резюме

Проведенное исследование установило нарушения в стволовых, подкорковых и корковых проекциях центральных афферентных проводящих путей у стажированных работников, контактировавших с парами металлической ртути, и пациентов в отдаленном периоде ХРИ. У последних регистрировались более выраженные изменения, заключавшиеся в увеличении времени активации нейронов соматосенсорной зоны коры головного мозга и нарушении проведения от таламических ядер до нейронов корковой проекции. Выявлена взаимосвязь между выраженностью изменений центральных афферентных проводящих структур и содержанием аутоантител к специализированным структурам нервной ткани (белкам S-100, общему белку миелина, миелин ассоциированному гликопротеину) при воздействии паров металлической ртути, что может свидетельствовать о протекании общего процесса нейродегенерации в центральных структурах. Установлено, что уровень нейрональных антител служит уникальным маркером степени выраженности демиелинизирующих поражений центральных проводящих путей при воздействии паров металлической ртути [188]. Выявлена взаимосвязь между протеканием иммунопатологических реакций и демиелинизирующими изменениями в периферических нервах. Считается, что иммунные процессы индуцируются антигенными структурами, прежде всего, основным белком миелина и гликопротеином миелина, что и доказано в нашем исследовании. Процессы активации деятельности иммунных клеток и возрастание их содержания в крови приводит в дальнейшем к усугублению демиелинизации аксонов, аксональному либо нейрональному поражению и гибели олигодендроцитов. Данный процесс может препятствовать протеканию процессов ремиелинизации, и проявляться в дальнейшем в прогрессировании снижения скорости проведения импульса по аксонам различных структур нервной системы [193].

ГЛАВА 6 РОЛЬ ИЗМЕНЕНИЙ ГЕМОДИНАМИКИ В СОСТОЯНИИ ЦЕНТРАЛЬНЫХ И ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ ПРОВОДЯЩИХ СТРУКТУР ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ МЕТАЛЛИЧЕСКОЙ РТУТИ

6.1 Оценка церебральной гемодинамики у обследованных лиц

У пациентов в отдаленном периоде ХРИ была проведена оценка линейной скорости кровотока в магистральных экстракраниальных артериях. При сравнении показателей, характеризующих линейную скорость кровотока по основным артериям у пациентов в отдаленном периоде ХРИ и у стажированных рабочих, контактировавших с ртутью, не выявлено статистически значимых различий между показателями (таблица 6.1).

Оценка показателей, характеризующих вазодилататорную и вазоконстрикторную функции, выявила, что в группе стажированных работников, без диагноза профзаболевание, более чем в 50% случаев получена адекватная реакция по результатам гиперкапнической пробы. В группе пациентов в отдаленном периоде ХРИ в большинстве случаев наблюдался либо парадоксальный ответ, либо регистрировалось его отсутствие.

Таблица 6.1 – Показатели, характеризующие состояние церебральной гемодинамики у лиц, контактировавших с ртутью (M±m) [187].

Показатели гемодинамики	1 группа Стажированные работники, n=34	2 группа Пациенты в отдаленном периоде ХРИ, n=51
1	2	3
Систолическая ЛСК по общей сонной артерии, см/сек	70,51±3,50	64,4±1,9
Диастолическая ЛСК по общей сонной артерии, см/сек	14,02±1,01	14,7±0,6
Систолическая ЛСК по внутренней сонной артерии, см/сек	49,62±2,61	43,4±1,5
Диастолическая ЛСК по внутренней сонной артерии, см/сек	20,80±1,43	16,7±0,9
Ri по внутренней сонной артерии	0,51±0,01	0,61±0,01

Продолжение таблицы 6.1

1	2	3
Pi по внутренней сонной артерии	1,03±0,05	1,20±0,09*
К+	1,03±0,03	1,03±0,04
К-	0,80±0,02	0,91±0,06
Парадоксальная вазодилатационная проба,%	5,8±0,9	27,4±0,8**
Отрицательная вазодилатационная проба, %	35,2±0,9	43,1±1,0*
Положительная вазодилатационная проба,%	59,0±1,0**	29,4±1,3
Парадоксальная вазоконстрикторная проба,%	11,8±0,8	76,5±4,8***
Отрицательная вазоконстрикторная проба, %	14,7±1,2	15,7±0,8
Положительная вазоконстрикторная проба,%	73,5±2,6***	7,8±1,3
Индекс вазомоторной реакции	23,2±3,7**	12±0,7

Примечания:

1. Статистически значимые различия между показателями, полученными в группах обследованных, обозначены: * - при $p<0,05$; ** - при $p<0,01$; *** - при $p<0,001$.

2. ЛСК – линейная скорость кровотока.

При проведении гиповентиляционной пробы отмечалось нарушение гемодинамического ответа, выражающегося либо в его снижении, либо в наличии парадоксальной реакции. Такая форма ответа наболее часто встречалась у пациентов в отдаленном периоде ХРИ. Количество случаев нарушения гемодинимического ответа, зарегистрированных в этой группе обследованных, статистически значимо отличалось от полученных в группе стажированных работников, контактировавших с ртутью. Исходя из вышесказанного, можно говорить об истощении вазодилататорного компонента цереброваскулярной реактивности у пациентов в отдаленном периоде ХРИ. В группе стажированных работников, контактировавших с ртутью на производстве, в большинстве случаев сохранен вазоконстрикторный компонент регуляции [187].

Несмотря на то, что снижение суммарного индекса реактивности, характеризующего общий цереброваскулярный резерв, наблюдалось в обеих обследуемых группах, более низким суммарный индекс вазомоторной реактивности был в группе пациентов в отдаленном периоде ХРИ (различия между группами были статистически значимыми). У пациентов в отдаленном периоде ХРИ патологическая реактивность мозговых сосудов встречалась чаще, чем у обследованных без диагноза профинтоксикации. Следовательно, у пациентов в отдаленном периоде ХРИ, происходит снижение резервно-адаптационных возможностей сосудистой системы и, вследствие этого, происходит снижение функционального резерва мозгового кровообращения. Выявленные в нашем исследовании нарушения цереброваскулярной реактивности, в свою очередь, могут отражать расстройство процессов ауторегуляции мозгового кровотока по метаболическому контуру [187].

6.2 Сопряженность состояния центральных афферентных проводящих структур и выраженности изменений церебральной гемодинамики у обследованных лиц

На следующем этапе исследований было проведено изучение изменений в функциональном состоянии афферентных проводящих структур в зависимости от процессов в ауторегуляции церебральной гемодинамики. Обследованные пациенты обеих групп были разделены на подгруппы: первую и третью подгруппы составили 24 человека стажированных работников и 20 человек в отдаленном периоде ХРИ соответственно. У лиц 1 и 3 подгруппы не было выявлено изменений по результатам, полученным при проведении ультразвуковой допплерографии (УЗДГ). Во вторую и четвертую подгруппы вошли обследованные с наличием изменений в регуляции экстрацеребральных сосудов по метаболическому контуру. В обеих подгруппах было по 16 человек из группы стажированных работников и пациентов в отдаленном периоде ХРИ (таблица 6.2) [187].

Таблица 6.2 – Изменение показателей, полученных при регистрации соматосенсорных вызванных потенциалов в зависимости от состояния реактивности церебральных сосудов (M±m)

Показатели	Стажированные работники		Пациенты в отдаленном периоде ХРИ		Контрольная группа, n=26
	Нет изменений по УЗДГ n=24	Изменения по УЗДГ, n=16	Нет изменений по УЗДГ, n=20	Изменения по УЗДГ, n=16	
	Латентность компонентов, мс				
N10	10,4±0,14	9,93±0,24	10,6±0,18	10,77±0,13	9,4 ± 0,2
N11	12,7±0,22	11,67±0,28	13,13±0,22	12,8±0,16	12,3 ± 0,1
N13	14,3±0,15	13,5±0,95	14,7±0,21	14,4±0,19	13,7 ± 0,2
N18	18,2±0,15	18,2±0,18	18,7±0,19	18,9±0,30 * 4 -5	17,8 ± 0,10
N20	20,0±0,19	20,3±0,21	20,4±0,19	20,9±0,33	20,1 ± 0,15
P25	23,85±0,40	23,9±0,48	24,13±0,27 * 3-5	25,07±0,38 *4-5	22,0 ± 0,29
N30	32,2±0,27	32,6±0,48	32,5±0,58 *3 -5	33,1±0,50 * 4-5	29,8 ± 0,88
Длительность межпиковых интервалов, мс					
N10-N13	3,9±0,17	3,72±0,20	3,98±0,26	3,53±0,22	3,5 ± 0,1
N11-N13	1,73±0,10	1,76±0,10	1,8±0,14	1,65±0,10	1,6 ± 0,09
N13-N18	3,82±0,20	4,63±0,24	4,21±0,20	4,34±0,29	4,7 ± 0,20
N18-N20	1,84±0,09	2,11±0,12 * 1-2 Δ 2-5	1,78±0,10	2,09±0,14 * 4-5	1,7 ± 0,08
N13-N20	5,6±0,23	6,15±0,21 * 1-2	5,87±0,24	6,79±0,16 Δ 3-4; * 4-5	5,8 ± 0,06

Примечания:

1. Статистически значимые различия между показателями, полученными в группах обследованных и нормативными значениями, обозначены:

* - при $p<0,05$.

2. Значимые различия между показателями, полученными в группах обследованных обозначены: $^{\Delta}$ - при $p<0,05$.

При сравнении функционального состояния афферентных проводящих структур в подгруппах с наличием изменений в регуляторных гемодинамических механизмах и без таковых было выявлено статистически значимое возрастание длительности межпикового интервала N13-N20 ($p<0,05$)

у обследованных 2 и 4 подгрупп, у стажированных работников отмечалось статистически значимое увеличение длительности межпикового интервала N18-N20 ($p<0,05$).

Сравнение результатов, полученных при регистрации ССВП с данными обследования лиц контрольной группы, выявило, что у стажированных работников без нарушений регуляции вазомоторных центров по результатам, полученным при проведении УЗДГ, не установлено статистически значимых различий с данными обследования лиц контрольной группы. У пациентов с наличием изменений в состоянии метаболического контура регуляции гемодинамики отмечалось статистически значимое возрастание длительности межпикового интервала N18-N20 ($p<0,05$).

В подгруппе пациентов в отдаленном периоде ХРИ без выявленных нарушений состояния гемодинамических показателей наблюдалось статистически значимое увеличение латентности пиков P25 и N30 ($p<0,05$). В подгруппе с наличием нарушений по данным УЗДГ отмечалось статистически значимое возрастание латентного периода компонентов N18, P25 и N30 ($p<0,05$) и увеличение длительности межпиковых интервалов N18-N20 и N13-N20 ($p<0,05$) [187].

Таким образом, у пациентов, подвергавшихся воздействию металлической ртути на производстве, было выявлено наличие сопряженности изменений в состоянии центральных афферентных проводящих структур, которые заключались в возрастании времени центрального проведения, т.е. проведения от нижних отделов ствола до коры головного мозга, и функциональных изменений в метаболической регуляции диаметра церебральных сосудов. При сравнении с данными, полученными в контрольной группе, наиболее выраженные изменения показателей, характеризующих патологическое состояние показателей, полученных при регистрации ССВП, отмечались в подгруппе пациентов в отдаленном периоде ХРИ с наличием нарушений регуляции церебральных сосудов. Выявленные изменения касались

нарушения состояния проводящих структур на уровне таламических и корковых областей.

Сопряженность изменений в состоянии центральных афферентных проводящих путей и гемодинамических показателей подтверждалась данными корреляционного анализа. У стажированных работников, контактировавших с ртутью, установлена отрицательная корреляционная взаимосвязь, между латентным периодом пика N11 и значением индекса вазомоторной реактивности по внутренней сонной артерии ($r=0,38$, $p<0,05$), выявлена прямая корреляция между латентным периодом пика N13 и индексом ВМР правой внутренней сонной артерии ($r=0,32$, $p<0,05$). Установлена отрицательная корреляция между значением длительности интервала N13-N18 и показателем индекса вазомоторной реакции ($r=0,35$, $p<0,05$), значением длительности интервалов N18-N20 и N13-N20 и индексом вазомоторной реакции ($r=0,35$ и $r=0,39$ соответственно, $p<0,05$).

У пациентов в отдаленном периоде ХРИ была установлена отрицательная статистически значимая корреляционная взаимосвязь между длительностью интервала N18-N20 и значением индекса вазомоторной реакции ($r=0,42$, $p<0,05$) [187].

6.3 Оценка состояния периферического кровообращения и реактивности сосудов у обследованных лиц

С применением метода реовазографии были обследованы стажированные работники, контактировавшие с парами металлической ртути на производстве (1 группа) (таблица 6.3). У пациентов наблюдались более выраженные изменения в состоянии периферических сосудов на нижних конечностях при сравнении с данными, полученными в контрольной группе. Было выявлено статистически значимое снижение значения реографического и дикротического индексов ($p<0,05$), снижение значения диастолического индекса ($p<0,01$), уменьшение времени быстрого и медленного кровенаполнения ($p<0,01$). На

верхних конечностях регистрировалось возрастание максимальной скорости быстрого кровенаполнения и времени распространения пульсовой волны ($p<0,01$).

Таблица 6.3 – Состояние реактивности периферических сосудов у обследованных (M±m)

Показатели	Данные РВГ обследования (кисти)		
	Стажированные работники (n=47)	Пациенты в отдаленном периоде ХРИ (n=51)	Контрольная группа (n=26)
1	2	3	4
РИ, Ом	0,124±0,012* $^{1-2}$	0,09±0,005^{*2-3}	0,13±0,015
Модуль упругости, % (МУ)	15,0±70,57	14,02±0,61 $^{*2-3}$	18,33±1,11
Максимальная скорость быстрого кровенаполнения, Ом/с (МСБК)	1,82±0,10**$^{1-3}$	1,80±0,13 **$^{2-3}$	1,06±0,12
Показатель эластичности сосудов, % (ПЭС)	108,7±5,10	103,3±5,32	100,2±2,11
Показатель периферического сосудистого сопротивления, % (ППСС)	58,09±2,72	55,47±3,14	51,±21,82
Дикротической индекс, % (ДКИ)	42,17±1,09 $^{**1-2}$	39,02±0,34	41,2±3,20
Время распространения пульсовой волны, мс (ВРПВ)	145,42±4,66 $^{**1-3}$	144,05±5,18^{**2-3}	105,2±7,10
Скорость распространения пульсовой волны, м/с (СРПВ)	7,12±0,20	7,39±0,14	7,75±0,35
	Данные РВГ обследования (стопы)		
РИ, Ом	0,108±0,004 *$^{1-3}$	0,105±0,005 $^{*2-3}$	0,125±0,008
Модуль упругости, % (МУ)	14,36±0,39**$^{1-3}$	14,30±0,51**$^{1-3}$	18,33±0,75
Показатель эластичности сосудов, % (ПЭС)	104,14±3,82	107,18±5,40	100,20±7,52

Продолжение таблицы 6.3

1	2	3	4
Дикротической индекс, % (ДКИ)	25,19±4,83 *1-3	25,28±4,47 *2-3	37,5±3,75
Время быстрого кровенаполнения, с (ВБКН)	57,65±1,06 **1-3	57,53±2,17 **2-3	90,1±5,50
Время медленного кровенаполнения, с (ВмКН)	59,5±0,81 *1-3	62,3±0,90	72,3±0,90
Диатолический индекс, % (ДИ)	24,03±4,30 **1-3	25,05±5,36 **2-3	53,56±9,93
Скорость распространения пульсовой волны, м/с (СРПВ)	6,52±0,08	6,63±0,15	7,8±1,51

Примечания:

1. Статистически значимые различия между показателями, полученными в группах обследованных, обозначены: * - при $p<0,05$; ** - при $p<0,01$; *** - при $p<0,001$.

2. Цифрами обозначены номера групп, между показателями которых выявлены статистически значимые различия.

В группе пациентов в отдаленном периоде ХРИ на верхних и нижних конечностях регистрировалось снижение реографического индекса ($p<0,05$). На верхних конечностях отмечалось увеличение максимальной скорости быстрого кровенаполнения и возрастание времени распространения пульсовой волны ($p<0,01$). Обследование на нижних конечностях выявило снижение значений дикротического и диастолического индексов ($p<0,05$ и $p<0,01$ соответственно) и уменьшение времени быстрого и медленного кровенаполнения ($p<0,01$).

Таким образом, были выявлены выраженных изменения в состоянии периферического кровотока у пациентов 2 обследованной группы. У пациентов в отдаленном периоде ХРИ отмечалось снижение реографического индекса на верхних и нижних конечностях - основной характеристики, отражающей снижение кровотока.

В группе стажированных работников, контактировавших с ртутью на производстве, и в группе у пациентов в отдаленном периоде ХРИ выявлялось

снижение тонуса артериальных сосудов нижних конечностей крупного, мелкого и среднего калибра. На изменение эластико-тонических свойств сосудов указывал и однонаправленный характер изменений совокупности таких реографических показателей, как снижение времени медленного и быстрого кровенаполнения и дикротического индекса [192].

На наличие сниженного сосудистого тонуса у пациентов обеих обследованных групп указывало возрастание времени распространения пульсовой волны. Этот показатель характеризует тонус сосудов на участке от сердца до исследуемой области, высокое значение его характерно для пациентов с наличием вегетососудистой дистонии по гипотоническому типу [49,192,227,284].

Исходя из вышесказанного, можно считать установленным факт, что в группе лиц, контактировавших на производстве с металлической ртутью, отмечалось изменение состояния периферических сосудов в виде снижения эластико-тонических свойств и кровенаполнения, больше выраженное на ногах. У пациентов в отдаленном периоде ХРИ наряду с изменением тонуса сосудов отмечался дефицит кровенаполнения не только на нижних, но и на верхних конечностях [192].

6.4 Сопряженность состояния кровообращения и тонуса сосудов и выраженности изменений в периферических нервах у обследованных лиц

Дальнейшие исследования касались изучения изменений данных, полученных при РВГ обследовании верхних и нижних конечностей в зависимости от показателей, характеризующих состояние периферических нервов, по данным ЭНМГ-обследования. Стажированные работники, контактировавшие с парами металлической ртути, и пациенты в отдаленном периоде ХРИ были разделены на 2 подгруппы: 1 и 3 подгруппы составили лица без выраженных изменений по данным ЭНМГ - 23 человек из числа стажированных работников и 21 человек - в отдаленном периоде ХРИ соответственно. Во 2 и 4 подгруппы вошли обследованные с выявленными

демиелинизирующими изменениями в состоянии периферических нервов на верхних и нижних конечностях. Это были 24 человека из группы стажированных работников и 30 пациентов в отдаленном периоде ХРИ (таблица 6.4).

Таблица 6.4 – Показатели, полученные при проведении реовазографии в зависимости от выраженности изменений показателей электронейромиографии (M±m)

Показатели	1 группа Стажированные работники		2 группа Пациенты в отдаленном периоде ХРИ	
	1 подгруппа Без демиелинизирующих изменений	2 подгруппа С наличием демиелинизирующих изменений	3 подгруппа Без демиелинизирующих изменений	4 подгруппа С наличием демиелинизирующих изменений
	n = 23	n = 24	n =21	n = 30
Показатели РВГ, полученные при обследовании верхних конечностей				
РИ	0,11±0,01	0,12±0,002	0,10±0,006^{***1-2}	0,8±0,007
МУ	15,13±0,69	15,06±0,67	13,06±0,54	14,72±0,90
МСКБН	1,89±0,18	1,84±0,13	1,89±0,21	1,80±0,13
ПЭС	108,08±10,12	105,9±6,77	111,8±0,60^{**1-3}	91,52±3,43
ППСС	61,76±1,55	55,13±1,25 *$^{1-2}$	52,70±4,25	57,52±4,59
ДКИ	48,0±2,58	37,0±1,84 **$^{1-2}$	38,88±4,95	39,16±4,46
ВРПВ	141,2±17,20	148,5±6,54	134,25±5,13 **$^{1-2}$	152,04±3,03
СРПВ	7,03±0,33	7,29±0,29	7,50±0,28	7,27±0,14
Показатели РВГ, полученные при обследовании нижних конечностей				
РИ	0,10± 0,009	0,11±0,005	0,11±0,009	0,10±0,006
МУ	14,68±0,61	13,80±0,53	14,78±0,98	14,07±0,59
ПЭС	105,7±2,97	104,8±5,36	121,5±5,83 * $^{1-3}$	100,38±3,72
ДКИ	23,13±1,59	19,63±0,68 *$^{1-2}$	28,57±6,37	24,88±5,40
ВБКН	57,00±1,53	57,33±1,41	56,85±1,31	58,29±3,00
ВМКН	58,5±1,86	59,63±2,65	67,28±4,68	60,25±2,72
ДИ	20,36±3,39	19,70±4,58	29,48±3,74 * $^{1-3}$	17,85±2,48
СРПВ	6,69±0,14	6,38±0,09	6,41±0,21	6,70±0,19

Примечения:

1. Статистически значимые различия между показателями, полученными в группах обследованных, обозначены: * - при p<0,05; ** - при p<0,01; *** - при p<0,001.

2. Цифрами обозначены номера групп, между показателями которых выявлены статистически значимые различия.

В подгруппе стажированных работников с наличием демиелинизирующих изменений при сравнении с показателями, полученными при обследовании лиц без демиелинизирующих изменений, отмечалось

снижение значения показателя дикротического индекса на верхних ($p<0,01$) и нижних ($p<0,05$) конечностях и снижение показателя, характеризующего состояние периферического сосудистого сопротивления на руках ($p<0,05$). В подгруппе обследованных пациентов в отдаленном периоде ХРИ с демиелинизирующими изменениями при сравнении с пациентами без наличия таковых, отмечалось снижение реографического индекса ($p<0,001$) и повышение времени распространения пульсовой волны на верхних конечностях ($p<0,01$), снижение показателя эластичности сосудов на верхних и нижних конечностях ($p<0,05$ и $p<0,01$ соответственно), а также снижение значения диастолического индекса на нижних конечностях ($p<0,05$).

Полученные результаты подтверждают наличие сопряженности изменений в состоянии периферической гемодинамики и демиелинизирующих изменений в аксонах обследованных нервов у пациентов, контактировавших с соединениями ртути. Установлено, что демиелинизирующие процессы в группе стажированных рабочих сопровождались снижением периферического сосудистого сопротивления на уровне пре- и посткапиллярного русла. Более выраженные нарушения периферического кровотока, коррелирующие с демиелинизирующими изменениями, были зарегистрированы у пациентов в отдаленном периоде ХРИ. В этой группе обследованных наблюдался дефицит кровенаполнения на верхних конечностях, снижение сосудистого тонуса на руках и ногах. Следствием выявленных изменений могло являться установленное в нашем исследовании снижение показателя эластичности сосудов на нижних конечностях [192].

Сопряженность нарушений в состоянии периферических нервов и гемодинамических показателей подтверждалась результатами проведенной нами корреляции. В группе стажированных работников была выявлена отрицательная корреляционная взаимосвязь между значением модуля упругости и СПИ на дистальном ($p=0,50$, $p<0,01$) и проксимальном участках нервного ствола на руках ($p=0,45$, $p<0,01$), положительная корреляция с временем прохождения импульса на уровне концевых немиелинизированных

волокон (p=0,31, p<0,05). Выявлена положительная корреляционная связь между показателем эластичности сосудов верхних конечностей и СПИ (p=0,33, p<0,05); установлена отрицательная корреляционная связь между значением показателя периферического сосудистого сопротивления (p=0,37, p<0,05) и значением дикротического индекса (p=0,37, p<0,05) на руках и СПИ в дистальном отделе нервного ствола и положительная корреляция между значением показателя периферического сосудистого сопротивления и значением резидуальной латентности на верхних конечностях (p=0,31; p<0,05) [192].

В группе пациентов в отдаленном периоде ХРИ выявлена взаимосвязь между значением модуля упрогости и амплитудой М-ответа (p=0,37, p<0,05) и СПИ на руках (p=0,39, p<0,05); между значением дикротического индекса и СПИ в дистальном отделе нервного ствола верхних конечностей (p=0,34, p<0,05) и амплитуды М-ответа – на ногах (p=0,38, p<0,05); между значением показателя периферического сосудистого сопротивления и СПИ на руках (p=0,37, p<0,05) [192].

Резюме

Установленные нарушения ауторегуляции мозгового кровотока по метаболическому контуру, свидетельствовали о патологических нарушениях в центральных регуляторных механизмах гемодинамики. С патологическими нарушениями активности нейронов подкорковых структур, установленными ранее, могут быть связаны вазомоторные нарушения у пациентов, контактировавших с ртутью на производстве. Известно о лимбико-гипоталамическом уровне регуляции сосудистого тонуса, считающегося ответственным за интеграцию сердечно-сосудистых реакций, и обеспечивающим адаптивные реакций организма как единого целого [187].

Выявленная взаимосвязь между изменениями в центральных проводящих путях и показателями вазомоторной реактивности мозговых сосудов позволяет судить о воздействии паров металлической ртути на состояние регуляторных механизмов подкорковых структур головного мозга. Значимо, что в группе лиц

без установленного диагноза ХРИ (стажированные работники), выявлены изменения в состоянии регуляции тонуса артерий, что позволяет судить о наличии изменений гемодинамики.

ГЛАВА 7 ВЗАИМОСВЯЗЬ ИЗМЕНЕНИЙ СОДЕРЖАНИЯ НЕЙРОМЕДИАТОРОВ В КРОВИ ОБСЛЕДОВАННЫХ И СОСТОЯНИЯ ЦЕНТРАЛЬНЫХ И ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ ПРОВОДЯЩИХ СТРУКТУР ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ МЕТАЛЛИЧЕСКОЙ РТУТИ

7.1 Оценка содержания нейромедиаторов у обследованных лиц

Изучение показателей обмена нейромедиаторов в группах лиц, экспонированных парами ртути, показало, что изменения в содержании показателей катехоламинового ряда характеризовались более низкими уровнями метанефрина (p=0,040) и норметанефрина (p=0,026) у пациентов в отдаленном периоде ХРИ по сравнению с группой стажированных работников (таблица 7.1). Уровень дофамина был также ниже у лиц в отдаленном периоде ХРИ (p=0,001). Выявлено статистически значимое повышение концентрации мозгового нейротрофического фактора (p=0,008) и понижение содержания нейротропина-3 (p=0,048) в группе лиц с ХРИ по сравнению со стажированными работниками. Была рассмотрена динамика изменения показателей нейромедиаторного обмена в группе пациентов в отдаленном периоде ХРИ (таблица 7.2). Выявлено, что у пациентов содержание нейронспецифической енолазы во втором обследовании было значимо ниже, чем при первом. Данный фермент вырабатывается в нейронах, и выходит во внеклеточную среду при гибели нервных клеток при нейродегенеративных процессах [65,207]. При наличии целостного гематоэнцефалического барьера соединения не могут диффундировать в кровь, поэтому их содержание в сыворотке в норме находится вблизи нулевых значений. Увеличение концентрации нейронспецифической енолазы в крови может служить признаком той или иной степени повреждения гематоэнцефалического барьера и протекания нейродегенеративных процессов [405,424].

Таблица 7.1 – Показатели обмена нейромедиаторов, нейротрофических факторов, полученных в группах лиц, подвергавшихся воздействию металлической ртути, Me (25–75-й процентили) [63].

Показатель, единицы измерения	Стажированные работники, n= 38	Пациенты в отдаленном периоде ХРИ, n= 55	p
Гистамин, нг/мл	1,1 (0,8-1,3)	1,0 (0,4-1,5)	
Метанефрин, пг/мл	22,3 (2,4-52,5)	7,1* (0,8-17,9)	0,040
Норметанефрин, пг/мл	48,7 (13,6-65,6)	16,9* (2,2-40,8)	0,026
Дофамин, пг/мл	277,0 (120,4-426,1)	97,3*** (26,1-208,5)	0,001
Мозговой нейротрофический фактор, г/мл	4,8 (3,9-7,4)	6,3 (4,8-7,3)	
Нейротропин-3, пг/мл	63,1 (17,3-186,4)	52,9* (29,5-155,4)	0,048

Примечение:

Статистически значимые различия между показателями, полученными в группах обследованных, обозначены: * - при $p<0,05$; *** - при $p<0,001$.

В группах лиц с изменением степени ХРИ в динамике, а также без прогрессирования ХРИ выявлено статистически значимое повышение концентрации норадреналина. У пациентов в отдаленном периоде ХРИ без изменений тяжести профессионального заболевания выявлено повышение уровня дофамина ко второму сроку обследования и повышение концентрации адреналина.

Таблица 7.2 – Изменение показателей нейромедиаторного обмена, нейротрофических факторов и маркеров повреждения нервной ткани, полученных в динамике обследования в группах лиц, подвергавшихся воздействию ртути, Me (25–75-й процентили)

Показатель, единицы измерения	Лица в отдаленном периоде ХРИ			
	Группа лиц, без изменений степени ХРИ в динамике, n=23		Группа лиц с изменением степени ХРИ в динамике, n=16	
	Обследование 1	Обследование 2	Обследование 1	Обследование 2
Нейрон-специфическая енолаза, нг/л	23,4 (17,7-51,2)	7,7* (6,5-8,7)	33,3 (12,2-46,7)	9,0 (7,2-11,5)
	p=0,025			
Адреналин, пг/мл	30,0 (16,3-83,2)	52,1 (33,9-94,7)	33,3 (23,3-43,3)	92,0* (55,9-126,3)
			p=0,035	
Норадреналин, пг/мл	59,9 (33,3-16,5)	505,2*** (370,8-761,7)	86,6 (66,6-139,9)	768,5** (344,9-1413,8)
	p=0,0045		p=0,015	
Дофамин, пг/мл	23,3 (15,0-31,7)	89,9* (34,5-202,1)	28,3 (21,7-38,3)	66,6 (34,6-102,5)
	p=0,019			

Примечание:

Статистически значимые различия между показателями, полученными в группах обследованных, обозначены: * - при $p<0,05$; ** - при $p<0,05$; *** - при $p<0,001$.

В целом наше исследование показало, что в группах лиц, экспонированных ртутью, содержание катехоламинов в динамике наблюдения повышалось. Известно, что катехоламины участвуют в поддержании оптимального тонуса ЦНС и вегетативной нервной системы, принимают активное участие в регуляции психоэмоциональных состояний. Увеличение концентрации катехоламинов при развитии патологических состояний может приводить к дезорганизации ЦНС, реализации вазотоксических эффектов [63].

7.2 Сопряженность состояния церебральной гемодинамики и содержания нейромедиаторов у обследованных лиц

Для выявления сопряженности состояния церебральной гемодинамики и содержания нейромедиаторов у обследованных, последние были разделелены на группы в зависимости от наличия изменений в гемодинамике. В качестве критерия было выбрано значение индекса вазомоторной реактивности: в группу без изменений значений гемодинамики были выбраны лица с положительным типом реакции, а во вторую - с отрицательным и парадоксальными типами реакции (таблица 7.3).

Анализ полученных показателей в группе пациентов в отдаленном периоде ХРИ с нарушениями гемодинамики, при сравнении со стажированными рабочими, выявил статистически значимое увеличение количества адреналина в крови ($p<0,05$), снижение содержания NT-3 ($p<0,05$).

При сравнении лиц в отдаленном периоде ХРИ с нарушениями церебрального кровообращения (подгруппа 3) и без такового (подгруппа 4), выявлено снижение в 4 подгруппе содержания норметанефрина ($p<0,05$).

Таблица 7.3 – Показатели, характеризующие содержание нейромедиаторов в зависимости от изменений церебральной гемодинамики, Me (25–75-й процентили) [63]

	Стажированные работники		Пациенты в отдаленном периоде ХРИ	
	Без изменений по данным УЗДГ 1 подгруппа	С изменениями по данным УЗДГ 2 подгруппа	Без изменений по данным УЗДГ 3 подгруппа	С изменениями по данным УЗДГ 4 подгруппа
	n = 21	n = 19	n =22	n = 10
1	2	3	4	5
NSE, нг/мл	7,49 (5,45-10,52)	6,09 (4,96-11,44)	8,19 (6,25-9,62)	7,22 (6,54-8,17)
Гистамин, нг/мл, < 1	1,04 (0,71-1,28)	0,81 (0,53-0,97)	1,04 (0,45-2,17)	1,16 (0,56-3,30)
Серотонин, нг/мл	11,40 (6,18-60,92)	169,28 (103,38-330,05	125,22 (62,34-983,60)	704,17 (100,35-6167,8)
Метанефрин, м	14,29 (2,35-38,95)	4,49 (1,52-52,51)	2,42 (0,33-15,67)	13,45 (6,76-17,45)

Продолжение таблицы 7.3

1	2	3	4	5
Норметанефрин м	40,45 (13,47-75,06)	41,07 (9,10-59,51)	4,2* (1,54-30,08)	37,45 (6,14-48,61) $^{3-4}$p=0,042
Адреналин, пг/мл	109,03 (39,80-147,50)	33,16 (17,56-83,16)	52,10 (21,36-91,66)	71,71 (31,31-127,85) $^{2-4}$p=0,035
Норадреналин, пг/мл	470,40 (253,55-886,50)	229,23 (222,03-309,66)	642,35 (348,40-938,18) $^{1-3}$p=0,027	498,63 (370,83-849,63)
Дофамин, пг/мл	237,46 (155,37-401,88)	239,46 (71,15-454,53)	114,36 (43,55-208,46)	54,28 (30,17-130,83)
BDNF, пг/мл	7482,28 (4708,1-9116,5)	6699,96 (4852,17-8583,54)	6758,82 (5873,9-7897,6)	5700,43 (3944,37-6821,52)
NT-3, пг/мл	66,10 (23,14-118,46)	188,33 (14,30-854,90)	52,51 (32,81-198,12)	35,36* (9,22-61,39) $^{2-4}$p=0,043
CNTF, пг/мл	30,39 (30,15-31,59)	30,48 (29,62-31,30)	29,28 (23,05-220,96)	29,66 (11,40-31,93)

Примечания:

1. Статистически значимые различия между показателями, полученными в группах обследованных, обозначены: * - при $p<0,05$; ** - при $p<0,01$; *** - при $p<0,001$.

2. Цифрами обозначены номера групп, между показателями которых выявлены статистически значимые различия.

3. В таблице использованы следующие сокращения: NSE - нейронспецифическая енолаза; BDNF - нейротрофический фактор мозга; NT-3 - нейротрофин-3; CNTF -цилиарный нейротрофический фактор человека.

Обращает на себя внимание, что статистически значимые изменения показателей в подгруппах с наличием изменений церебральной гемодинамики и без таковых наблюдались в группе пациентов в отдаленном периоде ХРИ, при сравнении с показателями, полученными у стажированных работников: при наличии профзаболевания отмечается более высокое содержание норадреналина ($p<0,05$).

Для подтверждения сопряженности изменений в содержании нейромедиаторов и церебрального кровообращения, нами был проведен

корреляционный анализ между количеством нейромедиаторов в крови и интегральным показателем – индексом вазомотрной реакции (ИВМР).

В группе стажированных работников, не имеющих профзаболевания, отмечалась статистически значимая корреляционная зависимость между показателями ИВМР и содержанием серотонина в крови (p=0,67).

В группе пациентов в отдаленном периоде ХРИ наблюдалась статистически значимая корреляционная связь между показателем ИВМР и содержанием серотонина (p=0,60), адреналина (p=0,75) и дофамина (p=0,76).

7.3 Сопряженность состояния периферической гемодинамики и содержания нейромедиаторов у обследованных лиц

Для выявления сопряженности состояния периферической гемодинамики и содержания нейромедиаторов, обследованных, в зависимости от наличия или отсутствия измнений в полученных реографических показателях на верхних и нижних конечностях, разделили на подгруппы. В качестве критерия было выбрано значение реографического индекса – показателя, характеризующего величину пульсового кровенаполнения исследуемого участка конечности. В подгруппу без изменений значений гемодинамики вошли лица со значениями реографического индекса в пределах нормы (положительным типом реакции), а во вторую - с уменьшением значения РИ.

В таблице 7.4 представлены показатели содержания нейромедиаторов в зависимости от изменений периферической гемодинамики на верхних конечностях. Анализ полученных показателей выявил статистически значимые изменения содержания нейромедиаторов в зависимости от наличия изменений периферического кровообращения только в группе пациентов в отдаленном периоде ХРИ. У обследованных отмечалось возрастание наличия адреналина ($p<0,01$) и дофамина ($p<0,01$) в подгруппе с изменениями периферической гемодинамики.

Таблица 7.4 – Изменения показателей периферического кровообращения на руках в зависимости от содержания нейромедиаторов, Me (25–75-й процентили) [63].

	Стажированные работники		Пациенты в отдаленном периоде ХРИ	
	Без изменений по данным РВГ 1 подгруппа	С изменениями по данным РВГ 2 подгруппа	Без изменений по данным РВГ 3 подгруппа	С изменениями по данным РВГ 4 подгруппа
	n = 17	n = 15	n =22	n = 20
NSE, нг/мл	7,85 (3,49-11,02)	6,09 (4,96-9,55)	6,87 (5,98-7,57)	9,58 (7,80-9,94)
Гистамин, нг/мл	1,05 (0,77-1,19)	0,86 (0,57-0,98)	1,21 (0,81-1,71)	1,29 (0,41-0,55)
Серотонин нг/мл	116,32 (32,53-170,80)	30,04 (17,27-38,98)	113,91 (68,33-573,52)	553,25 (76,74-983,60)
Метанефрин нг/мл	12,37 (1,54-39,86)	11,41 (1,52-63,34)	7,61* (2,23-16,19) $^{1-3}$ p=0,04	15,98 (4,63-32,17)
Норметане фрин, м.	32,76 (13,63- 52,35)	10,44 (2,37-37,10)	14,15 (2,14- 28,46)	41,69 (9,31-63,21)
Адреналин пг/мл	58,66 (7,10-99,83)	71,20 (17,56-133,50)	44,90 (10,56-102,10)	81,65* (24,63-136,33) $^{3-4}$ p=0,005
Норадренал пг/мл	223,38 (117,61-442,93)	285,93 (191,60-905,80)	621,90 (243,63-849,63)	416,66 (304,56-1035,60)
Дофамин пг/мл	344,18 (155,31-426,06)	165,50 (71,15-341,18)	97,33 (23,23-318,32)	154,56* (77,03-457,48) $^{3-4}$ p=0,006
BDNF пг/мл	6665,10 (4022,3-9116,5)	5411,26 (3930,66-7174,80)	6040,41 (4646,8-6675,0)	6000,84 (4517,73-8654,46)
NT-3 пг/мл	94,46 (17,29-190,29)	63,09 (22,26-186,38)	37,28 (12,69-65,60)	67,12 (38,20-352,50)
CNTF, пг/мл	30,27 (29,62-31,30)	30,46 (29,90-30,58)	32,26 (7,80-57,59)	29,66 (19,80-31,13)

Примечания:

1. Статистически значимые различия между показателями, полученными в группах обследованных, обозначены: * - при $p<0,05$; ** - при $p<0,01$; *** - при $p<0,001$.

2. Цифрами обозначены номера групп, между показателями которых выявлены статистически значимые различия.

3. В таблице использованы следующие сокращения: NSE – нейрон-специфическая енолаза; BDNF - нейротрофический фактор мозга; NT-3 - нейротрофин-3; CNTF -цилиарный нейротрофический фактор человека.

Также наблюдалось снижение содержания метанефрина у пациентов в отдаленном периоде ХРИ (3 подгруппа) при сравнении с данными,

полученными у стажированных работников без профзаболевания (1 подгруппа) при $p<0,05$.

В таблице 7.5 представлены показатели содержания нейромедиаторов в зависимости от изменений периферической гемодинамики на нижних конечностях. Анализ полученных показателей выявил следующие статистически значимые изменения содержания нейромедиаторов: в отдаленном периоде ХРИ отмечалось большее количество дофамина у пациентов с наличием нарушений гемодинамики (подгруппа 4) при сравнении с пациентами 3 подгруппы ($p<0,01$), наблюдалось меньшее количество метанефрина также в 4 подгруппе при сравнении с данными обследованных 2 подгруппы ($p<0,05$).

Таблица 7.5 - Содержание нейромедиаторов в зависимости от изменений периферического кровообращения на ногах, Me (25–75-й процентили) [63]

	Стажированные работники		Пациенты в отдаленном периоде ХРИ	
	Без изменений по данным РВГ 1 подгруппа	С изменениями по данным РВГ 2 подгруппа	Без изменений по данным РВГ 3 подгруппа	С изменениями по данным РВГ 4 подгруппа
	n = 13	n = 19	n =22	n = 20
1	2	3	4	5
NSE	7,00 (4,96-12,02)	5,45 (3,46-10,11)	7,12 (6,25-9,62)	8,26 (6,79-9,27)
Гистамин, нг/мл	0,93 (0,69-1,19)	0,98 (0,72-1,14)	1,05 (0,65-1,50)	1,28 (0,56-1,71)
Серотонин нг/мл	50,41 (35,76-60,10)	30,04 (15,84-170,80)	115,01 (65,11-658,2)	143,80 (60,78-639,02)
Метанефрин, пг/мл	11,41 (0,35-63,34)	24,18 (0,31-52,51)	13,45 (4,63-17,87)	4,64* (0,37-17,70) [2-4] p=0,0169
Норметане-фрин, пг/мл	14,64 (4,54-48,69)	40,45 (10,44-54,25)	27,55 (8,75-39,8)	19,69 (1,54-49,77)
Адреналин, пг/мл	36,23 (17,56-133,50)	59,61 (6,40-102,03)	85,96 (10,56-136,33)	44,90 (24,63-102,13)
Норадрена-лин, пг/мл	298,80 (174,23-527,83)	245,90 (138,26-649,16)	656,01 (416,66-1028,53)	344,90 (155,16-498,63)
Дофамин, пг/мл	203,78 (71,15-426,06)	218,01 (88,10-370,41)	159,25 (41,85-229,01)	253,68 (82,40-457,48) [3-4] p=0,0053

Продолжение таблицы 7.5

1	2	3	4	5
BDNF, пг/мл	4826,1 (3930,6-9116,5)	6519,13 (4022,37-7619,58)	6114,09 (5139,7-7218,1)	6001,0 (4646,8-7454,1)
NT-3, пг/мл	26,67 (16,86-122,93)	97,45 (28,99-190,29)	50,26 (32,81-198,12)	45,36 (9,26-86,43)
CNTF, пг/мл	30,48 (29,66-31,30)	30,39 (29,62-30,92)	29,28 (10,80-39,52)	27,72 (7,80-58,79)

Примечания:

1. Статистически значимые различия между показателями, полученными в группах обследованных, обозначены: * - при $p<0,05$; ** - при $p<0,01$; *** - при $p<0,001$.

2. Цифрами обозначены номера групп, между показателями которых выявлены статистически значимые различия.

3. В таблице использованы следующие сокращения: NSE – нейрон-специфическая енолаза; BDNF - нейротрофический фактор мозга; NT-3 - нейротрофин-3; CNTF -цилиарный нейротрофический фактор человека.

Таким образом, при анализе взаимосвязи показателей содержания нейромедиаторов в крови обследованных и периферической гемодинамики, получены результаты, сходные с таковыми при сравнении групп с нарушениями церебральной гемодинамики. В том и другом случаях наблюдается увеличение содержания катехоламинов при развитии патологии, причем, статистически значимые различия между подгруппами обследованных регистрируются у пациентов в отдаленном периоде ХРИ.

Для подтверждения сопряженности содержания нейромедиаторов и состояния периферической гемодинамики, нами был проведен корреляционный анализ. При анализе показателей состояния кровообращения на верхних конечностях статистически значимые результаты получены только в группе пациентов с диагнозом ХРИ: регистрируется сопряженность содержания метанефрина и показателя периферического сосудистого сопротивления ($p=-0,42$), метанефрина и времени распространения пульсовой волны ($p=-0,38$); содержания норметанефрина и величины реографического индекса ($p=-0,41$), норметанефрина и максимальной скорости быстрого кровенеполнения ($p=-0,38$).

При анализе показателей состояния кровообращения на нижних конечностях у стажированных работников отмечалась сопряженность содержания серотонина в крови и значения максимального кровененаполнения (р=-0,43), уровня серотонина и дикротического индекса (р=-0,41). В группе пациентов в отдаленном периоде ХРИ статистически значимая корреляционная связь регистрируется между содержанием гистамина и скоростью распространения пульсовой волны (р=-0,43); содержанием серотонина и реографическим индексом (р=0,59), скоростью распространения пульсовой волны (р=0,57); содержанием норметанефрина и временем быстрого (р=0,44) и медленного (р=0,66) кровенаполнения, содержанием норметанефрина, адреналина и временем быстрого кровенаполнения (р=0,46); содержанием норадреналина и скоростью распространения пульсовой волны (р=0,43).

Анализ полученных результатов показал, что наиболее тесная взаимосвязь между содержанием нейромедиаторов в крови и состоянием периферического кровообращения наблюдалась у пациентов в отдаленном периоде ХРИ на нижних конечностях. У стажированных работников статистически значимая сопряженность состояния анализируемых систем регистрируется только для содержания серотонина и показателей кровообращения на нижних конечностях.

Резюме

Повышенное содержание катехоламинов в динамике у обследованных сопровождалась изменением индекса вазомоторной реактивности церебральных сосудов. Установленная взаимосвязь у пациентов в отдаленном периоде ХРИ подтверждает влияние содержания биогенных аминов (серотонина, адреналина и дофамина) на выявленное изменение регуляции мозгового кровотока, коррелирующего, в свою очередь, с состоянием центральных афферентных проводящих структур. Помимо прессорного действия на регуляцию сосудистого русла, избыточное количество адреналина и норадреналина может приводить к изменениям биоэлектрической активности

структур ретикулярной формации среднего мозга, гипоталамуса, гиппокампа, что коррелирует с выявленными нами изменениями проведения импульса по афферентным проводящим путям на уровне таламических ядер и таламо-кортикальных структур.

Повышенное содержание нейромедиаторов в крови сопряжено с состоянием периферического кровообращения, наиболее выраженного у пациентов в отдаленном периоде ХРИ на ногах. Установленная связь может быть связана с количественным преобладанием в артериальном русле данного региона альфа-адренорецепторов и может создавать более благоприятные условия для возникновения и поддержания вазоконстрикции на ногах, что в свою очередь, формирует более выраженные изменения в состоянии периферических нервов на нижних конечностях.

ГЛАВА 8 ВЗАИМОСВЯЗЬ ИЗМЕНЕНИЙ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ОКСИДАТИВНОГО СТРЕССА И СОСТОЯНИЯ ЦЕНТРАЛЬНЫХ АФФЕРЕНТНЫХ И ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ ПРОВОДЯЩИХ СТРУКТУР ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ МЕТАЛЛИЧЕСКОЙ РТУТИ

8.1 Оценка показателей оксидативного стресса у обследованных лиц

Оценка показателей оксидативного стресса у лиц, экспонированных парами ртути установила, что содержание стабильных метаболитов оксида азота в группах стажированных работников было ниже, чем у пациентов в отдаленном периоде ХРИ (таблица 8.1). В то же время уровень восстановленного глутатиона в сыворотке крови лиц с ХРИ был ниже в сравнении с группой стажированных работающих. Содержание церулоплазмина у пациентов в отдаленном периоде ХРИ было выше по сравнению со стажированными работниками.

Таблица 8.1 – Показатели состояния системы перекисного окисления липидов – антиоксидантной защиты в группах лиц, экспонированных парами металлической ртути, Me (25–75-й процентили)

Показатель, единицы измерения	Стажированные работники, n= 38	Пациенты в отдаленном периоде ХРИ, n= 51	p
Метаболиты оксида азота, мкМ/л	19,1 (13,9 – 24,1)	25,4* (21,2 – 27,4)	0,001
Восстановленный глутатион, мкМ/мл	0,95 (0,84 – 1,0)	0,82* (0,75 – 0,96)	0,04
Церулоплазмин, мг/дл	36,2 (31,5 – 40,8)	40,8 (33,7 – 46,5)	0,057

Примечание:

p - уровень значимости различий, * - различия статистически значимы при $p<0,05$.

У лиц в отдаленном периоде ХРИ без изменения степени тяжести в динамике обследования установлено увеличение уровня мочевой кислоты при втором обследовании (таблица 8.2). При этом у пациентов данной группы

отмечено снижение содержания вторичных продуктов перекисного окисления липидов в сыворотке крови и концентрации метаболитов оксида азота. У стажированных работников без профзаболевания, в динамике обследования наблюдалось снижение в крови содержания ТБК-реактивных продуктов, а также возрастание мочевой кислоты и церулоплазмина.

Таблица 8.2 – Изменение показателей перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты в динамике обследования у лиц с хронической ртутной интоксикацией, Me (25–75-й процентили) [190].

Показатель, ед.изм.	Стажированные работники, n=16		Пациенты в отдаленном периоде ХРИ			
			Группа лиц, без изменений степени ХРИ в динамике, n=23		Группа лиц с изменением степени ХРИ в динамике, n=6	
	1 обследование	2 обследование	1 обследование	2 обследование	1 обследование	2 обследование
ТБК-реакт. продукты, мкМ/л	4,5 (3,1–5,2)	2,7* (1,9–3,5)	3,9 (3,1–4,8)	3,1* (2,3–3,4)	4,1 (3,6–5,3)	2,2 (2,1–3,1)
p	0,04		0,005		0,7	
Метаболты NO, мкМ/л	24,0 (19,1–31,4)	27,3* (19,5–37,5)	38,9 (31,9–42,4)	24,5*** (19,7–27,1)	39,1 (28,1–56,6)	19,4** (13,1–28,5)
p	0,008		0,00009		0,01	
Мочевая кислота, мкМ/мл	241,0 (196,0–387,0)	330,0* (278,0–367,0)	319,0 (225,0–67,0)	369,5** (299,0–416,0)	305,0 (261,0–416,0)	355,0 (299,0–412,0)
p	0,02		0,003			
Церулоплазмин, мг/дл	35,7 (28,6–38,8)	37,2* (35,1–42,6)	34,3 (29,3–38,9)	40,5 (32,6–50,4)	33,6 (26,5–34,3)	36,3* (34,7–41,0)
p	0,04				0,04	

Примечание:

Статистически значимые различия между показателями, полученными в группах обследованных, обозначены: * - при $p<0,05$; ** - при $p<0,01$; *** - при $p<0,001$.

В целом полученные данные свидетельствуют о том, что изменение показателей антиоксидантной защиты и процессов ПОЛ имеют фазный характер, что согласуется с исследованиями других авторов. У стажированных рабочих в динамике наблюдений отмечено повышение некоторых показателей антиоксидантной защиты (церулоплазмина, мочевой кислоты), на фоне неизменного содержания продуктов перекисного окисления липидов, что

может являться компенсаторной реакцией организма в ответ на воздействие повреждающих факторов. Поскольку воздействие токсических веществ приводит к разобщению процессов дыхания и фосфорилирования, и как следствие к избыточному образованию активных форм кислорода, которые инактивируются такими антиоксидантами как церулоплазмин, мочевая кислота, СОД, глутатион-пероксидаза и NO-синтаза [46,63,166,256,375].

С увеличением степени развития профессиональной патологии, у пациентов наблюдалось угнетение антиоксидантной защиты, в частности, ее неферментативного звена, характерное для стадии декомпенсации.

8.2 Сопряженность показателей оксидативного стресса и состояния центральных афферентных проводящих структур у обследованных лиц

Проведенное исследование не установило статистически значимых различий по изучаемым показателям оксидативного стресса между стажированными работниками и пациентами в отдаленном периоде ХРИ, поэтому было сформировано 2 группы обследованных: 1 группа - с наличием изменений показателей, полученных при регистрации ССВП, 2 группа - без таковых [195].

В результате проведенных исследований было установлено (таблица 8.3), что у пациентов обеих обследованных групп отмечалось статистически значимое снижение уровня СОД и восстановленного глутатиона при сравнении с данными контрольной группы ($p<0,01$). Обращает на себя внимание факт более низкого уровня церулоплазмина во 2 группе обследованных в сравнении с контрольной группой ($p<0,05$). Уровень ТБК-РАП и NO_x в обеих группах не имел статистически значимых изменений по сравнению с контрольной группой [195].

Таблица 8.3 – Изменения показателей оксидативного стресса в зависимости от наличия демиелинизирующих нарушений, Me (25–75-й процентили)

Показатель, ед. измерения	Группа 1 Без изменения показателей ССВП (n=27)	Группа 2 С изменениями показателей ССВП (n=36)	Группа 3 Контрольная группа (n=26)	Значение p
ВГ, мкМ/мл	0,84 (0,76-1,96) ** 1-3	0,85 (0,7-1,0) ** 2-3	1,0 (0,9-1,1)	1-3 0,003 2-3 0,0091
NO_x, мкМ/л	34,37 (27,9-42,5)	34,9 (26,5-41,3)	36,7 (26,6-43,1)	0,700
ТБК-РАП, мкМ/л	3,6 (2,4-5,3)	3,6 (2,5-4,6)	4,5 (3,0-4,8)	0,140
СОД, Ед/мг Hb	11,2 (8,8-13,6) ** 1-3	11,0 (8,1-12,7) ** 2-3	14,0 (12,9-16,7)	1-3 0,0015 2-3 0,0019
ЦП, мг/дл	35,9 (32,3-37,9)	34,3 (29,1-38,4) *2-3	38,5 (33,1-45,3)	2-3 0,049

Примечания:

1. Статистически значимые различия между показателями, полученными в группах обследованных, обозначены: * - при p<0,05; ** - при p<0,001.

2. Цифрами обозначены номера групп, между показателями которых выявлена статистически значимая разница.

Далее нами были изучены корреляционные связи биохимических показателей и показателей, полученных при регистрации ССВП. В группе у лиц без изменения показателей ССВП отмечается статистически значимая корреляционная связь между длительностью интервала N10-N13 и содержанием СОД (p=-0,47). Анализ данных у лиц второй группы выявил более выраженную статистически значимую взаимосвязь между содержанием ТБК и латентным периодом компонента N18 (p=-0,41), N20 (p=-0,32) и длительностью интервала N18-N20 (p=-0,38); содержанием СОД и длительностью интервалов N11-N13 (p=-0,33); N13-N18 (p=-0,32).

Таким образом, проведенное исследование показало, что в процессе развития изменений в состоянии центральных афферентных проводящих структур происходит изменение показателей, характеризующих интенсивность оксидативного стресса. Отмеченные нарушения сопровождаются формированием патологической системы, а также являются признаками проявления дизрегуляционной патологии.

8.3 Сопряженность показателей оксидативного стресса и состояния периферических нервов у обследованных лиц

Пациенты, контактировавшие с металлической ртутью на производстве, были разделены на 2 группы в зависимости от отсутствия (1 группа) или наличия (2 группа) процессов демиелинизации моторного компонента периферических нервов. У стажированных работников и у пациентов в отдаленном периоде ХРИ с признаками демиелинизирующих поражений наблюдались сходные изменения ЭНМГ показателей, заключавшиеся в снижении скорости проведения импульса в дистальных отделах нервов, более выраженные на нижних конечностях. Различия состояли в степени выраженности изменений: у стажированных рабочих отмечалось субпороговое снижение скоростных показателей, в то время как у пациентов в отдаленном периоде ХРИ эти значения были ниже нормативных. Также не было установлено статистически значимых различий по изучаемым показателям оксидативного стресса между стажированными рабочими и пациентами в отдаленном периоде ХРИ. Все вышесказанное позволило нам сформировать группы с наличием демиелинизирующих процессов и без таковых из вышеуказанных когорт [195].

В результате проведенных исследований было установлено (таблица 8.4), что у всех лиц, экспонированных ртутью, отмечалось статистически значимое снижение уровня СОД и восстановленного глутатиона ($p<0,001$) по сравнению с контрольными значениями. Наиболее выраженное снижение концентрации последнего отмечалось в случае наличия демиелинизирующих нарушений. Обращает на себя внимание факт более низкого уровня церулоплазмина в группе обследуемых без признаков демиелинизации в сравнении с контрольной группой ($p<0,017$) и значениями 2 группы, не достигавшее в последнем случае уровня статистической значимости. Уровень ТБК-РАП и NO_x в обеих группах не претерпевал статистически значимых изменений по сравнению с контрольной группой [195].

Таблица 8.4 – Изменения показатели оксидативного стресса в зависимости от наличия демиелинизирующих нарушений, Me (25–75-й процентили) [195].

Показатель, ед. измерения	Группа 1 Без демиелинизирующих нарушений (n=33)	Группа 2 С демиелинизирующими наруше-ниями (n=41)	Группа 3 Контрольная группа (n=44)	p Kruskal-Wallis ANOVA
ВГ, мкМ/мл	0,9 (0,7-1,1) [1/3*]	0,8 (0,7-0,9) [2/3**]	1,0 (0,9-1,1)	0,0002
NO_x, мкМ/л	36,0 (29,4-42,6)	33,2 (26,2-42,0)	36,7 (26,6-43,1)	0,7000
ТБК-РАП, мкМ/л	3,5 (2,3-4,4)	3,9 (2,7-6,9)	4,5 (3,0-4,8)	0,1400
СОД, Ед/мг Hb	10,7 (7,9-12,7) [1/3**]	11,3 (8,6-13,5) [2/3**]	14,0 (12,9-16,7)	0,0001
ЦП, мг/дл	33,4 (29,3-37,4) [1/3*]	35,7 (31,9-38,9)	38,5 (33,1-45,3)	0,0190

Примечания:

1. Статистически значимые различия между показателями, полученными в группах обследованных, обозначены: * - при $p<0,017$; ** - при $p<0,001$.

2. Цифрами обозначены номера групп, между показателями которых выявлена статистически значимая разница.

Далее нами были изучены корреляционные связи биохимических показателей и данных регистрации ЭНМГ. Следует отметить, что у лиц без демиелинизирующих признаков поражения периферических нервов корреляции отсутствовали. В то же время, анализ данных у лиц второй группы подтвердил возможную роль оксидативного стресса в формировании демиелинизирующих нарушений. Свидетельством этого являлась обратная корреляционная связь уровня ТБК-РАП и СПИ по нервам верхних конечностей ($r=-0,583$; $p<0,001$). Вторым доказательством рассматриваемого нами предположения служила прямая сопряженность между концентрацией восстановленного глутатиона и показателями СПИ, количество и сила которых увеличивалась в процессе формирования ХРИ ($r=0,66$; $p<0,02$ у стажированных рабочих с признаками демиелинизирующей патологии и $r=0,63$; $p<0,001$ – у пациентов в отдаленном периоде ХРИ).

Резюме

Установлено, что формирование демиелинизирующих процессов у обследованных, подвергавшихся воздействию ртути, сопровождалось

снижением уровня ВГ и СОД, что может расцениваться как развитие оксидативного стресса. При наличии демиелинизирующих нарушений в отдаленном периоде ХРИ, отмечалось также снижение концентрации NO. Учитывая, что NO является мощным вазодилататором, снижение его уровня может усугублять патологические процессы в аксонах, вызванные нарушением микроциркуляции. В результате изменения структуры миелиновой оболочки могут приводить к снижению скорости проведения импульса, зарегистрированной в нашем исследовании по данным ЭНМГ-обследования.

У пациентов в отдаленном периоде ХРИ отмечалось восстановление содержания ВГ при наличии сниженной активности СОД, уровня ЦП и накопления ТБК-РАП.

ГЛАВА 9 ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ НА ЖИВОТНЫХ

9.1 Состояние нервной системы организма белых крыс при воздействии неорганических солей ртути

Морфологический анализ состояния тканей головного мозга показал, что сразу после окончания воздействия сулемы (1 период обследования) под влиянием токсиканта отмечалось развитие периваскулярного и перицеллюлярного отека в нервной ткани. В постконтактном периоде (2 период обследования) сохранялся периваскулярный отек крупных и мелких сосудов головного мозга. Структурные нарушения характеризовались дистрофией корковых нейронов (12,0 (10–5) и 9,0 (7–11) клеток в опытной группе и 2,0 (2–3) и 3,0 (2-3) - в контрольной группе в 1 и 2 периоды обследования, соответственно, $p<0,05$). Отмечалось сокращение плотности нормальных нейронов на единицу площади нервной ткани. Сама площадь нервной ткани снизилась на 26,8%, в первый срок наблюдения по сравнению с контролем, и на 42% - во второй срок наблюдения. В динамике, во 2 периоде, количество нормальных нейронов у животных опытной группы уменьшилось на 20,8% при сравнении с данными контрольной группы [231].

При проведении ультраструктурного анализа при воздействии сулемы выявлено статистически значимое снижение суммарной площади митохондрий в 1 периоде наблюдения по сравнению со значениями контрольной группы (2,4 (0,18-0,54) мкм^2 и 3,9 (0,31-0,62) мкм^2, $p<0,05$). Митохондрии выглядели набухшими, с расширенными кристами. Известно, что митохондрии являются энергетической составляющей клетки, поэтому снижение их площади влияет на энергетическое обеспечение клеток головного мозга. Данный процесс, наряду с повреждением сосудов головного мозга, мог приводить, в конечном итоге, к дистрофии нейронов. Однако, в отдаленном периоде интоксикации сулемой площадь митохондрий возросла, что позволило предположить функциональное

восстановление этих клеточных структур (4,8 (0,38-0,55) мкм^2 и 4,2 (0,28-0,58) мкм^2). Площадь ядер нейронов на протяжении всего периода интоксикации оставалась увеличенной, по сравнению с контрольной группой, следовательно, в клетке продолжалось развитие патологического процесса [231].

В 1 период обследования нарушения в структурах головного мозга белых крыс с интоксикацией сулемой характеризовались возрастанием общего числа клеток астроглии и их количества с типичными явлениями вакуолизации. Протекание этого процесса свидетельствует о нарушении функционального состояния клеток астроглии. Выраженная пролиферация (глиоз) астроглиальных элементов представляет собой процесс заместительной гиперплазии в ответ на гибель нейронов. Наиболее часто наблюдаемой реакцией астроцитов, согласно мнению ряда авторов, является реактивный глиоз, т.е. реакция клеток, находящихся рядом с зоной повреждения нервной ткани, он сопровождает демиелинизирующие и дегенеративные заболевания в структурах ЦНС [157,231,292,343,379,393]. Во 2 периоде интоксикации сулемой отмечалось уменьшение числа глиальных клеток при сравнении с первым сроком обследования. Однако их количество было статистически значимо выше в динамике постконтактного периода, чем в группе контроля, оставалось на прежнем уровне число клеток астроглии с признаками вакуолизации (таблица 9.1).

Таблица 9.1 – Количество клеток астроглии в коре головного мозга при интоксикации сулемой в динамике обследования, Me (25–75-й процентили), 0,2 мм^2 [231].

Группы животных	Общее количество клеток астроглии (абсолютная величина)		Количество вакуолизированных клеток астроглии (абсолютная величина)	
	опыт	контроль	опыт	контроль
1 период обследования	83(57–119)*	53,5(50–55)	10,0(8–13)*	3,0(3–5)
2 период обследования	59,0(54–65) *	55,0(52–57)	10,0(8–14)*	3,0(2–5)

Примечание:

* - различия статистически значимы по сравнению с контролем при $p<0,05$.

Нарушение функционального состояния астроглиальных клеток подтверждалось снижением экспрессии содержания GFAP в нервной ткани в 1 период обследования (таблица 9.2). Этот факт свидетельствует о подавлении процессов пролиферации и возрастании процессов деградации в клетках глии, что характеризуется статистически значимо возросшим количеством вакуолизированных клеток астроглии, по сравнению с данными, полученными в контроле. В результате иммуногистохимических исследований выявлено снижение экспрессии белка S-100 при сравнении с контрольной группой. В отдаленном периоде интоксикации экспрессия нейроспецифических белков GFAP и S-100 в нервной ткани сохраняла схожую направленность, оставаясь статистически значимо ниже, чем в группе контрольных животных. Полученный факт позволяет сделать предположение о сохранении морфофункциональных нарушений в функциональном состоянии нейроглии, несмотря на восстановление числа клеток астроглии [231].

Таблица 9.2 – Экспрессия GFAP и S-100 при интоксикации сулемой в динамике обследования, Me (25–75-й процентили), усл.ед. [231].

Группы	Экспрессия GFAP в ткани головного мозга,		Экспрессия S 100 в ткани головного мозга,	
	опыт	контроль	опыт	контроль
1 период обследования	3 (3-3)*	4 (4-5)	3 (3-3)*	4 (4-5)
2 период обследования	3 (3-3)*	4 (4-5)	3 (3-3,5)*	4 (4-5)

Примечание:

* - различия статистически значимы по сравнению с контролем при $p<0,05$.

У экспериментальных животных при воздействии сулемы отмечалось утолщение слоев гиппокампа в зоне CA1, CA2 и CA3, сохраняющееся во 2 периоде исследования. В тканях мозжечка сразу после окончания интоксикации сулемой выявлялось наличие вакуолизации белого вещества, полнокровие крупных и мелких сосудов. Во 2 периоде интоксикации в белом

веществе мозжечка наблюдалось небольшое очаговое набухание волокон проводящих структур [231].

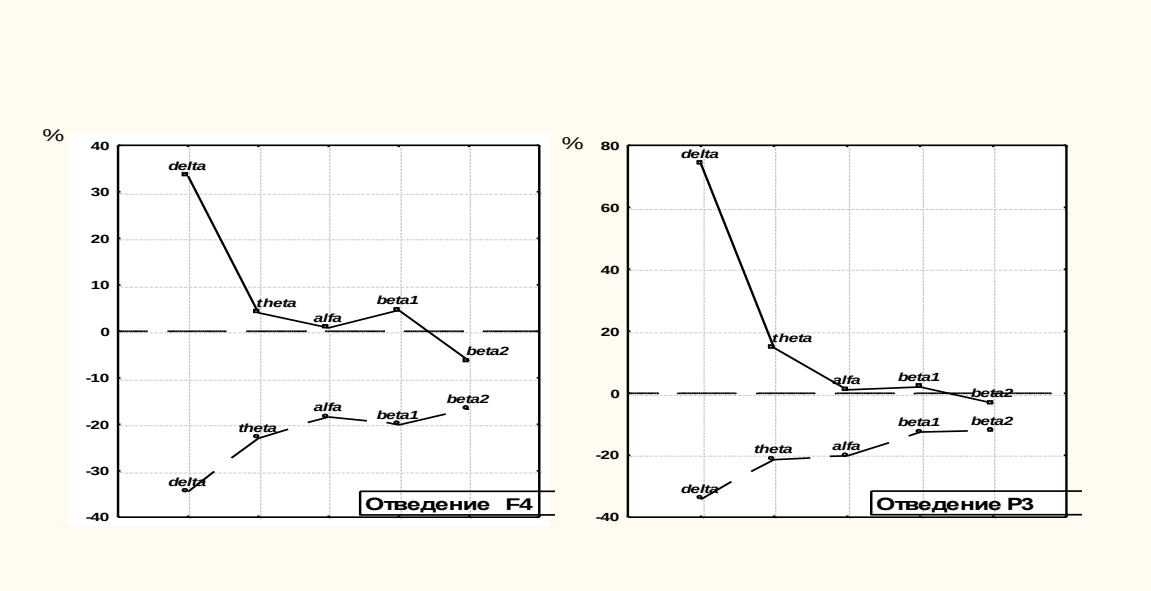
Также у лабораторных животных статистически значимым было уменьшение толщины гранулярного слоя мозжечка. На протяжении всего срока наблюдения статистически значимо чаще встречались клетки Пуркинье с признаками дистрофии в эксперименте, чем у животных контрольной группы: в 2,4 раза - в 1 первом эксперимента и в 2,7 раз чаще - во 2 периоде обследования [231]. Анализируя результаты воздействия сулемы на мозжечок белых крыс, можно заключить, что патологический процесс развивается вначале в ганглионарном слое мозжечка, а с течением времени захватывает и более глубокие структуры, в частности, гранулярный слой.

При анализе данных, полученных при изучении состояния препаратов нервной ткани белых крыс с интоксикацией сулемой, можно сделать вывод, что воздействие токсиканта вызывало у лабораторных животных выраженную ответную реакцию со стороны ЦНС. Выявленные нами морфофункциональные нарушения свидетельствуют о развитии нейродегенеративного процесса в нервной ткани и сохраняются на протяжении всего периода наблюдений, имея тенденцию к снижению лишь в некоторых случаях [232].

9.2 Изменение биопотенциалов и зрительных вызванных потенциалов головного мозга белых крыс после ингаляционного воздействия паров металлической ртути

При изучении биоэлектрической активности головного мозга животных в динамике постконтактного периода были установлены изменения биоэлектрической активности головного мозга белых крыс, подтверждающие нарушение состояния центральных проводящих структур. Так, при обследовании сразу после завершения ингаляционного воздействия (1 период обследования) фоновая активность у крыс с ртутной нейроинтоксикацией в процентном соотношении ритмов характеризовалась преобладанием

медленноволновой активности θ-диапазона и патологического β2-ритма. Амплитуда β-диапазона в теменном отведении (F4) и всех ритмов в височно-затылочном отведении (P3) была снижена, что свидетельствовало о дестабилизирующем воздействии токсиканта на ритмическую активность мозга [225,281]. При сравнении фоновой ЭЭГ и биоэлектрической активности при фотостимуляции с частотой 2 Гц **(**ФС 2 Гц) у опытных белых крыс наблюдалось статистически значимое нарастание амплитуды α-ритма в отведении F4, δ-ритма в отведении P3, тогда как в контрольной группе произошло значимое снижение амплитуды данных ритмов ($p < 0,05$). Эти изменения подтверждают и результаты отклонения амплитуды изучаемых частот ЭЭГ от фоновой, выраженные в процентах (рисунок 9.1) [281].



------Группа контрольных животных

——— Группа животных с ртутной интоксикацией

Рисунок 9.1 – Изменение амплитуды изучаемых частот ЭЭГ мозга от фоновой ЭЭГ белых крыс при фотостимуляции в раннем постконтактном периоде ртутной интоксикации, %. [281].

При ФС 2 Гц у животных наблюдалось увеличение амплитуды α-, δ- и θ-ритмов, регистрировалась активность δ-диапазона и α-, β-ритмов (таблица 9.3).

При индивидуальном сравнении показателей доминирования ритмов ЭЭГ у каждого животного обеих групп в 1 период обследования установлено, что при фоновой записи и фотостимуляции у 62,5% белых крыс контрольной

группы доминирующим являлся θ-ритм, а у 60% особей опытной группы δ-ритм [281].

Таблица 9.3 – Показатели биопотенциалов головного мозга белых крыс с интоксикацией парами металлической ртути в 1 период обследования Me (25–75-й процентили)

Распределение ритмов, %			Амплитуда в отведении F4, мкВ		Амплитуда в отведении P3, мкВ	
Фоновая активность (n = 8)						
Диапазон	Опыт	Контроль	Опыт	Контроль	Опыт	Контроль
Δ	13,2 (7,5-17,6)	35,5 (20,8-47,3)	115,0 (113,0-134,0)	139,0 (104,5-139,0)	70,0 (67,0-76,0)*	150,0 (132,0-150,0)
θ	37,4 (34,0-1,2)*	27,5 (20,8-30,3)	147,5 (125,0-147,5)	166,8 (158,9-167,9)	96,5 (96,0-113,0)*	137,5 (124,3-145,3)
α	3,0 (1,5-4,5)	1,5 (1,3-1,8)	89,5 (75,0-89,5)	101,8 (90,0-101,8)	69,3 (68,0-74,0)*	93,3 (89,0-93,3)
β1	39,4 (33,0-41,7)	31,3 (27,6-33,1)	61,3 (51,0-61,3)*	78,8 (67,0-78,8)	49,5 (43,0-52,0)*	70,0 (67,0-70,0)
β2	4,4 (3,7-5,5)*	2,25 (1,6-2,6)	42,3 (38,0-42,3)*	53,0 (45,0-53,0)	38,5 (33,0-38,5)*	49,5 (43,0-49,5)
Фотостимуляция с частотой 2 Гц (n = 8)						
Δ	20,2 (15,0-1,6)*	12,3 (10,6-14,1)	127,1 (102,5-130,2)*	78,0 (78,0-83,5)	103,4 (99,2-104,5)*	80,5 (75,5-80,5)
θ	39,8 (38,6-44,5)	31,0 (26,5-31,0)	158,4 (148,5-164,2)*	121,5 (121,5-132,0)	109,0 (104,0-111,0)*	100,0 (99,0-102,0)
α	4,6 (3,5-5,2)*	2,0 (1,0-2,0)	102,2 (95,0-104,6)*	78,0 (78,0-82,5)	72,4 (69,7-75,0)	68,5 (64,3-71,8)
β1	31,3 (29,0-1,6)*	46,5 (46,5-51,0)	71,2 (63,5-74,6)	59,3 (58,6-61,1)	50,6 (47,5-51,8)	59,0 (54,0-63,5)
β2	2,0 (1,0-3,0)*	5,5 (3,0-5,5)	43,6 (40,5-44,3)	43,0 (43,0-44,5)	37,6 (33,5-38,8)	43,3 (37,6-43,6)

Примечание:

* – отличия статистически значимы при сравнении с контрольной группой по критерию Манна–Уитни ($p < 0,05$).

Анализ ЭЭГ в отдаленном постконтактном периоде ртутной интоксикации (2 период обследования) при проведении пробы с ФС 2 Гц у животных опытной группы в отведении F4 выявил снижение амплитуды θ - и α – диапазона ($p < 0,05$) (рисунок 9.2) [281].

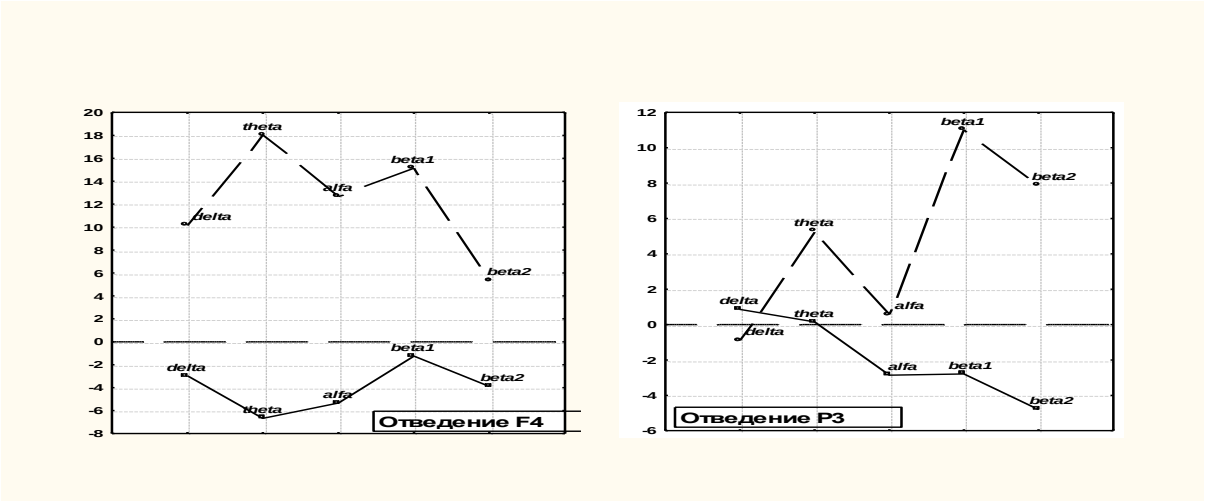


Рисунок 9.2 – Изменение амплитуды изучаемых частот ЭЭГ мозга от фоновой ЭЭГ при ФС в отдаленном постконтактном периоде ртутной интоксикации, %.

Примечания:

------- Группа контрольных животных

——— Группа животных с ртутной интоксикацией [281].

Вместе с тем, наибольшие изменения биоэлектрической активности головного мозга у опытных белых крыс проявились при изучении ЗВП: увеличивалась латентность и длительность ответа (таблица 9.4) [281].

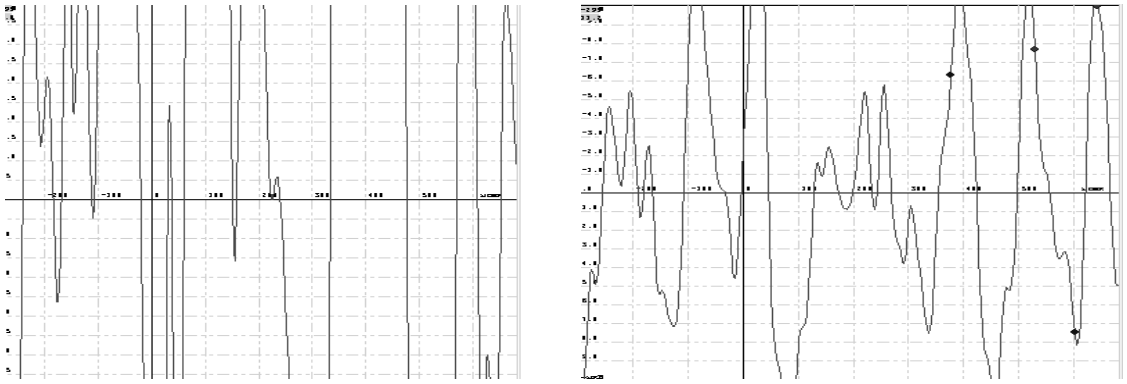
Таблица 9.4 – Показатели зрительных вызванных потенциалов головного мозга белых крыс с интоксикацией парами металлической ртути во 2 период обследования Me (25–75-й процентили) [281].

Показатели	Опыт (n = 8)	Контроль (n = 8)
Латентность зрительных вызванных потенциалов в отведении P3, мс		
P1	214,0 (106,0 – 398,0)	147,0 (92,0 – 340,0)
N2	288,0 (196,0 – 398,0)	210,0 (136,0 – 446,0)
P 2	550,0 (490,0 – 560,0)*	273,0 (186,0 – 406,0)
N3	506,0 (348,0 – 602,0)*	246,0 (162,0 – 332,0)
P3	648,0 (501,0 – 668,0)*	350,0 (310,0 – 470,0)

Примечание:

* – отличия статистически значимы при сравнении с контрольной группой по критерию Манна – Уитни ($p<0,05$).

Кроме того, страдали качественные характеристики потенциала Р200, изменялась его форма, наблюдалась, в некоторых случаях, раздвоенность пика и увеличивалось время остаточного шума (рисунок 9.3). [281].



А Б

Рисунок 9.3 – Пример ЗВП в эксперименте при ртутной интоксикации и в норме

Примечание:

ЗВП белой крысы с ртутной интоксикацией (А) и контрольной белой крысы (Б).[281].

При индивидуальном сравнении ритмов, доминирующих в ЭЭГ белых крыс опытной и контрольной групп при фоновой записи и ФС 2 Гц, установлено, что у животных с ртутной нейроинтоксикацией преобладающий в раннем периоде интоксикации δ-ритм сменился в отдаленном сроке обследования θ-ритмом (42,86%), тогда как у контрольных особей в оба срока доминировал θ-ритм.

Вышеуказанное подтверждает статистически значимое снижение доли δ-ритма в процентном соотношении ритмов у опытных крыс при фоновой записи ($p = 0,02$) и фотостимуляции ($p = 0,01$) в отдаленном периоде интоксикации относительно более раннего. Также у опытных крыс при фотостимуляции в отдаленном периоде по сравнению с первым сроком обследования статистически значимо снизилась амплитуда δ-ритма ($p = 0,002$) и θ - ритма ($p = 0,03$) [281].

Таким образом, длительное ингаляционное воздействие парами металлической ртути приводит к формированию нарушений во взаимодействии

различных структур центральной нервной системы, сопровождающихся нарушениями биоэлектрической активности головного мозга [218, 215]. Увеличение амплитуды основных ритмов ЭЭГ, наблюдавшееся у животных в раннем постконтактном периоде интоксикации, сменилось ее снижением в отдаленном периоде. Это свидетельствовало о дестабилизации ритмической активности коры головного мозга. Патологические изменения биоэлектрической активности подтверждались уменьшением доли β-диапазона ЭЭГ, нестабильностью амплитуды доминирующих ритмов у экспонированных животных. Увеличение латентности ответа и изменение формы вызванных потенциалов во 2 период обследования свидетельствовало о нарушении проведения импульса по проводящим структурам головного мозга. Выявленные нейротоксические эффекты воздействия паров металлической ртути на показатели биоэлектрической активности коры головного мозга сохранялись во 2 периоде обследования животных [281].

9.3 Выделение и характеристика основных информативных признаков для диагностики поражения центральных структур при воздействии паров металлической ртути в эксперименте

Верификация воздействия паров металлической ртути на организм лабораторных животных возможна при оценке нарушений видоспецифического поведения. Арсенал методов изучения поведенческих реакций при длительной интоксикации парами металлической ртути с достаточной точностью подтверждает признаки поражения структур головного мозга, но является достаточно трудоемким и требует длительных затрат времени. Изучение биоэлектрической активности головного мозга позволяет это провести в более короткие сроки и является менее трудоемким по сравнению со способом диагностики с помощью методик изучения поведенческих реакций лабораторных животных [92]. Экспериментальными исследованиями было установлено, что достоверно разграничить белых крыс

без интоксикации парами металлической ртути и животных с признаками интоксикации позволила совокупность следующих наиболее информативных параметров ЭЭГ: β2- и δ- ритмы в отведении Р3, δ- и β2-ритмы в отведении F4. [173].

Наибольшее значение β2- ритма было зарегистрировано в раннем сроке обследования – 5,5 (2 – 7)%, у контрольных животных данный показатель составил 3,0 (1 – 3)%. Статистическую обработку полученных результатов осуществляли с помощью дискриминантного анализа.

Информативность полученных показателей в результате дискриминантного анализа представлена в таблице 9.5.

Таблица 9.5 – Информативные показатели дискриминантного анализа животных с интоксикацией парами металлической ртути [173].

Показатели	F - включения	p
1. β2 - ритм в отведении Р3	6,14	0,01700
2. δ - ритм в отведении Р3	8,20	0,00300
3. δ - ритм в отведении F4	12,80	0,00200
4. β2 - ритм в отведении F4	16,30	0,00007

Таким образом, диагностика поражения структур головного мозга при интоксикации парами металлической ртути у мелких лабораторных животных заключалась в изучении показателей ЭЭГ: у животных анализировали параметры: β2- и δ- ритмов в отведении Р3 и отведении F4, и рассчитывали дискриминантные коэффициенты по формуле:

$F = b_1 \sum_{i=1}^{n} a_i * x_i$, где

F – дискриминантная функция

x_i – информативные показатели;

α_i = 1,6; -1,2; 0,7; -0,4 – дискриминантные коэффициенты;

b_1= 1,6 - константа

Кв = 1,6 + 1,6*а1 - 1,2*а2 + 0,7*а3 - 0,4*а4

$а_{1,2\ldots4}$ – числовые значения показателей проведенного обследования (результаты исследования биоэлектрической активности головного мозга), где:

a1- β2 - ритм в отведении Р3,

a2- δ - ритм в отведении Р3,

a3 - δ - ритм в отведении F4,

a4 - β2 - ритм в отведении F4

При F > константы – отсутствуют признаки хронического воздействия ртути на головной мозг; при F ≤ константы – имеются признаки хронического воздействия ртути на ЦНС [173].

Пример 1. Крыса из опытной группы животных, которым в затравочных камерах динамически подавался воздух, содержащий пары металлической ртути, в течение 7 недель по 5 дней в неделю в средней концентрации 0,61мг/м^3. У животного имелись нарушения поведенческих реакций с высоким уровнем негативно-эмоционального состояния в виде отсутствия паттерна «стойка с упором», увеличения длительности акта «груминг», с выраженной агрессивностью в виде завершенных атак на «чужака», с нарушением видоспецифического ориентировочно-исследовательского поведения, проявившегося в уменьшении количества и длительности акта «норка». Животному проводилась ЭЭГ с нагрузочными пробами, были определены числовые значения:

F =1,6 + 1,6*a1 - 1,2*a2 + 0,7*a3 - 0,4*a4

a1 – β2- ритм в отведении Р3 – 5,5%,

a2 – δ- ритм в отведении Р3 – 15,5%,

a3 – δ- ритм в отведении F4 – 16%,

a4 – β2- ритм в отведении F4 – 46%.

F = 1,6 + 1,6*5,5 - 1,2*15,5 + 0,7*16 - 0,4*6 = 0,6

Заключение: 0,6 < 1,6, в данном случае имели место признаки воздействия ртути на центральную нервную систему, наличие хронической ртутной интоксикации, проявляющиеся в дезорганизации биоэлектрической активности мозга [173].

Пример 2. Крыса из контрольной группы животных, которым в затравочные камеры динамически подавался воздух в течение 7 недель по 5 дней в неделю. Поведение животного соответствовало видоспецифическому, характерному для грызунов с нормальным уровнем ориентировочно-исследовательской активности (с выполнением актов «норка», «вертикальная стойка», «стойка с упором»), эмоционального состояния (с соответствующими количеством выполнений и длительностью паттерна «груминг»), с отсутствием атак на «чужака». Животному проводилась ЭЭГ с нагрузочными пробами, определены числовые значения:

F = 1,6 + 1,6*a1 - 1,2*a2 + 0,7*a3 - 0,4*a4

a1 – β2- ритм в отведении P3 – 3%,

a2 – δ- ритм в отведении P3 – 5,5%,

a3 – δ- ритм в отведении F4 – 6%,

a 4 – β2- ритм в отведении F4 – 2%.

F = 1,6 + 1,6*3 - 1,2*5,5 + 0,7*6 - 0,4*2 = 3,2

Заключение: 3,2 > 1,6, в данном случае нет признаков воздействия ртути на центральную нервную систему [173].

Пример 3. Крыса из опытной группы животных, которым в затравочные камеры динамически подавался воздух, содержащий пары металлической ртути, в течение 7 недель по 5 дней в неделю в средней концентрации 0,61мг/м^3. У животного имелись признаки нарушения поведенческих реакций с высоким уровнем негативно-эмоционального состояния, с четко выраженной агрессивностью, проводилась ЭЭГ с нагрузочными пробами, были определены числовые значения:

F = 1,6 + 1,6*a1 - 1,2*a2 + 0,7*a3 - 0,4*a4

a1 – β2- ритм в отведении P3 – 3%,

a2 – δ- ритм в отведении P3 – 10%,

a3 – δ- ритм в отведении F4 – 12%,

a 4 – β2- ритм в отведении F4 – 3%.

F = 1,6 + 1,6*3 - 1,2*10 + 0,7*12 - 0,4*3 = 1,6

Заключение: 1,6 = 1,6, в данном случае имелись признаки воздействия ртути на центральную нервную систему [173].

9.4 Проведение электронейромиографических исследований у животных

Показатели, полученные при проведении ЭНМГ исследования, свидетельствуют о снижении в группе крыс с интоксикацией сулемой в 1 период обследования амплитуды ($p<0,05$) и возрастании латентного периода максимального М-ответа ($p<0,01$) при сравнении с группой контроля (таблица 9.6). При анализе интерференционной кривой, полученной при исследовании мышцы в состоянии покоя в 1 периоде обследования, наблюдается достоверное возрастание частоты кривой при сравнении с результатами контрольной группы ($p<0,01$).

Таблица 9.6 – Данные электронейромиографических исследований у животных (M±m)

Группы	Стимуляционная ЭНМГ			Интерференционная кривая		
	Длительность ответа, мс	Амплитуда ответа, мВ	Латентность, мс	Амплитуда, мВ	Частота, Гц	Ампл./ Част
1 период обследования						
Опыт	4,7±0,8	2,8±0,2*	4,4±0,3**	23,21±1,0	63,0±7,2*	0,5±0,10
Контроль	4,1±0,5	5,09±0,5	2,4±0,3	28,13±5,4	41,5±5,9	2,5±1,10
2 период обследования						
Опыт	4,2±0,7	2,90±0,1*	4,81±0,3**	23,74±0,9	53,6±2,5	0,8±0,03
Контроль	3,0±0,2	5,01±0,3	2,81±0,2	22,72±2,1	48,2±2,4	0,4±0,02

Примечание:

Статистически значимые различия с группой контроля обозначены: *- $p<0,05$, **- $p<0,01$.

Проведение миографических исследований во 2 периоде после воздействия сулемы показало, что сохранилась динамика статистически

значимых изменений, наблюдавшихся в 1 периоде (сразу после затравки сулемой). Отмечалась достоверное снижение амплитуды мышечного ответа ($p<0,05$) и возрастание его латентного периода ($p<0,01$). По данным анализа интерференционной электромиографии (ЭМГ) также сохранилось достоверное возрастание частоты кривой в группе крыс, подвергавшихся затравке парами сулемы при сравнении с группой контроля ($p<0,01$).

Таким образом, при воздействии паров сулемы у обследованных животных наблюдались изменения в состоянии периферических нервов по данным регистрации ЭМГ. Стимуляционная миография выявила аксонально-демиелинизирующий тип поражения нервных стволов.

Характерным для интерференционной кривой было статистически значимое увеличение частоты электрической активности тестируемой мышцы, что могло быть обусловлено уменьшением числа мышечных волокон в составе двигательной единицы. В этом случае для нормального функционирования мышцы необходимо рекрутирование большего количества двигательных единиц, чем задействовано в нормальном состоянии. Этот вывод подтверждается достоверным снижением амплитуды максимального М-ответа, зарегистрированном у обследованных крыс, подвергавшихся токсическому воздействию в ходе эксперимента (с 5,09±0,5 мВ в контроле до 2,8±0,2 мВ сразу после затравки, $p<0,05$; с 5,01±0,3 мВ в контроле до 2,90±0,1 мВ в отдаленном периоде, $p<0,05$).

9.5 Выделение и характеристика основных информативных признаков для диагностики поражения периферических нервов у лабораторных животных при воздействии сулемы

Выделение и характеристика основных информативных переменных для диагностики поражения периферических нервов у лабораторных животных в 1 периоде воздействия сулемы

После окончания воздействия сулемой (1 период обследования) животным проводили стимуляционную электронейромиографию и регистрировали следующие показатели: амплитуда М-ответа, латентный период М-ответа [172]

Рассчитывали каноническую величину по формуле:

F = 5,95 + 0,98a1 - 1,14a2 , где

F – дискриминантная функция;

5,95 – константа;

0,98; - 1,14 – дискриминантные коэффициенты;

a1 – амплитуда М-ответа (мВ),

a2 – латентный период М-ответа (мс).

При F больше 5,95 (константы) делают заключение об отсутствии признаков воздействия сулемы на периферические нервы; при F меньше или равно 5,95 – диагностируют поражение периферических нервов от воздействия сулемы. Достоверность полученных информативных показателей в результате проведенного анализа представлена в таблице 9.7. [172]

Таблица 9.7 – Достоверность информативных показателей, полученных при проведении электронейромиографии, у белых крыс с хронической интоксикацией сулемой и в контроле [172]

Показатели	F-включения	p
1. Амплитуда М-ответа, мВ	6,58	0,022
2. Латентный период М-ответа, мс	3,82	0,004

Пример 1. Белая крыса из опытной группы животных, которым подкожно вводили сулему из расчета 0,05 мг на 100 г массы животного (расчет по ртути) в физиологическом растворе в течение 7 недель по 5 дней в неделю. Крысе проводилось ЭНМГ-обследование непосредственно после окончания воздействия сулемы, были определены следующие числовые значения:

a1 – амплитуда М-ответа – 3,23 мВ,

a2 – латентный период М-ответа – 6,3 мс.

F = 5,95 + 0,98a1 - 1,14a2 = 1,95

Заключение: 1,95 < 5,95 - в данном случае имели место признаки воздействия сулемы на периферические нервы [172].

Пример 2**.** Крыса из опытной группы животных. Проведение ЭНМГ-обследования осуществлялось сразу после окончания затравки, определены следующие показатели:

a1 – амплитуда М-ответа – 2,5 мВ,

a2 – латентный период М-ответа – 5 мс.

F = 5,95 + 0,98a1 - 1,14a2 = 2,7

Заключение: 2,7 < 5,95 – в данном случае имеются признаки воздействия сулемы на периферические нервы [172].

Пример 3. Крыса из контрольной группы животных. Проводилось ЭНМГ-тестирование, определены следующие значения:

a1 – амплитуда М-ответа – 5,98 мВ,

a2 – латентный период М-ответа – 2,5 мс.

F = 5,95 + 0,98a1 - 1,14a2 = 8,95

Заключение: 8,95 > 5,95 – в данном случае нет признаков воздействия сулемы на периферические нервы [172].

Выделение и характеристика основных информативных признаков для диагностики поражения периферических нервов у лабораторных животных во 2 периоде воздействия сулемы

Во 2 периоде после прекращения воздействия сулемы проводили стимуляционную миографию у лабораторных крыс и регистрировали амплитуду М-ответа (мВ), длительность М-ответа (мс) по срединному нерву, рассчитывали площадь вовлечения двигательных единиц, канонические величины, сравнивали полученный результат с константой. После чего делали заключение о наличии или отсутствии нарушений состояния периферических нервов у животного [172].

Регистрировали латентный период М-ответа, длительность М-ответа и рассчитывали площадь вовлечения полученного ответа по формуле:

с = а1 х а2, где

а1 – амплитуда М-ответа (мВ);

а2 – длительность М-ответа (мс),

после этого рассчитывают дискриминантную функцию по формуле:

F = 8,9 - 1,33а1 + 0,46а2, где:

F – дискриминантная функция;

8,9 – константа;

-1,33, 0,46 – дискриминантные коэффициенты,

а1 - амплитуда М-ответа (мВ),

а2 – площадь вовлечения двигательных единиц.

При F больше 8,9 (константы) – делали заключение об отсутствии признаков хронического воздействия сулемы на периферические нервы; при F меньше или равно 8,9 – констатировали поражение периферических нервов при хроническом воздействии сулемы в отдаленном периоде [172].

С помощью метода дискриминантного анализа были выявлены информативные показатели, позволяющие определить каноническую величину для отнесения животных к группе с наличием признаков воздействия сулемы на периферические нервы или к группе без признаков поражения.

Достоверность информативных показателей, полученных в результате проведенного анализа, представлена в таблице 10.8. [172].

Таблица 9.8 – Достоверность информативных показателей, полученных при проведении электронейромиографии, у экспериментальных крыс с хронической интоксикацией сулемой и в контроле [172].

Показатели	F-включения	p
1. Амплитуда М-ответа, мВ	5,83	0,042
2. Площадь вовлечения	0,79	0,027

Пример 1. Белая крыса из опытной группы животных, которым подкожно вводили сулему из расчета 0,05 мг на 100 г массы животного (расчет по ртути)

в физиологическом растворе в течение 7 недель по 5 дней в неделю. Крысе проводилось ЭНМГ-обследование через 9 недель после окончания введения токсиканта, определены следующие показатели:

a1 – амплитуда М-ответа – 2,17 мВ,

a2 – длительность М-ответа – 2мс,

a3 – площадь вовлечения двигательных единиц – 4,34 (c = a x b).

F = 8,9 - 1,33 x 2,17 + 0,46 x 4,34 = 8,01

Заключение: 8,01 < 8,9 – в данном случае имелись признаки сохранения поражений периферических нервов в отдаленном периоде воздействия сулемы, соответствующие аксональному поражению [172].

Пример 2. Крыса из опытной группы животных, которым проводилось ЭНМГ-обследование через 9 недель после окончания затравки, определены следующие показатели:

a1 – амплитуда М-ответа – 2 мВ,

a2 – длительность М-ответа – 1,98 мс,

a3 – площадь вовлечения двигательных единиц – 3,97.

F = 8,9 - 1,33 x 2 + 0,46 x 3,97 = 8,06

Заключение: 8,06 < 8,9 – в данном случае имеются признаки сохранения поражений периферических нервов в отдаленном периоде воздействия сулемы, соответствующие аксональному поражению [172].

Пример 3. Крыса из контрольной группы животных. Проводилось ЭНМГ-тестирование через 9 недель после окончания воздействия сулемой на животных опытной группы, определены следующие значения:

a1 – амплитуда М-ответа – 6,18 мВ,

a2 – длительность М-ответа – 3,5 мс,

a3 – площадь вовлечения двигательных единиц – 21,63.

F = 8,9 - 1,33 x 6,18 + 0,46 x 21,63 = 10,63

Заключение: 10,63 > 8,8 – в данном случае нет признаков воздействия сулемы на периферические нервы [172].

Резюме

Моделирование токсических поражений нервной системы при воздействии неорганических соединений ртути является необходимым этапом в раскрытии механизмов патологических изменений, лежащих в основе поражения различных структур ЦНС. Полученные в ходе эксперимента результаты подтверждают данные клинических исследований стажированных лиц и пациентов в отдаленном периоде ХРИ, заключавшиеся в изменениях проводящих структур головного мозга в области подкорковых зон и коры головного мозга, в наличии гемодинамических изменений основных экстракраниальных артерий.

Анализ результатов, полученных при воздействии паров сулемы на периферические нервы, выявил нарушение функционального состояния периферических нервов и двигательных единиц в составе мышечного волокна. По данным ЭНМГ-обследования, установлен аксонально-демиелинизирующий тип поражения моторных аксонов. В мышцах выявлялись изменения, характерные для протекания денервационных процессов. Выявленные изменения сохранялись и спустя 9 недель после затравки, что свидетельствует о необратимости нарушений в состоянии нервно-мышечного аппарата исследованных крыс и коррелирует с данными функционального состояния периферических нервов, полученных при обследовании пациентов в отдаленном периоде ХРИ.

ГЛАВА 10 ПРИМЕНЕНИЕ НЕМЕДИКАМЕНТОЗНЫХ МЕТОДОВ ТЕРАПИИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ В ОТДАЛЕННОМ ПЕРИОДЕ ХРОНИЧЕСКОЙ РТУТНОЙ ИНТОКСИКАЦИИ

10.1 Применение метода биологической обратной связи в терапии пациентов в отдаленном периоде хронической ртутной интоксикации

В исследовании было апробировано применение метода биологической обратной связи при терапии пациентов в отдаленном периоде ХРИ. В первую группу вошли лица, у которых применялся метод БОС-терапии, обследование проводилось до проведенного лечения и после прохождения пациентами сеансов БОС (20 человек).

На фоне БОС-тренинга у пациентов в отдаленном периоде ХРИ было выявлено статистически значимое возрастание α-активности (с 31,8±4,9% до 46,2±5,6%, $p<0,05$), с увеличением его нормированной регулярности и тенденции к восстановлению частотно-пространственной локализации. Одновременно происходило снижение медленноволновой активности δ-диапазона (с 22,6±4,9% до 14,1±3,4%, $p<0,05$), уменьшались общемозговые изменения. После проведенного лечения произошло достоверное сокращение времени ответа по показателям зрительных вызванных потенциалов с 422,2 мс до 341,7 мс ($p<0,05$), что свидетельствовало об адекватном улучшении функционирования подкорковых структур головного мозга [81].

У пациентов, участвовавших в БОС-тренинге установлено восстановление времени прохождения импульса на уровне шейного отдела спинного мозга (пик N13), а также корковой активности соматосенсорной зоны (пик N20) в результате прихода к коре специфической сенсорной посылки по проекциям из таламических ядер (пик P25) (таблица 10.1).

Таблица 10.1 – Показатели, полученные при регистрации соматосенсорных вызванных потенциалов у обследованных (M±m)

Показатели	Группы обследованных	
	БОС-тренинг 1 группа, n=20	Группа сравнения 2 группа, n=20
Латентность пиков, мс		
N11	13,8±0,23	12,1±0,23
N13	14,4±0,26	13,8±0,19*
N20	20,7±0,20	19,7±0,29*
P25	24,8±0,49	22,5±0,50*
N30	33,5±0,66	30,8±0,54
Длительность интервалов, мс		
N10-N13	4,2±0,38	3,4±0,22
N11-N13	1,81±0,19	1,34±0,17*

Примечания:

1. Цифрами указаны номера групп.

3. * - различия показателей до и после лечения статистически значимы, $p<0,05$.

Тестирование моторного компонента периферических нервов верхних и нижних конечностей обследованных показало статистически значимое возрастание ранее сниженной моторной скорости проведения импульса по срединному нерву и СПИ по моторному компоненту большеберцового нерва до субпороговых величин (таблица 10.2). Статистически значимо возрастает амплитуда М-ответа нервов верхних конечностей.

Таблица 10.2 – Показатели, полученные при проведении электронейромиографии у обследованных (M±m) [197].

Показатели	Группы обследованных	
	БОС-тренинг до лечения	БОС-тренинг после лечения
1	2	3
Срединный нерв		
Амплитуда М-ответа,мВ	5,5±0,35	6,9±0,40*****
СПИд, м/с	46,0±1,88	51,2±1,88*
Локтевой нерв		
Амплитуда М-ответа, мВ	7,2±0,80	9,8±0,48
СПИл, м/с	52,05±2,79	52,70±0,30
СПИд, м/с	51,85±3,79	58,4±1,70
РЛ, мс	2,43±0,27	2,26±0,20

Продолжение таблицы 10.2

1	2	3
Большеберцовый нерв		
Амплитуда М-ответа, мВ	5,9±0,50	6,13±0,41
СПИд, м/с	36,02±0,79	39,27±0,99*

Примечания:

1.* - различия показателей до и после лечения статистически значимы, $p<0,05$.

После сеансов БОС-тренинга у обследованных наблюдается снижение уровней депрессии, ситуативной и личностной тревожности (таблица 10.3).

Таблица 10.3 – Показатели эмоциональной сферы и шкал качества жизни (M±m), балл

Показатели	Группы обследованных	
	БОС-тренинг до лечения (n=20)	БОС-тренинг после лечения (n=20)
Депрессия	69,5±1,9	63,2±2,3
Тревожность ситуативная	59,5±2,8	54,1±3,1
Тревожность личностная	61,6±2,4	57,4±2,7
Шкала «Душевное состояние»	32,0±3,8	49,0±4,1*[1]
Шкала «Сон»	29,0±5,3	42,0±5,4*
Шкала «Физическая активность»	27,5±3,5	40,5±4,0*

Примечания:

1. * - различия показателей до и после лечения статистически значимы, $p<0,05$.

По изменению самооценки пациентов установлено положительное воздействие БОС-тренинга на душевное состояние, сон и физическую активность.

Применение α-стимулирующего БОС-тренинга на фоне общепринятой медикаментозной терапии пациентов в отдаленном периоде ХРИ позволяет улучшить нейродинамический баланс, о чем свидетельствует уменьшение общемозговых изменений с существенным нарастанием α-активности и снижением индекса медленноволновой патологической активности δ-

диапазона. Использование БОС-терапии позволяет активировать влияния ретикулярной формации на стволовые образования и таламус, что проявляется в улучшении показателей амплитуды и латентности ответа ЗВП.

Проведенное лечение доказывает воздействие метода БОС на различные уровни центральных и периферических проводящих структур – уменьшалось время активации нейронов задних столбов спинного мозга и соматосенсорной зоны коры, повышалась СПИ по срединному и большеберцовому нервам. По данным ЭНМГ-обследования после проведенного лечения отмечалось увеличение амплитуды и скорости проведения импульса по моторным и сенсорным аксонам верхних и нижних конечностей. Показатели, полученные при регистрации ССВП, позволили выявить уменьшение времени проведения афферентной волны возбуждения на уровне шейного отдела спинного мозга, а также снижение времени, необходимого для активации нейронов ближнего поля соматосенсорной зоны коры (снижение латентного периода пика N20), и нейронов ассоциативных областей мозга (уменьшение латентности компонентов P25 и N30). Учитывая депрессивный фон и доминирование α – активности в левой лобной доли при хронической ртутной интоксикации, применение тренинга в реабилитации является необходимым для обучения пациентов перераспределению α–активности в правую лобную долю, что будет способствовать развитию позитивных эмоциональных реакций, снижению глубины депрессии и тревожности.

10.2 Применение метода магнитной стимуляции в терапии пациентов в отдаленном периоде хронической ртутной интоксикации

В основу работы положены результаты исследования 20 лиц мужского пола в отдаленном периоде ХРИ (средний возраст 53,2±2,3 года, средний стаж контакта с ртутью – 14,1±3,4 года, постконтактный период составил 8,5±1,2 года) [197].

После проведения ритмической транскраниальной магнитной стимуляции у пациентов с профессиональной ртутной интоксикацией зафиксирована тенденция к увеличению интенсивности биоэлектрической активности в α-диапазоне в затылочных долях, наблюдается уменьшение общемозговых изменений на ЭЭГ. Усиливаются ранее ослабленные внутриполушарные когерентные связи в лобных отведениях (с 0,36 Гц до 0,45 Гц). Статистически значимо повышалась амплитуда когнитивных вызванных потенциалов (с 1,72 (0,79-2,29) мВ до 3,62 (1,87-477) мВ до и после терапии соответственно, $p<0,05$). Выявленные изменения говорят об улучшении взаимодействия подкорково-стволовых структур и ассоциативных областей лобных и височных долей мозга, и, как следствие, могут приводить к повышению оперативной памяти у пациентов.

Анализ показателей, полученных при регистрации ССВП выявил восстановление до значений нормы ранее увеличенного латентного периода компонентов N11, N13, N30 ($p<0,05$); уменьшение длительности интервалов N10-N13 ($p<0,001$), N11-N13 ($p<0,05$) (таблица 10.4).

Таблица 10.4 – Показатели, полученные при регистрации соматосенсорных вызванных потенциалов у обследованных (M±m) [191].

Данные ССВП	До лечения	После лечения
Латентности пиков, мс (n=20)		
N10	10,29±0,17	10,04±0,18
N11	12,82±0,24	12,08±0,22*
N13	14,65±0,19	13,49±0,24*
N18	18,63±0,31	18,41±0,23
N20	20,68±0,36	20,47±0,31
P25	25,14±0,21	24,64±0,37
N30	33,12±0,52	31,51±0,45*
Длительность межпиковых интервалов, мс (n=20)		
N10-N13	4,27±0,24	2,89±0,31*
N11-N13	1,98±0,12	1,44±0,10*
N13-N18	4,11±0,33	4,47±0,32
N18-N20	2,09±0,18	1,87±0,14
N13-N20	6,00±0,35	5,86±0,19

Примечание:

Статистически значимые различия между показателями, полученными в группах обследованных, обозначены: * - при $p<0,05$.

После проведенного лечения установлено возрастание амплитуды М-ответа при стимуляции периферических нервов верхних и нижних конечностей ($p<0,05$); увеличение до значения нормы (50 м/с) скорости проведения импульса по дистальному отделу нервов верхних ($p<0,01$) конечностей ($p<0,01$) (таблица 10.5).

Таблица 10.5 – Показатели функционального состояния моторных аксонов (M±m) [63].

Показатели ЭНМГ	n	Тестированные нервы		
		Срединный	Локтевой	Большеберцовый
Результаты до применения магнитной стимуляции				
Амплитуда М-ответа (мВ)	20	6,28±0,50	8,50±0,52	3,10±0,47
СПИп (м/с)	20	68,54±2,38	56,57±2,23	-
СПИл (м/с)	20	59,35±2,24	50,77±2,09	-
СПИд (м/с)	20	47,8±0,91	48,05±1,02	37,46±1,01
П/Д коэффициент	20	1,46±0,05	1,16±0,04	-
РЛ(мс)	20	2,18±0,08	1,49±0,11	1,54±0,09
Результаты после применения магнитной стимуляции				
Амплитуда М-ответа (мВ)	20	8,50±0,60*	9,70±0,47	6,43±0,41*
СПИп (м/с)	20	66,21±1,71	57,7±1,01	-
СПИл (м/с)	20	59,53±2,25	51,80±2,30	-
СПИд (м/с)	20	52,95±2,14**	53,93±1,54**	39,27±0,99
П/Д коэффициент	20	1,28±0,04	1,08±0,03	-
РЛ(мс)	20	2,49±0,09	1,85±0,13	2,12±0,09

Примечание:

Статистически значимые различия между показателями, полученными в группах обследованных, обозначены: * - при $p<0,05$; ** - при $p<0,01$.

После сеансов транскраниальной магнитной стимуляции у пациентов в отдаленном периоде ХРИ отмечалось статистически значимое снижение уровней депрессии (с 73,8 до 68,8 баллов, $p<0,05$), ситуативной и личностной тревожности (с 54,4 до 49,1 баллов, $p<0,05$ и с 51,6 до 47,7 баллов соответственно), улучшение сна (25,0 до и 36,0 баллов после лечения, $p<0,05$), физической активности (26,7 до и 40,0 баллов после лечения, $p<0,05$), душевного состояния (34,0 до и 37,3 баллов после лечения), что

свидетельствует о снижении уровней эмоциональной напряжённости, тревожности, улучшении психологического комфорта пациентов [198].

Результаты применения ТКМС у пациентов в отдаленном периоде ХРИ свидетельствовали об улучшении общемозовой биоэлектрической активности головного мозга с достоверным нарастанием мощности α-ритма и снижением θ-активности. Кроме того, транкраниальная МС позволяет активировать подкорково-стволовые взаимодействия структур и ассоциативных областей лобных и височных долей мозга, о чем говорит усиление внутриполушарных когерентных связей в лобных отведениях и повышение амплитуды когнитивных ВП. Применение транскраниальной МС у пациентов в отдаленном периоде ХРИ позволило восстановить ранее сниженную скорость проведения импульса по периферическим нервам на руках, отмечается возрастание амплитуды М-ответа на верхних и нижних конечностях [198].

По данным регистрации соматосенсорных вызванных потенциалов уменьшилось время проведения афферентной волны возбуждения на уровне шейного отдела спинного мозга, время, необходимое для активации нейронов ближнего поля соматосенсорной зоны коры ассоциативных областей мозга. В результате проведенных исследований установлено, что использование транскраниальной магнитной стимуляции для терапии пациентов в отдаленном периоде ХРИ позволяет повысить эффективность лечебного процесса, улучшая при этом функциональное и психоэмоциональное состояние пролеченных, повышая их качество жизни [198].

Резюме

Результаты, полученные при проведении исследования, показали перспективность использования немедикаментозных методов терапии (α-стимулирующего БОС-тренинга и импульсной магнитной стимуляции) в качестве самостоятельных способов лечения пациентов в отдаленном периоде ХРИ. Представленные методы позволили повысить эффективность лечебного процесса, улучшая при этом функциональное и психоэмоциональное состояние пострадавших [198]. Следует отметить, что применение БОС-тренинга и

транскраниальной магнитной стимуляции не требует постоянного пребывания пациента в стационаре и проведения дорогостоящего лечения, как это осуществляется сейчас, поэтому возможно проведение терапии в условиях поликлиники, что позволит сократить затраты на лечение, принося дополнительную экономию финансовых средств.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исследование посвящено изучению механизмов и закономерностей поражения проводящих путей центральной и периферической нервной системы при воздействии паров металлической ртути и в отдаленном постконтактном периоде хронической ртутной интоксикации.

У пострадавших от воздействия ртути были изучены изменения отдельных систем организма, которые могли внести существенный вклад в формирование выявленных нарушений в проводящих структурах центрального и периферического уровня.

Анализ показателей, полученных при регистрации ССВП, выявил следующий характер изменений показателей в динамике обследования: в группе пациентов в отдаленном периоде ХРИ при сравнении с данными, полученными у стажированных работников установлено увеличение времени активации нейронов задних рогов спинного мозга (возрастание латентности компонента N11 с 12,2±0,21 мс до 12,8±0,22, $p<0,05$; N13 - с 14,1±0,18 мс до 14,5±0,18 мс, $p<0,05$) изменения на уровне ядер таламуса (возрастание латентности компонента N18 с 18,2±0,11 мс до 19,0±0,11 мс, $p<0,05$), нейронов соматосенсорной зоны коры головного мозга (возрастание латентности компонента P25 с 23,2±0,21 мс до 24,1±0,26 мс, $p<0,01$ и латентности компонента N30 с 31,4±0,37 мс до 32,2±0,32 мс, $p<0,05$) [188].

У пациентов в отдаленном периоде ХРИ отмечалось возрастание времени активации нейронов соматосенсорной зоны коры головного мозга, в результате сенсорной посылки к коре импульсов от таламических структур (возрастание длительности интервала N18-N20 с 1,7±0,08 мс в группе контроля до 2,3±0,01 у пациентов в отдаленном периоде ХРИ, $p<0,01$).

Исследование динамики изменений в состоянии сенсорного и моторного компонентов периферических аксонов у стажированных работников без наличия диагноза профзаболевания показало, что наиболее характерным было преимущественное снижение скорости проведения импульса по моторному компоненту большеберцового нерва до субпороговых значений (с 49,6±2,1 м/с

в контрольной группе до 38,76±0,82 м/с, что является меньше значения нормы, в группе стажированных работников, $p<0,05$). Снижение менее значения нормы скорости проведения импульса по сенсорному компоненту на ногах (с 60,03±1,46 м/с в контрольной группе до 38,23±1,41 у стажированных работников, $p<0,05$).

У пациентов в отдаленном периоде ХРИ в динамике наблюдались более выраженные изменения показателей, полученных при тестировании периферических аксонов. При стимуляции моторного компонента отмечалось снижение скорости проведения импульса на верхних конечностях (с 56,49±0,66 м/с у стажированных работников до 50,44±0,76 м/с (субпороговое снижение) у пациентов в отдаленном периоде ХРИ, $p<0,05$), на нижних конечностях (с 40,78±0,77 м/с у стажированных работников до 36,76±0,82 м/с (менее значения нормы) у пациентов в отдаленном периоде ХРИ, $p<0,05$).

Обращало на себя внимание, что в отдаленном периоде ХРИ, когда контакта с токсикантом нет на протяжении длительного времени, выявленные изменения в состоянии периферических нервов и центральных проводящих структур не только не носили обратимого характера, но отмечалось усугубление нарушений [194].

Следует отметить, что дистрофические изменения в ЦНС при ртутной интоксикации были выявлены в исследованиях Ю.Н. Талакина и С.А. Куценко [129,226]. В работах Бурдина В.Н. с соавторами, Лопатина В.В. рассматривалось влияние на здоровье человека соединений техногенной ртути [32,141]. Однако, во всех перечисленных работах не рассматривался отдаленный период воздействия неорганических соединений ртути на организм. Для последующей реабилитации и разработки способов защиты от токсического воздействия ртути на организм человека, важной является информация о механизмах накопления металла в организме, его распределении по органам и тканям [156,364,398,417].

Согласно мнению Г.Н. Красовского и других авторов, кумуляция неорганических соединений ртути в различных структурах головного мозга

может объяснять поражение нервной системы, которое сохраняется даже спустя несколько лет после прекращения контакта с токсикантом [106,145, 275,350].

В нашем исследовании были раскрыты некоторые механизмы, которые могли способствовать развитию изменений в структурах нервной системы пациентов, подвергавшихся воздействию металлической ртути на производстве.

Установлены нарушения церебральной гемодинамики, которые проявлялись в повышении тонуса сосудов, снижении реактивности мозгового кровотока, в нарушении метаболического и миогенного механизмов регуляции магистральных сосудов. Выявлено развитие аутоиммунных реакций на антигены из нервной ткани, установлены изменения показателей нейромедиаторного обмена, недостаточность процессов антиоксидантной защиты, заключавшаяся в снижении содержания супероксиддисмутазы, церулоплазмина, восстановленного глутатиона.

Известно, что универсальной формой реакции нервной системы на патологическое воздействие является демиелинизация, в основе которой лежит разрушение миелина. При распаде миелина происходит нарушение целостности миелиновой оболочки нерва и, как следствие, поражение нервного ствола. Нарушения в нервной системе всегда сопровождаются изменением иммунологических показателей. Типовой процесс в ЦНС - повреждение и нарушение ГЭБ на определенной стадии заболевания обусловливает формирование и протекание нейроиммунопатологических реакций [21,24,176, 180,268].

С помощью клинико-иммунологических исследований установлено, что протекание этого процесса сопровождается появлением антител к нейротрансмиттерам и их рецепторам, к мозгоспецифическим белкам, регуляторным нейропептидам и тканевым структурам мозга [298,318,320,338,444].

Развитие патологических изменений в нервной системе сопровождается интенсивностью процессов апоптоза-регенерации-репарации. На начальных этапах адаптивная реакция иммунной системы протекает в виде изменений продукции ауто-АТ соответствующей специфичности. В нашем исследовании выявлено, что при воздействии паров металлической ртути инициируются аутоиммунные реакции, характеризующиеся возрастанием антител к S-100, ОБМ и MAG. При изучении патологии центральных и периферических проводящих структур, развивающейся при воздействии ртути, было доказано, что иммунные процессы индуцировались антигенными структурами и, прежде всего, основным белком миелина и гликопротеином миелина. Процессы активации и увеличения количества иммунных клеток в дальнейшем приводили к демиелинизации аксонов, аксональному/нейрональному повреждению и гибели олигодендроцитов, что препятствовало протеканию процессов ремиелинизации, и проявлялось в снижении скорости проведения импульса по аксонам нервной системы [193].

В раскрытии патогенеза профессиональных нейроинтоксикаций, в том числе при воздействии паров металлической ртути на производстве, большое внимание уделяется изучению механизмов регуляции кровообращения и реактивности сосудов [130,134,196].

Нарушения состояния гемодинамики являются важным компонентом патогенеза поражения центральных и периферических проводящих структур [160,206]. К прогрессированию демиелинизирующих нарушений в проводящих путях приводила вазоконстрикторная реактивность, снижение эластико-тонических свойств сосудов.

В наших исследованиях выявлены нарушения ауторегуляции мозгового кровотока по метаболическому контуру, следствием чего были патологические изменения в центральных регуляторных механизмах, оказывавших дифференцированное влияние на нижележащие уровни регуляции путём модуляции активности в эфферентных симпатических и парасимпатических нервных волокнах [187].

Доказанные нарушения объясняли выявленные изменения эластико-тонических свойств сосудов, регистрировавшиеся у стажированных работников, контактировавших с соединениями ртути, и пациентов в отдаленном периоде ХРИ. Следует отметить более выраженный характер изменений периферического кровообращения в группах лиц с выраженными демиелинизирующими нарушениями [192].

Проведенное исследование установило, что в крови обследованных в динамике развития патологических процессов увеличивалось содержание нейромедиаторов. Известно, что при стресс-воздействиях, к которым относится ртутная интоксикация, может наблюдаться дисбаланс содержания нейромедиаторов, заключавшийся в возрастании в крови и тканях уровня биогенных моноаминов (катехоламинов, серотонина) в результате депрессии их ферментативной инактивации [109,247,366,432].

Далее будет возрастать проницаемость гематоэнцефалического барьера для многих биологически активных веществ, в частности для катехоламинов, которые смогут проникать в те отделы мозга, вход в которые для них обычно закрыт [254]. В дальнейшем возможно формирование своеобразных противоположных антагонистических эффектов: парасимпатических при накоплении катехоламинов в различных отделах мозга или в цереброспинальной жидкости или симпатических при высокой проницаемости барьера для ацетилхолина и гистамина.

Помимо прессорного действия на регуляцию сосудистого русла, избыточное количество адреналина и норадреналина может приводить к изменениям биоэлектрической активности структур ретикулярной формации среднего мозга, гипоталамуса, гиппокампа. Постоянное присутствие в крови повышенных концентраций катехоламинов будет способствовать блокированию механизмов отрицательной обратной связи в системе регуляции их секреции. В результате протекания процессов будут создаваться условия для замыкания «порочного» круга нейрогуморальной регуляции: ретикулярная формация ствола мозга и гипоталамус — симпатическая нервная система и

гипофиз — катехоламины, что, по мнению Х.М. Маркова, составляет один из главных механизмов формирования нарушения тонуса церебральных сосудов [148]. Закреплению стационарных очагов возбуждения («прессорной симпатической доминанты») способствует замыкание последнего между подкорковыми и корковыми структурами висцерального мозга, включающих гипоталамус и ретикулярную формацию через лимбические структуры коры головного мозга. С нарушениями в состоянии лимбико-гипоталамического уровня связаны нарушения в системе регуляции сосудистого тонуса, который считают ответственным за интеграцию сердечно-сосудистых реакций. Изменения в состоянии регуляции сосудистого тонуса лежат в основе выявленных нами вазомоторных нарушений, которые регистрировались по данным ультразвуковой допплерографии.

В свою очередь, нарушения гемодинамики, которые наблюдались у пациентов, подвергавшихся хроническому воздействию металлической ртути, и усугубляли состояние центральных и периферических проводящих структур, связаны с непосредственным воздействием повышенной концентрации нейромедиаторов. Выявлена связь нарушений кровообращения и содержания в крови обследованных катехоламинов, более выраженная в группе пациентов в отдаленном периоде ХРИ. Так, в группе стажированных работников, не имеющих профзаболевания, отмечалась статистически значимая корреляционная зависимость между показателями ИВМР и содержанием серотонина в крови (p=0,067).

В группе пациентов в отдаленном периоде ХРИ была установлена статистически значимая корреляционная связь между показателем ИВМР и содержанием серотонина (p=0,60), адреналина (p=0,75) и дофамина (p=0,76).

При анализе показателей состояния кровообращения на нижних конечностях у стажированных работников отмечалась сопряженность содержания серотонина в крови и значения максимального кровененаполнения (p=-0,43), уровня серотонина и дикротического индекса (p=-0,41). В группе пациентов в отдаленном периоде ХРИ статистически значимая корреляционная

связь регистрировалась между содержанием гистамина и скоростью распространения пульсовой волны (р=-0,43); содержанием серотонина и реографическим индексом (р=0,59), скоростью распространения пульсовой волны (р=0,57); содержанием норметанефрина и временем быстрого (р=0,44) и медленного (р=0,66) кровенаполнения, содержанием норметанефрина, адреналина и временем быстрого кровенаполнения (р=0,46); содержанием норадреналина и скоростью распространения пульсовой волны (р=0,43).

Известно преимущественное влияние адреналина и норадреналина на тонус сосудов, которое может быть обусловлено выраженным сосудосуживающим и прессорным действием этих соединений на α-адренорецепторы. Следует отметить, что количество α-адренорецепторов выше в артериальном русле нижних конечностей. Данный факт создавал благоприятные условия для возникновения и поддержания вазоконстрикции на ногах, которая в свою очередь, усугубляла изменения в состоянии периферических нервов на нижних конечностях, выявленных нами у стажированных работников и у пациентов в отдаленном периоде ХРИ.

У обследованных пациентов с выявленными нарушениями гемодинамики отмечалось возрастание в крови уровня дофамина, повышенные концентрации которого увеличивали сопротивление периферических сосудов, повышали систолическое артериальное давление. В повышенных концентрациях дофамин стимулирует α- и β-адренорецепторы, что связано с его способностью высвобождать норадреналин из гранулярных пресинаптических депо, то есть оказывать непрямое адреномиметическое действие [118].

Повышение содержания дофамина в плазме крови может происходить при стрессовых состояниях, к которым относится воздействие на организм металлической ртути, а также при тревоге, страхе. Через гематоэнцефалический барьер, при целостности его структур, дофамин проникает мало, поэтому нормальный уровень дофамина в плазме оказывает небольшое влияние на функции ЦНС. При нарушении целостности ГЭБ

происходит возрастание уровня дофамина и его активного влияния на отдельные структуры мозга.

В наших исследованиях выявлена тенденция к повышению уровня содержания серотонина при развитии нарушений центрального и периферического кровообращения у пациентов с наличием профзаболевания и без такового. Отмечалась взаимосвязь между содержанием серотонина и тоническими свойствами сосудов. Известно, что серотонинергические нейроны шва среднего мозга иннервируют церебральные сосуды и их активность влияет на интенсивность мозгового кровотока [10]. Согласно данным литературы, изменение уровня серотонина в крови отмечается при сосудистой патологии головного мозга [330,415,427].

Повышение уровня серотонина установлено при токсическом поражении головного мозга ртутного генеза. Известны ангиоспастические эффекты серотонина, которые реализуются при непосредственном воздействии на морфологически измененные сосуды мозга, что также может играть роль в развитии нарушений гемодинамики [118].

Наибольшее количество серотонина в ЦНС сконцентрировано в вегетативных структурах и ретикулярной формации мозга [89,271,327,385,401].

Участие серотонина в деятельности ЦНС многообразно: установлено его возбуждающее действие на парасимпатический отдел ствола и лимбическую зону коры головного мозга [302,324,380,432]. Серотонин активирует бульбарный отдел ретикулярной формации, но тормозит передачу импульсов через зрительный бугор, мозолистое тело и синапсы коры больших полушарий головного мозга, влияет на возбудимость вазомоторных и терморегулирующих центров. Серотонин стимулирует секрецию адреналина и норадреналина в мозговой части надпочечников через гипоталамо-гипофизарную систему [118].

Биосинтез и превращения норадреналина, дофамина и серотонина являются при физиологическом состоянии организма биологически сбалансированным процессом, участвующим в обеспечении нормального функционирования нервной системы. Изменения, которые были

зарегистрированы нами в этой системе у пациентов, подвергавшихся хроническому воздействию металлической ртути на производстве, свидетельствовали о протекании в организме пострадавших системы сложных патологических перестроек, индуцированных неорганическими соединениями ртути и являющихся закономерным процессом при протекании нейроинтоксикаций.

Длительные гиперкатехоламинемии**,** характерные для интоксикаций, могут повышать общее периферическое сопротивление сосудов. Как уже говорилось, более выраженный эффект от действия катехоламинов наблюдается в изменении тонуса сосудов на нижних конечностях, что может быть связано с количественным преобладанием в артериальном русле данного региона α-адренорецепторов. Данный процесс, вероятно, участвовал в формировании более выраженных изменений в состоянии периферических нервов на нижних конечностях, выявленных у стажированных рабочих и у пациентов в отдаленном периоде ХРИ.

Важную роль в качестве активного агента, участвующего в развитии полинейропатии, развивающейся у лиц, экспонированных ртутью, может играть содержание NT-3. Соединение модулирует функцию проприоцептивных 1α-афферентных нейронов, передающих информацию от периферических мышечных волокон к мотонейронам и облегчает синаптическую передачу в структурах спинного мозга [118,344,402,403].

Кроме того, NT-3 участвует в регуляции «запрограммированной» гибели клеток. Характерным для данной регуляции является фазность, при которой факторы сначала инициируют некроз, а затем защищают оставшиеся клетки от развившегося апоптоза. С этим механизмом, возможно, связано установленное нами увеличение NT-3 при интоксикации ртутью. Известно, что микроглия поврежденного мозга продуцирует NT-3, вследствие чего снижается активность iNOS и уровень NO [118,289,335,359,389].

В обсуждении полученных результатов необходимо отметить роль оксидативного стресса в развитии поражения центральных и периферических проводящих структур.

У обследованных пациентов регистрировалось снижение уровня восстановленного глутатиона, играющего большую роль в резистентности к различным химическим и физическим факторам внешней среды [82,118,233].

Отмечалось уменьшение уровня восстановленного глутатиона у лиц, контактировавших с ртутью, что свидетельствовало о непосредственном активном вовлечении данной системы в инактивацию токсиканта. С активацией этого механизма, возможно, было связано наблюдаемое в наших исследованиях снижение концентрации глутатиона у пациентов в отдаленном периоде ХРИ [72,280,394,413,443].

Следует также отметить возможную прооксидантную роль церулоплазмина в изучаемых процессах, которая подтверждалась отрицательной корреляционной связью между его концентрацией и амплитудой М-ответа по срединному и локтевому нервам ($r=-0,47$ и $r=-0,57$ соответственно; $p<0,01$). Выступая в качестве прооксиданта, церулоплазмин способен усиливать окисление аскорбиновой кислоты, катехоламинов, серотонина, гомоцистеина, ВГ и других соединений, способствуя дальнейшей активации оксидативных процессов [195].

Доказано влияние содержания NO на процессы электрогенеза миелинизированных и немиелинизированных нервных волокон [121,195,261,411].

Установлено, что при действии NO укорачивается потенциал действия и уменьшается длительность следовой деполяризации. В исследованиях этот факт нашел подтверждение у пациентов с наличием демиелинизирующих изменений на руках, установленным по данным регистрации ЭНМГ, в виде корреляционной связи между уровнем NOx и скоростью проведения импульса ($r=0,68$, $p<0,001$), и амплитудой М-ответа ($r=0,68$, $p<0,02$). В то же время предполагают, что продукция NO увеличивает цитотоксическую способность

макрофагов и моноцитов. По мнению A. Van der Goes et al., свободные радикалы выполняют главную роль в процессе запуска фагоцитоза миелина при демиелинизирующих процессах, при этом авторы отметили, что различные антиоксидантные механизмы по-разному влияют на этот процесс [195,439].

В наших исследованиях было зарегистрировано снижение уровня метаболитов оксида азота при воздействии металлической ртути. Выявленная тенденция сохранялась и у пациентов в отдаленном периоде интоксикации. Учитывая, что индукция NO-синтазы была зарегистрирована рядом исследователей в эндотелии микрососудов, которые располагаются внутри астроцитарных островков и на их границе с окружающей тканью, можно предположить, что даже локальное снижение уровня NO может способствовать развитию ишемических нарушений в мозге [118].

Важнейшим фактором, защищающим клетки, и особенно, нейроны, от токсичности NO, является СОД. В частности, СОД выступает как звено положительной регуляции активности гуанилатциклазы, потенцируя связывание NO, и, посредством этого, снижает вероятность наработки пероксинитрита [118,205,262,296,307,434].

Учитывая выявленный нами факт снижения активности СОД, можно предположить, что сопровождаемое при этом увеличение концентрации (O_2^-), с одной стороны, потенцирует активацию выработки АФК, а с другой стороны, снижение уровня NO может выступать фактором снижения активности антиоксиданта [118]. Данная особенность нашла отражение в результатах наших исследований: увеличение активности СОД у лиц с демиелинизирующими нарушениями по сравнению с группой без таковых не способствовало защите периферических нервов на руках от нарушений их функциональной активности, что подтверждалось отрицательной корреляционной связью между активностью СОД и показателями ЭНМГ: амплитудой М-ответа по срединному и локтевому нервам ($r=-0,49$ и $r=-0,57$ соответственно; $p<0,01$) и СПИ по срединному нерву ($r=-0,45$; $p<0,01$). В то же время, была выявлена прямая сопряженность активности СОД со СПИ в

дистальных отделах большеберцового нерва (r =0,43; p<0,05), что позволяло предположить, что механизмы формирования нарушений на верхних и нижних конечностях у обследуемых лиц различались и нуждались в уточнении [195].

Учитывая мнение ряда авторов о том, что токсичность O_2^- невысока, и его удаление при помощи СОД необходимо для защиты от окисления глутатиона [64,212,215,321,323]. Было предположено, что увеличение активности СОД на фоне снижения уровня восстановленного глутатиона у пациентов с демиелинизирующими нарушениями не способствовало защите последнего от окисления. Данный факт относился к числу проявлений дизрегуляционной патологии [195].

Обсуждая роль перекисного окисления липидов в патогенезе нарушений в состоянии нервной системы, помимо перечисленных выше моментов, необходимо учитывать следующее: рост или снижение активности ПОЛ способствует формированию аутоиммунных реакций против антигенов мозга, особенно в условиях наличия фактора, повреждающего гематоэнцефалический барьер [118,153,239,354,390,415].

В исследованиях было выявлено, что ртуть обладает высокой способностью к повреждающему воздействию нервной ткани и целостности гематоэнцефалического барьера, что подтверждалось развитием у лиц, работающих в условиях воздействия этого токсиканта, снижением возможностей антиоксидантной системы и активации процессов аутоантителообразования.

Перечисленные патологические изменения, установленные при воздействии паров металлической ртути, подтверждались в нашем исследовании экспериментальными данными, полученными на лабораторных животных.

Результатаы морфологических исследований показали, что на протяжении всего постконтактного периода в тканях головного мозга животных обнаруживались периваскулярный и перицеллюлярный отеки, дистрофия нейронов, клеток Пуркинье, вакуолизация глии. В отдаленном сроке

обследования выявлялась демиелинизация нейронов, усиливались признаки дистрофии, нарушалась цитоархитектоника коры головного мозга и гиппокампа с резким сокращением количества нервных клеток [281]. Полученные результаты согласовались с данными, полученными при проведении электрофизиологических исследований. У обследованных пациентов выявлялось возрастание времени активации нейронов соматосенсорной зоны коры головного мозга (возрастание латентности пика N20), в том числе, в результате прихода к коре сенсорной посылки от таламических ядер (возрастание латентного периода пиков P25 и N30).

Данные, полученные в эксперименте, свидетельствовали об интенсивной активации защитных процессов в организме экспериментальных животных, способствующих интенсивному выведению накопленного металла. Однако не наблюдалось полного выведения ртути из тканей головного мозга.

Следует отметить, что согласно данным, полученным при проведении ЭЭГ в эксперименте, наблюдались признаки поражения стволовых и срединных структур в виде колебаний тета и дельта волн, свидетельствующих о раздражении нижнестволовых образований головного мозга. В целом, изменения, полученные при регистрации зрительных ВП у лабораторных животных, подвергавшихся воздействию паров металлической ртути, косвенно подтверждали нарушения активирующего влияния ретикулярной формации на стволовые образования и таламус, что в свою очередь вызывало нарушения таламических связей с корково-подкорковыми образованиями головного мозга, установленными нами при проведении клинических исследований. Нарушение проведения импульса по проводящим структурам головного мозга, согласно результатам, полученным при регистрации ССВП, наблюдалось у пациентов на всех этапах воздействия металлической ртути. У обследованных лиц регистрировались нарушения функционального состояния проводящих структур, расположенных в области подкорковых зон и соответствующих возрастанию латентности пика N18 и увеличению времени центрального проведения – проведения по структурам от нижних отделов ствола до коры

головного мозга у пациентов, подвергавшихся воздействию паров металлической ртути. Причем, как уже неоднократно подчеркивалось, в отдаленном периоде ХРИ выявленные нарушения не только сохранялись, но имели более выраженный характер, что также соответствовало данным, полученным в эксперименте.

Соответствовали результатам эксперимента установленные нами, с помощью метода УЗДГ, гемодинамические нарушения у лиц, экспонированных ртутью. Изменения в состоянии тонуса экстракраниальных магистральных артерий были зарегистрированы в группе работников, контактировавших на производстве с металлической ртутью, но без установленного диагноза ХРИ, что позволяло судить о наличии изменений гемодинамики в этой группе обследованных. В отдаленном периоде ХРИ патологическая реактивность мозговых сосудов встречалась значительно чаще, чем у обследованных без диагноза профинтоксикации, что могло свидетельствовать о снижении резервно-адаптационных возможностей сосудистой системы и, вследствие этого, о снижении функционального резерва мозгового кровообращения [187].

В механизме выявленных сосудистых изменений у обследованных пациентов одной из причин может быть наличие периваскулярного отека крупных и мелких сосудов коры головного мозга, установленного у экспериментальных животных при воздействии токсиканта.

Сравнительный анализ результатов клинических и экспериментальных исследований состояния моторных аксонов периферических нервов позволил установить общие закономерности, характерные для ранних и отдаленных эффектов воздействия металлической ртути. В периферических нервах у экспериментальных животных выявлялось нарушение функционального состояния аксонов и двигательных единиц в составе мышечного волокна, регистрировался аксонально-демиелинизирующий тип поражения периферического нерва. Характер выявленных изменений сохранился и спустя 9 недель после затравки, что свидетельствовало о необратимости изменений. Результаты эксперимента коррелируют с данными, полученными при

тестировании периферических нервов у пациентов в отдаленном периоде ХРИ, и заключавшихся в протекании демиелинизирующих изменений в дистальных отделах нервов верхних и нижних конечностей.

Выявленные изменения в перечисленных системах и степень их выраженности позволили определить роль, которую они играли в механизмах формирования нарушений состояния центральных афферентных проводящих структур и периферических нервов у лиц, контактировавших с парами металлической ртути на производстве. Учитывая все вышеизложенное, нами предложены основные патогенетические структурные звенья нарушений состояния центральных и периферических проводящих структур при воздействии металлической ртути.

1. Изменения центральных механизмов ауторегуляции мозгового кровотока по метаболическому контуру были сопряжены с изменениями состояния центральных афферентных проводящих путей на уровне таламической области.

Нарушения эластико-тонических свойств периферических сосудов были связаны с функциональным состоянием моторных аксонов у стажированных лиц, контактировавших с соединениями ртути, и у пациентов в отдаленном периоде хронической ртутной интоксикации.

2. Повышенное содержание катехоламинов в динамике обследования как в группе стажированных работников, не имеющих профзаболевания, так и у пациентов в отдаленном периоде хронической ртутной интоксикации, сопровождалось изменением индекса вазомоторной реактивности церебральных сосудов. Более тесная корреляционная взаимосвязь, выявленная в группе пациентов в отдаленном периоде хронической ртутной интоксикации, подтверждала выраженное влияние содержания биогенных аминов (серотонина, адреналина и дофамина) на установленные нами изменения регуляции мозгового кровотока, коррелирующего, в свою очередь, с состоянием центральных афферентных проводящих структур.

Помимо прессорного действия на регуляцию сосудистого русла, избыточное количество адреналина и норадреналина приводило к изменениям биоэлектрической активности структур ретикулярной формации среднего мозга, гипоталамуса, гиппокампа, что выражалось в выявленных нами изменениях проведения импульса по афферентным проводящим путям на уровне таламических ядер и таламо-кортикальных структур.

3. Развитие аутоиммунного процесса, заключавшегося в повышении антител к мозгоспецифическим белкам S-100, общему белку миелина и миелин-ассоциируемому гликопротеину у пациентов с нарушениями состояния центральных афферентных проводящих путей, свидетельствовало о протекании общего процесса нейродегенерации в центральных структурах [188].

Предполагаемая роль аутоиммунного процесса состояла в возрастании содержания антител к MAG-белку, экспрессирующемуся на шванновских клетках периферической нервной системы, и повышением уровня антител к ДНК, участвовавших в формировании демиелинизирующих изменений в периферических нервах при воздействии металлической ртути. Выраженность перечисленных процессов соответствовала степени выявляемых изменений.

4. Было установлено повышенное содержание нейромедиаторов в крови, сопряженное с состоянием периферического кровообращения. Наиболее выраженными эти изменения были на нижних конечностях у пациентов в отдаленном периоде хронической ртутной интоксикации. Выявленная тенденция, возможно, была связана с количественным преобладанием в артериальном русле α-адренорецепторов и создавала благоприятные условия для возникновения и поддержания вазоконстрикции на ногах. Формирование этого процесса, в свою очередь, способствовало более выраженным изменениям в состоянии периферических нервов на нижних конечностях, установленных при электронейромиографическом обследовании пациентов.

5. Снижение содержания NT-3 в группе лиц в отдаленном периоде ХРИ приводило к нарушениям дифференцировки и выживания существующих нейронов, а также участвовало в развитии патологических нарушений в

процессах роста и дифференцировки новых нейронов и синапсов в головном мозге.

6. Изменение показателей, характеризующих интенсивность оксидативного стресса, было связано с процессом развития патологических состояний в центральных афферентных проводящих структурах. Доказана роль оксидативного стресса в формировании демиелинизирующих нарушений периферических нервов, выявленных нами у пациентов, контактировавших с соединениями металлической ртути на производстве.

7. Установлен сходный характер нарушений у обследованных лиц и полученных в эксперименте на лабораторных животных. Результаты эксперимента подтвердили данные об изменениях в центральных проводящих структурах в области подкорковых зон и коры головного мозга, о наличии церебральных гемодинамических нарушений, наличие демиелинизирующих процессов в периферических нервах у стажированных работников, контактировавших с соединениями ртути на производстве, и у пациентов в отдаленном периоде хронической ртутной интоксикации.

В завершении всего вышеизложенного, можно констатировать, что длительное воздействие соединений ртути вызывало в организме сложный комплекс изменений компенсаторно-приспособительных и/или патологических реакций, одними из проявлений которых, являются демиелинизирующие изменения в состояния центральных афферентных и периферических проводящих структур.

На рисунке 1 изображена предложенная нами концептуальная схема механизмов, лежащих в основе демиелинизирующих изменений в состоянии центральных и периферических проводящих структур, развивающихся при воздействии паров металлической ртути на производстве.

В таблицах 1 и 2 обобщены закономерности поражения периферических нервов и центральных афферентных проводящих структур, выявленные при анализе результатов, полученных при обследованных лиц, пострадавших от воздействия паров металлической ртути на производстве.

Рисунок 1 – Механизмы, лежащие в основе демиелинизирующих изменений в состоянии центральных и периферических проводящих структур, развивающихся при воздействии паров металлической ртути на производстве.

Таблица 1 – Характер изменений ЭНМГ-показателей при диагностике функционального состояния периферических нервов у пациентов, контактировавших с парами металлической ртути на производстве [190]

Показатели ЭНМГ исследования	Изменения в периферических нервах у стажированных рабочих, контактировавших с ртутью		Изменения в периферических нервах у пациентов в отдаленном периоде хронической ртутной интоксикации	
	Изменения на верхних конечностях	Изменения на нижних конечностях	Изменения на верхних конечностях	Изменения на нижних конечностях
Амплитуда М-ответа	Чаще в пределах нормы			
Изменение СПИ в дистальном отделе нервного ствола	Чаще в пределах нормы – 56 – 60 м/с	Снижение – до 38 м/с	Снижение чаще до пороговых значений - до 50 м/с	Снижение – до 33-36 м/с
Изменение СПИ на уровне локтя	Снижение по локтевому нерву - до 44 м/с	-	Снижение по локтевому нерву - до 42 м/с	-
Изменение СПИ в проксимальном отделе нервного ствола	Чаще в пределах нормы – 56 – 60 м/с	-	Снижение чаще до пороговых значений до 50-53 м/с	-
Значение проксимально-дистального коэффициента	Чаще в пределах нормы – до 1,2	-	Повышение по срединному нерву до 1,6	-
Резидуальная латентность	Чаще в пределах нормы	Чаще в пределах нормы	Увеличение по локтевому нерву до 2,62 мс	Значительное увеличение – до 3,46 мс

Таблица 2 – Характер изменений показателей соматосенсорных вызванных показателей у пациентов, контактировавших с парами металлической ртути на производстве

Показатели ССВП	Изменения показателей у стажированных рабочих, контактировавших с ртутью	Изменения показателей у пациентов в отдаленном периоде хронической ртутной интоксикации
Проведение импульса на периферическом уровне –	Латентный период пика N10 чаще в пределах нормы	Латентный период пика N10 чаще в пределах нормы
Проведение импульса на уровне нейронов задних столбов спинного мозга –	Возрастание латентности компонента N11 до 12,8 мс Возрастание латентности компонента N13 до 13,8 мс	Возрастание латентности компонента N11 до 13,9 мс Возрастание латентности компонента N13 до 15 мс
Проведение импульса на уровне таламических структур –	Чаще в пределах нормы, возрастание латентности компонента N18 до 18,3 мс	Возрастание латентности компонента N18 до 19,4 мс
Активация нейронов соматосенсорной зоны коры головного мозга –	Чаще в пределах нормы, возрастание латентности компонента N20 до 20,3 мс	Возрастание латентности компонента N20 до 21 мс
Активация нейронов соматосенсорный зоны в результате прихода к коре сенсорной посылки от таламических структур –	Возрастание латентности компонента P25 до 23,5 мс Возрастание латентности компонента N30 до 31,0 мс	Возрастание латентности компонента P25 до 25,8 мс Возрастание латентности компонента N30 до 33,8 мс

ВЫВОДЫ

1. Закономерности в изменениях центральных афферентных проводящих структур у стажированных работников, подвергавшихся воздействию паров металлической ртути, и у пациентов в отдаленном периоде ХРИ заключались в демиелинизирующих нарушениях проводящих путей подкорковых структур (на уровне ядер таламуса - возрастание латентности компонента N18 до 18,5±0,11 мс - у стажированных и до 19,0±0,11 мс – в отдаленном периоде ХРИ), и соматосенсорной зоны коры головного мозга (возрастание латентности компонента P25 до 23,2±0,21 мс у стажированных и до 24,1±0,26 мс при ХРИ; и латентности компонента N30 до 31,4±0,37 мс и до 32,2±0,32 мс соответственно); в периферических нервах – в демиелинизации аксонов нижних конечностей (субпороговое снижение СПИ до 40,78±0,77 м/с у стажированных и до 36,76±0,82 м/с, что является ниже значения нормы, – у пациентов в отдаленном периоде ХРИ).

2. У пациентов в отдаленном периоде ХРИ в динамике за 10 лет наблюдалось возрастание времени активации нейронов задних рогов спинного мозга (увеличение N11- N13 с 1,74±0,09 мс до 2,94±0,14 мс, p=0,006), возрастание времени активации нейронов соматосенсорной зоны коры головного мозга (увеличение латентности P25 с 24,33±0,44 мс до 28,83±0,50 мс, p=0,006; N30 – с 32,37±0,92 мс до 35,36±0,91 мс, p=0,03). Выявлено снижение скорости проведения импульса в дистальном отделе срединного нерва (с 52,16±1,47 м/с до значения ниже нормативных - 46,04±1,48 м/с, p=0,001) и большеберцового нерва (с 38,73±0,92 м/с до 35,36±0,91 м/с, p=0,053, оба показателя меньше нормы).

3. Процессы нейродегенерации в центральных афферентных проводящих структурах подтверждены ростом уровня антител к общему белку миелина и миелин-ассоциируемому гликопротеину. Роль нейроиммунологических процессов в развитии демиелинизации периферических нервов заключается в патологическом воздействии увеличенного содержания АТ к MAG - белку, эспрессирующемуся на шванновских клетках, и повышении уровня АТ к ДНК

при воздействии металлической ртути.

4.Патологические изменения в центральных механизмах ауторегуляции мозгового кровотока по метаболическому контуру сопряжены с демиелинизирующими изменениями в состоянии центральных афферентных проводящих путей на уровне таламической области. Установлена взаимосвязь нарушений эластико-тонических свойств периферических сосудов и функционального состояния моторных аксонов у стажированных работников, контактировавших с соединениями ртути, и у пациентов в отдаленном периоде хронической ртутной интоксикации.

5. Повышенное содержание биогенных аминов (норадреналина, адреналина и дофамина) приводит к изменению периферического кровообращения и регуляции мозгового кровотока путем прессорного воздействия на регуляцию сосудистого русла, приводящего к вазоконстрикции, изменениям биоэлектрической активности структур ретикулярной формации среднего мозга, гипоталамуса, таламо-кортикальных структур, наиболее выраженных в отдаленном периоде хронической ртутной интоксикации.

6. Установлено, что формирование демиелинизации у пациентов с хронической ртутной интоксикацией сопровождалось снижением концентрации NO. Закономерным являлось снижение уровня восстановленного глутатиона и супероксиддисмутазы при нейродегенеративных процессах у стажированных работников, подвергавшихся воздействию металлической ртути на производстве, и у пациентов в отдаленном периоде хронической ртутной интоксикации.

7. Экспериментальная модель, воспроизводящая механизм воздействия соединений металлической ртути на структуры нервной системы, позволила выявить общие закономерности для ранних и отдаленных эффектов воздействия токсиканта; демиелинизацию и дистрофию нейронов, признаки нарушения цитоархитектоники коры головного мозга, в патологических изменениях двигательной единицы мышечного волокна, аксонально-демиелинизирующем типе поражения периферических нервов. Результаты эксперимента и данные, полученные при обследовании пациентов, контактировавших с соединениями

ртути на производстве, имеют однонаправленный характер, что позволяет прогнозировать течение процесса в отдаленном периоде интоксикации.

8. У пациентов в отдаленном периоде хронической ртутной интоксикации на фоне α-стимулирующего БОС-тренинга выявлено достоверное возрастание α-активности с увеличением его нормированной регулярности одновременно со снижением медленноволновой активности Δ-диапазона. После применения магнитной стимуляции установлено увеличение интенсивности биоэлектрической активности в α-диапазоне в затылочных долях, уменьшение общемозговых изменений на ЭЭГ; усиливаются ранее ослабленные внутриполушарные когерентные связи в лобных отведениях. У всех пролеченных пациентов отмечается восстановление проведения по афферентным проводящим путям на различных уровнях (шейный отдел, подкорковые структуры, соматосенсорная зона коры головного мозга) и увеличение ранее сниженной скорости проведения импульса по периферическим нервам верхних и нижних конечностей

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Проведенные исследования позволили выявить высокую информативность электронейромиографического обследования в диагностике поражений периферических нервов при воздействии паров металлической ртути на производстве. С помощью обследования у пациентов, контактировавших с соединениями ртути на производстве, успешно выявляются клинически манифестная и латентная формы полиневропатии, что позволяет рекомендовать ЭНМГ для ранней, в том числе донозологической диагностики, в учреждениях профпатологического профиля.

2. Высокая чувствительность и специфичность показателей электронейромиографического исследования и регистрации соматосенсорных вызванных потенциалов делают необходимым использование данных методов в клинике профпатологии. С помощью ЭНМГ выявляется сочетанное поражение

нервов при отсутствии объективных клинических симптомов у пациентов в отдаленном периоде хронической ртутной интоксикации.

3. Выявление наиболее информативных показателей электронейромиографического обследования и регистрации соматосенсорных вызванных потенциалов оптимизирует проведение трудоемких и затратных по времени электрофизиологических методик. Несмотря на большое количество применяемых при электронейромиографическом обследовании параметров, автор считает, что наибольшую значимость для проведенных клинических исследований имеют показатели, характеризующие состояние дистальных отделов периферических аксонов. Электронейромиография может рекомендоваться в качестве дополнительного диагностического метода при обследовании лиц с подозрением на профессиональные нейроинтоксикации.

4. Доказанная эффективность терапии с применением биологической обратной связи и транскраниальной магнитной стимуляции позволяет рекомендовать внедрение методик в учреждениях профпатологического профиля, в том числе, в поликлинических условиях. Использование данных методов в комплексе с медикаментозным лечением сократит время пребывания пациента в стационаре, что принесет выраженную экономическую эффективность медицинской организации. В среднем затраты на 1 человека при применении каждого метода составляют около 5 000 рублей за курс терапии, не требуют пребывания пациента в стационаре и проведения дорогостоящего лечения. Терапия транскраниальной магнитной стимуляцией и методом БОС на практике, в условиях поликлиники, позволит сократить затраты на лечение, принося дополнительную экономию в 1,5 млн. рублей на 100 пациентов в год, из расчета сокращения затрат на 15 000 рублей за каждого пациента.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

А – амплитуда систолической волны

АКТГ – аденокортикотропный гормон

АОЗ – антиоксидантная защита

АТ – антитела

АФК – аденофосфорная кислота

As – коэффициент ассиметрии

БОС – биологическая обратная связь

BDNF – нейротрофический фактор мозга

ВГ – восстановленный глутатион

ВБК – время быстрого кровенаполнения

ВМК – время медленного кровенаполнения

ВП – вызванные потенциалы

ВСА – внутренняя сонная артерия

Vmax – максимальная скорость кровотока

Vmin – минимальная скорость кровотока

Vm – средняя скорость кровотока

ГП – гидроперекиси

ГЭБ – гематоэнцефалический барьер

ДВС-синдром – диссеминированное внутрисосудистое свёртывание

ДИ – диастолический индекс

ДКИ – дикротический индекс

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

Ex – коэффициент эксцесса

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ЗВП – зрительные вызванные потенциалы

ИВМР – индекс вазомоторной реактивности

Ка – контралатеральные сосуды

КА – катехоламины

КГ – контрольная группа

Км/с – мотосенсорный коэффициент

КЭЭГ – компьютерная электроэнцефалография

мВ – милливольты

МДА – малоновоый диальдегид

мкВ – микровольты

мс – миллисекунда

м/с – метры в секунду

МС – магнитная стимуляция

МСБК – максимальная скорость быстрого кровенаполнения

МУ – модуль упругости

MAG – антигены, ассоциированные с миелином

Med – медиана

нДНК – нативная ДНК

НС – нервная система

НСБ – нейроспецифические белки

NO – оксид азота

NO_x – стабильные метаболиты оксида азота – нитриты и нитраты

NSE – нейроспецифическая енолаза

NT-3 – нейротрофин-3

ОБМ – общий белок мелина

ОСА – общая сонная артерия

ПА – позвоночная артерия

ПД – потенциал действия

ПДК – предельно-допустимая концентрация

ПДУ – предельно-допустимый уровень

П/Д коэфф. – проксимально-дистальный коэффициент

ПКА – подключичная артерия

ПОЛ – перекисное окисление липидов

ППС – показатель периферического сопротивления

ПХБ – полихлорированные бифенилы

ПНП – полиневропатия

РИ – реографический индекс

РВГ – реовазография

РЛ – резидуальная латентность

Ri – индекс сопротивления

Pi – пульсационный индекс

СВП – слуховые вызванные потенциалы

СОД – супероксиддисмутаза

СП – специфичность

СПИ – скорость проведения импульса

СПИд – скорость проведения импульса в дистальном отделе нервного ствола

СПИл – скорость проведения импульса на отрезке «локоть - нижняя треть плеча»

СПИм – скорость проведения импульса по моторному компоненту нервного ствола

СПИп – скорость проведения импульса в проксимальном отделе нервного ствола

СПИс – скорость проведения импульса по сенсорному компоненту нервного ствола

СРПВ – скорость распространения пульсовой волны

ССВП – соматосенсорные вызванные потенциалы

CNTF – цилиарный нейротрофический фактор человека

ТБК-РП – тиобарбитуровая кислота

ТКМС – транскраниальная магнитная стимуляция

ТЛ – Тесла

УЗДГ – ультразвуковая допплерография

ФС 2Гц – фотостимуляция с частотой 2Гц

ФСС - случайная фотостимуляция

ХРИ – хроническая ртутная интоксикация

ЦНС – центральная нервная система

ЦП – церулоплазмин

Ч – чувствительность

ЭМГ – электромиография

ЭНМГ – электронейромиография

ЭС – эластичность сосудов

ЭЭГ – электроэнцефалография

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Авхименко, М. М. Загрязнение окружающей среды ртутью и меркуриализм у взрослых и детей / М. М.Авхименко // Медицинская помощь. – 2007. – № 3. – С. 59–64.

2. Азовскова, Т. А. Актуальные вопросы диагностики ангиодистонических нарушений вибрационного генеза / Т. А. Азовскова, Н. Е. Лаврентьева, Н. В. Вакурова // Русский медицинский журнал. – 2015. – №2. – С. 109–119.

3. Акбарходжаева, Х. Н. Изменение интенсивности перекисного окисления липидов и активности ферментов антиокислительной системы (СОД, каталазы) у экспериментальных крыс при интоксикации ксенобиотиками / Х. Н. Акбарходжаева, Н. Т. Алимходжаева, А. А.Ташходжаева // Молодой ученый. – 2016. – №10. – С. 389–392.

4. Альберт, Э. Избирательная токсичность / Э. Альберт – М.: Мир, 2013. – 432с.

5. Аметов, А. С. Современные аспекты лечения диабетической полиневропатии у пациентов с сахарным диабетом / А. С. Аметов, Н. А. Черникова // Медицинский совет. – 2016. – № 8. – С. 54–57.

6. Ананьева, О. В. Фармакокинетика и фармакодинамика адреналина и норадреналина при их действии на периферические артерии при разлиичных периодах адаптации к холоду / О. В.Ананьева, В. Н.Ананьев // Современные проблемы науки и образования. – 2017. – № 3. – С. 56–68.

7. Антипанова, Н. С. Гигиеническая оценка содержания ртути в организме работников электрохимического производства каустической соды / Н. С. Антипанова, Т. И. Громова, В. А. Домрочева // Ветеринария. – 2002. – № 4. – С. 28–29.

8. Артамонова, В. Г. Профессиональные болезни. Учебное пособие. 4–е изд., перераб. и доп. / В. Г. Артамонова, Н. А. Мухин – М.: Медицина, 2004. – 480с.

9. Артамонова, Е. В. Влияние веществ с антигенной активностью в сверхмалых дозах на дренажную функцию лимфатической системы и интерстициальный гуморальный транспорт / Е. В. Артамонова // Вестник Российского университета дружбы народов. – 2011. – № 4. – С. 52–55.

10. Бабиянц, А. Я. Мозговое кровообращение: физиологические аспекты и современные методы исследования / А. Я. Бабиянц, Я. А. Хананашвили // Журнал фундаментальной медицины и биологии. – 2018. – №3. – С. 46–54.

11. Бабошина, Н. В. Особенности системы микроциркуляции у лиц подросткового и юношеского возраста / Н. В. Бабошина //Juvenis scientia. – 2017. – № 7. – С. 4–7.

12. Балаболкин, М. И. Поражение периферической нервной системы при сахарном диабете / М. И. Балаболкин, Н. А. Супонева, М. А. Пирадов // Российский медицинский журнал. – 2009 – № 23. С.1649–1653.

13. Бардина, Е. Г. Профилактика профессиональных заболеваний: учеб. пособие / Е. Г. Бардина, О. М. Зуева, Л. А. Иванова – Минобрнауки России, ОмГТУ. – Омск: Изд–во ОмГТУ. – 2016.

14. Бархатов, И. В. Применение лазерной допплеровской флоуметрии для оценки нарушений системы микроциркуляции крови человека / И. В. Бархатов // Казанский медицинский журнал. – 2014 – №95(1). – С. 63–67.

15. Батурина, М. В. Изучение уровней нейротропных аутоантител у больных эпилепсией, паркинсонизмом и шизофренией / М. В. Батурина, Г. И. Мамцева, О. И. Боев // Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. – 2016. – № 4. – С. 33–35.

16. Белова, А. Н. Транскраниальная магнитная стимуляция: клиническое применение и научные перспективы / А. Н. Белова, С. Н. Балдова // Успехи современного естествознания. – 2015. – №9(1). – С. 34–42.

17. Биришполец, В. В. Структурно–функциональная организация дофаминергической системы головного мозга / В. В. Биришполец, О. Ю. Федотова, Н. С. Сапронов // Эксперим. и клин. фармакология. – 2009. – № 3. – С.

44–49.

18. Богоявленский, В. Ф. Острые отравления / В.Ф.Богоявленский, И. Ф. Богоявленский – М.: Гиппократ, 2014. – 160с.

19. Бодиенкова, Г. М. Взаимосвязь между уровнями аутоантител и показателями иммунной реактивности организма работающих в условиях воздействия ртути / Г. М. Бодиенкова, Ю. В. Иванова // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2010. – № 1. – С. 10–13.

20. Бодиенкова, Г. М. Взаимосвязь показателей уровня аутоантител к белку S–100 с нарушением когнитивной функции у больных с хронической ртутной интоксикацией / Г. М. Бодиенкова, Ю. В. Иванова, Е. В. Катаманова // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2010. – № 4. – С. 91–94.

21. Бодиенкова, Г. М. Иммунологические критерии диагностики нейроинтоксикации парами металлической ртути. XXI век. / Г. М. Бодиенкова, Е. В. Боклаженко // Техносферная безопасность. – 2016. – Т. 1. – № 4. – С. 23–29.

22. Бодиенкова, Г. М. Нейроиммуннологические методы диагностики при профессиональных поражениях нервной системы у работающих в контакте с парами металлической ртути и комплексом токсических веществ (методические рекомендации) / Г. М. Бодиенкова, О. Л. Лахман, Е. В. Катаманова [и др.]. – Иркутск: ИГМАПО, 2012– 36с.

23. Бодиенкова, Г. М. Особенности формирования нарушений иммунного ответа при хроническом воздействии винилхлорида на организм (клинико–экспериментальное исследование) / Г. М. Бодиенкова, Р. Ю. Алексеев, Е. В. Боклаженко // Медицина труда и промышленная экология. – 2013. – №3. – С. 21–27.

24. Бодиенкова, Г. М. Оценка иммунорегуляторных маркеров в течение интоксмкации ртутью в постконтактном периоде / Г. М. Бодиенкова, В. С. Рукавишников, Е. В. Боклаженко // Гигиена и санитария. – 2016. – № 95(12). – С. 1138–1141.

25. Бодиенкова, Г. М. Оценка уровней общего IgE у больных с

интоксикацией различной этиологоии / Г. М. Бодиенкова, Р. Ю. Алексеев, Е.В.Боклаженко // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2010. – № 1 (71). – С. 7–9.

26. Бодиенкова, Г. М. Роль нейротропных антител в формировании неврологических нарушений у работников химических производств / Г. М. Бодиенкова, Е. В. Боклаженко // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2013. – № 3–2. – С. 9–12.

27. Бондаренко, Н. А. Влияние хронического эмоционального стресса на состояние ПОЛ в тканях и крови эмоциональных и неэмоциональных крыс / Н. А. Бондаренко, Т. А. Девяткина, О. Н. Воскресенский, А. В. Вальдман // Бюлл. эксперим. биол. и мед. – 1985. – т.5. – №7. – С.12–14.

28. Борзунова, Ю. М. Вызванные потенциалы головного мозга в оценке сенсорных и когнитивных функций у горнорабочих виброопасных профессий / Ю. М. Борзунова // Вестник Уральской медицинской академической науки. – 2012. – № 1 (38). – С. 61–62.

29. Брин, В. Б. Влияние сулемы на функции почек на фоне гипокальциемии, вызваной двусторонней паратиреоидектомией // В. Б.Брин, Р. И. Кокаев Вестник новых медицинских технологий. – 2016. – Т. 23. – № 2. – С. 90–95.

30. Брусин, К. М. Острые отравления новыми синтетическими наркотиками психостимулирующего действия. Информационное письмо для врачей. / К. М. Брусин, О. В. Забродин, Т. Х. Уразаев. – Екатеринбург, 2011. – 18 с.

31. Бударина, Л. А. Риск развития производственно обусловленных нарушений здоровья у пожарных при остром и хроническом воздействии вредных веществ / Л. А. Бударина, В. С. Рукавишников, И. В. Кудаева, Н. В. Ефимова // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2007. – № 6. – С. 13–17.

32. Бурдин, В. Н. Влияние техногенной ртути на здоровье человека / В. Н. Бурдин., В. В. Гребенникова, Н. В. Бурдин // Международный журнал экспериментального образования. – 2009. – № 3. – С. 53–60.

33. Бурлакова, Е. Б. Антиоксиданты. Термины и определения / Е. Б. Бурлакова, В. М. Мисин, Н. Г. Храпова, А. Ю. Завьялова – М.: РУДН, 2010. – 63с.

34. Бурцев, Е. М. Роль реактивности церебральных сосудов в диагностике и лечении дисциркуляторной энцефалопатии / Е. М. Бурцев, Д. Д. Молоков // Журн. невропатологии и психиатрии. – 1990. – № 7. – С. 8–9.

35. Бухтияров, И. В. Актуальные проблемы профилактики производственно обусловленной патологии. Актуальные проблемы медицины труда: Сборник трудов института / И. В. Бухтияров, Л. П. Кузьмина, В. Ф. Пфаф// Саратов: ООО «Амирит», 2018.– 612 с.

36. Быковская, Т. Ю. Сахарный диабет II типа у работников с вредными условиями труда в Ростовской области / Т. Ю. Быковская, И. Н. Пиктушанская, Ю. Ю. Горблянский // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2011. – № 1(77). – С. 187–190.

37. Ведунова, М. В. Антигипоксические и нейропротективные свойства нейротрофических факторов BNDF и GNDF / М. В. Ведунова, Т.А. Сахарнова, Е. В. Митрошина // СТМ. – 2014. – Т. 6. – № 4. – С. 38–47.

38. Ветчинкина, Ю. В. Клиническая значимость антител к нейроспецифическим антигенам у новорожденных, родившихся в асфикции / Ю. В. Ветчинкина, А. П. Скоромец, А. В. Ветчинкин // Современные проблемы науки и образования. – 2013. – № 2. С. 25–32.

39. Гехт, Б. М. Теоретическая и клиническая электромиография / Б. М. Гехт – Л.: Наука, 1990. – 230 с.

40. Гмошинский, И. В. Нейромедиаторы и нейропептиды – биомаркеры метаболических нарушений при ожирении / И. В. Гмошинский, С. А. Апрятин, В. А. Шипелин, Д. Б. Никитюк // Проблемы эндокринологии. – 2018. – Т. 64. – №4. – С. 258–269.

41. Гнездицкий, В. В. Атлас по вызванным потенциалам мозга (практическое руководство, основанное на анализе конкретных клинических наблюдений) / В. В. Гнездицкий, О. С. Корепина – Иваново: ПресСто. – 2011. –

528 с.

42. Голиков, П. П. Метод определения нитрита/нитрата (NOx) в сыворотке крови / П. П. Голиков // Биомедицинская химия. – 2004. – № 1. – С. 79–85

43. Грацианская, Л. Н. Клиника профессиональных нейротоксикозов / Л. Н. Грацианская, Г. Э. Розенцвит – Л.: Медгиз. Ленингр. отд–ние, 1961. – 199с.

44. Грацианская, Л. Н. Социально–трудовая и медицинская реабилитация больных с профессиональными заболеваниями / Л. Н. Грацианская, М. А. Фролова, А. Я.Юркевич – Л.: Медицина, 1978. – 127с.

45. Гребенюк, А. Н. Современное состояние антидотной терапии острых отравлений химической этиологии в зарубежных странах / А. Н. Гребенюк, Д. Ю. Минаев // Военно–медицинский журнал. – 2010. – № 1. – С. 49–52.

46. Гривенникова, В. Г. Генерация активных форм кислорода митохондриями / В. Г. Гривенникова, А. Д. Виноградов. // Успехи биол. химии. – 2013. – Т. 53. – С. 245–296.

47. Григорьев, Ф. Н. Обнаружение и оценивание параметров вызванных потенциалов / Ф.Н. Григорьев, Н. А. Кузнецов // Информационные процессы. – 2015. – Т. 15. – № 4. – С. 389–401.

48. Гулевская, Т. С. Морфологические изменения сосудов микроциркуляторного русла головного мозга при артериальной гипертензии с нарушениями мозгового кровообращения / Т. С. Гулевская, П. Л. Ануфриев // Современные проблемы науки и образования. – 2017. – № 4. – С. 215–220.

49. Гурфинкель, Ю. И. Сравнительное исследование скорости распространения пульсовой волны и эндотелиальной функции у здоровых и пациентов с сердечно–сосудистой патологией / Ю. И. Гурфинкель, Н. В.Кацэ, Л. М. Парфенова //Российский кардиологический журнал. – 2010. – № 2 (76). – С. 38–43.

50. Гуща, В. К. Состояние нейромедиации в некоторых отделах головного мозга крыс при хронической и прерывистой алкогольной интоксикации

/ В. К. Гуща, С. В. Лелевич // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2017. – № 15(5). – С. 521–527.

51. Дамянович, Е. В. Соматосенсорные вызванные потенциалы при повреждении центральных структур кожно–двигательного анализатора / Е. В. Дамянович, Т. В. Орлова // Физиология человека. – 2006. –Т. 32. – № 1. – С. 80–83.

52. Дедов, И. И. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / И. И. Дедов, М. В. Шестакова // Сахарный диабет. – 2015. – №18 (1S). – С. 110–112.

53. Дедов, И. И. Персонализированная медицина: современное состояние и перспективы / И. И. Дедов, А. Н.Тюльпаков, В. П. Чехонин, В. П. Баклаушев // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2012. – № 67(12). – С. 4–12.

54. Дербенева, О. А. Клиническая значимость протеина S100 как маркера острого церебрального повреждения / О. А. Дербенева // Сибирский медицинский журнал. – 2013. – №2. – С 35–42.

55. Джос, Ю. С. Когнитивные вызванные потенциалы в нейрофизиологических исследованиях (Обзор) / Ю. С. Джос, Л. П. Калинина // Журнал медико–биологических исследований. – 2018. – Т. 6. – № 3. – С. 223–235.

56. Дзугкоев, С. Г. Системный окислительный стресс и биохимические маркеры повреждения внутренних органов. / С. Г. Дзугкоев, И. В. Можаева, Л. В. Гиголаева // Фундаментальные исследования – 2014. – № 7–3. – С. 478–481.

57. Дзугкоева, Ф. С. Роль перекисного окисления липидов в патогенезе развития ангиопатий при сахарном диабете / Ф. С. Дзугкоева, Н. З. Кастуева, С. Г. Дзугкоев // Успехи современного естествознания. – 2005. – № 6. – С. 95–96.

58. Дробленков, А. В., Наркология: Практическое руководство для врачей / А.В.Дробленков, П.Д.Шабанов – М.: ГЭОТАР–МЕД, 2003. – 560с.

59. Дьякович, М. П. Опыт использования технологии биоуправления в клинике профессиональных заболеваний / М. П. Дьякович, П. В. Казакова, О. И. Шевченко [и др.]. // Бюллетень сибирской медицины. – 2013. – Т. 12. – № 2. – С.

85–92.

60. Екушева, Е. В. Особенности нейропротективной терапии при ишемическом инсульте / Е. В. Екушева // Журнал международной медицины. – 2017. – №1(24). – С. 128–134.

61. Ефимова, Н. В. Оценка химического загрязнения и риска для здоровья населения Иркутской области / Н. В. Ефимова, И. В. Мыльникова, В. В. Парамонов [и др.]. // География и природные ресурсы. – 2016. – № 56. – С. 99–103.

62. Ефремушкин, Г. Г. Гемодинамика и биоэлектрическая активность головного мозга у лиц молодого возраста с нестабильным артериальным давлением / Г. Г. Ефремушкин, Т. В. Филиппова, А. Г. Харлова, В. В. Дехарь // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2014 – № 13(2). – С. 12–17.

63. Ещина, И. М. Функциональное состояние нервной, сердечно-сосудистой и гепатобилиарной систем у работников при различных уровнях экспозиционной нагрузки винилхлоридом: дисс. ... кандид. мед. наук: 14.02.04 / Ещина Ирина Михайловна - Ангарск, 2020.

64. Жиляева, С. Ю. Кооперативное участие оксида азота и эндотелина в гипероксической вазоконстрикции / С. Ю. Жиляева., О. С. Алексеева, Т. Ю. Постникова // Рос. физиол. ж. им. И.М.Сеченова. – 2011. – Т. 97.– С. 14–15.

65. Жукова, И. А. Нейронспецифическая енолаза как неспецифический маркер нейродегенеративного процесса / И. А. Жукова, В. М. Алиферова, Н. Г. Жукова // Бюллетень сибирской медицины. – 2011. – №2. – С. 15–20.

66. Журба, О. М. Биомониторинг содержания тяжелых металлов в волосах детского населения на территории Арктической зоны России / О. М. Журба, Н. В. Ефимова, А. В. Меринов //Экология человека. – 2018. – № 5. – С. 16–21.

67. Заболотских, А. Н. Особенности артериального мозгового кровотокау лиц с разными типами системной гемодинимики / А. Н. Заболотских, Я. А. Хананашвили // Вестник ВолГМУ. – 2009. – № 4 (24). – С. 67–70.

68. Зайчик, А. Ш. Естественные аутоантитела, иммунологические теории и превентивная медицина / А. Ш. Зайчик, А. Б. Полетаев, Л. П. Чурилов // Вестник Санкт–Петербургского университета.– 2013. – №11 (2).– С. 3–16.

69. Зарифьян, А. Г. Физиолоия гемодинимики: учеб. пособие / А. Г. Зарифьян, И. Е. Кононец, Э. А. Джайлобаева, Т. Н. Наумова - Бишкек: Изд–во КРСУ, 2011. – 116с.

70. Захаренков, В. В. Влияние вредных производственных факторов на иммунный статус организма / В. В. Захаренков, А. С. Казицкая, Н. Н. Михайлова // Медицина труда и промышленная экология. – 2017. – № 12. – С. 19–23.

71. Зенков, Л. Р. Функциональная диагностика нервных болезней: Руководство для врачей. 3. изд., перераб. и доп. / Л. Р. Зенков, М. А. Ронкин – М.: МЕДпресс–информ. – 2004. – 488с.

72. Зенков, Н. К. Окислительный стресс. / Н. К. Зенков, В. З. Ланкин, Е.Б.Меньщикова – М.: МАИК «Наука» Инетрпериодика», 2001. – 343с.

73. Зеньков, Л. М. Профессиональные заболевания / Л. М. Зеньков – Гродно: ГрГМУ. – 2008 – 136с.

74. Зобнин, Ю. В. Острые токсические невропатии. Сибирский медицинский журнал (Иркутск) / Ю. В. Зобнин – 2008. – № 4. – С. 1–6–110.

75. Иззати–Заде, К. Ф. Нарушения обмена сератонина в патогенезе заболеваний нервной системы / К. Ф. Иззати–Заде, А. В. Баша, Н. Д. Демчук // Журн. неврологии и психиатрии. – 2014. – № 9. – С. 62–68.

76. Измеров, И. Ф. Профессиональная патология: национальное руководство / Под ред. И. Ф. Измерова. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2011.

77. Измеров, Н. Ф. Труд и здоровье (Монография) / Н.Ф.Измеров – М.: ЛитТерра, 2014. – 416с.

78. Ильченко, И. Н. Обзор исследований по оценке воздействия ртути на население в постсоветских странах с использованием данных биомониторинга человека / И. Н. Ильченко // Здравоохранение Российской Федерации. – 2015. – № 59(1). – С. 48–53.

79. Индиаминов, С. И. Судебно–медицинская оценка сосудистых и нейрональных поражений в головном мозге при острой кровопотере и малокровии / С. И. Индиаминов // Судебно–медицинская экспертиза. 2010. – № 1 (53). — С. 5–7.

80. Кадырова, И. А. Систематический обзор методов прогнозирования исхода мозгового инсульта / И. А. Кадырова, Ф. А. Миндубаева, А. М. Грижибовкий // Экология человека. – 2015. – №10. – С. 55–64.

81. Казакова, П. В. Гигиенические и социально-психологические аспекты качества жизни пострадавших от хронической ртутной интоксикации профессионального генеза в отдаленном постконтактном периоде: дисс. ... канд. биол. наук: 14.02.01 / Казакова Полина Валерьевна – Иркутск, 2010.

82. Калинина, Е. В. Роль глутатиона, глутатионтрансферазы и глутаредоксина в регуляции редокс–зависимых процессов / Е. В. Калинина, Н. Н. Чернов, М. Д. Новичкова // Успехи биологической химии. – Т. 54. – 2014. – С. 299–348.

83. Капустина, Е. А. Токсико-гигиеническая оценка отдаленных эффектов воздействия винилхлорида на нервную систему: дисс. ... канд. мед. наук: 14.00.50 / Капустина Екаткрина Александровна – Иркутск, 2009.

84. Каримов, Р. Р. Состояние перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты эритроцитов, костного мозга, сыворотки крови и печени при интоксикации полихлорированными бифенилами / Р. Р. Каримов, И. Р. Габдулхакова, И. Р. Самоходова, А. Ф. Каюмова // Медицинский вестник Башкортостана. – 2015. – Т. 10. – № 6 (60). – С. 44–48.

85. Каркищенко, Н. Н. Основы биомоделирования / Н. Н. Каркищенко – М.: Изд–во ВПК, 2004. – 608с.

86. Карпов, С. М. Аутоантитела к основному белку миелина и их роль при демиелинизирующих процессах / С. М. Карпов, В. А. Батурин, В. П. Тельбух [и др.]. // Клиническая неврология. – 2013. – № 3. – С. 16 – 18.

87. Карпов, С. М. Вызванные зрительные потенциалы в исследовании

зрительного анализатора у больных рассеянным склерозом / С. М. Карпов, З. Б. Пажигова, Е. Н. Карпова // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2014. – № 3. – С. 27–31.

88. Карпов, С. М. Результаты хирургического лечения больных с первичными внутримозговыми кровоизлияниями / С. М. Карпов, В. А. Батурин, В. П. Тельбух // Клиническая неврология. – 2013. – № 3.– С. 16 – 18.

89. Карпова, И. В. Изменения содержания моноаминов в симметричных структурах мозга агрессивных мышей–изолянтов линии С57Bl/6 под влиянием окситоцина / И. В. Карпова, В. В. Михеев, В. В. Марышева, Е. Р. Бычков // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2015. – №11. – С. 19–23.

90. Катаманова, Е. В. Динамика формирования клинических проявлений профессиональных нейроинтоксикаций / Е. В. Катаманова, О. И. Шевченко, О. Л. Лахман, И. М. Ещина // Фундаментальные исследования. – 2014. – № 10–5. – С. 888–892.

91. Катаманова, Е. В. Зависимость состояния нейромедиаторного обмена и изменений в психической сфере при профессиональном контакте с нейротоксикантами / Е. В. Катаманова, О. И. Шевченко, О. Л. Лахман [и др.]. // В сб.: Общие закономерности формирования профессиональных и экологически обусловленных заболеваний: патогенез, диагностика, профилактика Сборник материалов Всероссийской конференции. – 2014. – С. 50–55.

92. Катаманова, Е. В. Значимые критерии изменений ЭЭГ при экспериментальном ртутном повреждении нервной системы / Е. В. Катаманова, Н. Л. Якимова, Л. М. Соседова // Acta Biomedica Scientifica. – 2010. – №4 (74). – С. 32–35.

93. Катаманова, Е. В. Лечение и медицинская реабилитация больных в отдаленном периоде профессиональных нейроинтоксикаций / Е. В. Катаманова, О. Л. Лахман, О. К. Андреева, О. И. Шевченко – Ангарск, 2009. – 75с.

94. Катаманова, Е. В. Нарушения функциональной активности мозга при профессиональном воздействии нейротоксикантов: дисс. ... доктора мед. наук:

14.02.04 / Катаманова Елена Владимировна - Иркутск, 2013. – 313 с.

95. Катаманова, Е. В. Нейрофизиологические критерии диагностики нейроинтоксикаций / Е. В. Катаманова, Т. Н. Константинова, О. К. Андреева, И. А. Брежнева // Известия Самарского научного центра Российской академии наук. – 2011. – Т.13. – № 1(7). – С. 1706–1709.

96. Клинические рекомендации. Неврология и нейрохирургия / под. ред. Е. И. Гусева, А. Н. Коновалова. – 2–е изд., перераб. и доп. – М.: ГЭОТАР – Медиа, 2015 – 424с.

97. Козорезова, О. В. Анализ биохимического, иммунологического статуса у пациентов с различными стадиями диабетической ретинопатии / О. В. Козорезова, Т. Г. Каменских, И. О. Колбенев [и др.]. // Саратовский научно–медицинский журнал. – 2017. – Т.13. – №2. – С. 412–416.

98. Колотилова, О. И. Дофаминергическая система мозга / О.И.Колотилова, И.И.Коренюк, Д.Р.Хусаинов, И.В.Черетаев // Вестник Брянского государственного университета. – 2014. – № 6. – С.10–21.

99. Колотов, К. А. Иммуногистохимические особенности глиальных опухолей головного мозга / К.А.Колотов, О.В.Машковцев, Б.Н.Бейн //Медицинский альманах. – 2012. – № 4 (23). – С. 66–69.

100. Команцев, В. Н. Вызванные потенциалы головного мозга при нейроинфекциях у детей / В. Н. Команцев, Н. В. Скрипченко, В. Б. Войтенков [и др.]. //Журнал инфектологии. – 2013 – № 5(2). – С. 55–62.

101. Кондратенко, Г. Г. Варикозное расширение поверхностных нижних конечностей: Метод. Рекомендации / Г. Г. Кондратенко, В. Л. Казущик, М. Ю. Ревтович, Э. О. Луцевич – Минск: БГМУ, 2006.– 56с.

102. Косарев, В. В. Профессиональные заболевания нервной системы / В. В. Косарев, С. А. Бабанов – М.: Инфра–М, 2014 – 140с.

103. Коханов, А. В. Нейроспецифические белки с экстремальными физико–химическими характеристиками и их значение в оценке осложнений нейротравмы / А. В. Коханов, М. Ю. Воронкова, Р.А. Бисалиева, А. А. Мяснянкин

// Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 5. С. 56–59.

104. Кочетова, О. А. Изучение условий труда у лиц с профессиональной полиневропатией верхних конечностей / О. А. Кочетова, Н. Ю. Малькова // Гигиена и санитария. – 2017. – Т. 96. – № 7. – С. 636–641.

105. Кравченко, А. М. Клинический случай отравления этиленгликолем / А. М. Кравченко, Е. Г. Малаева, И. А. Худяков [и др.] // Проблемы здоровья и экологии. – 2016. – № 2. – С. 89–95.

106. Красовский, Г. Н. О распределении ртути и серебра в организме / Г. Н. Красовский, О. И. Юрасова // Гигиена и санитария. – 1980. – №1. – С. 69–67.

107. Кривошеев, А. Б. Метаболические нарушения у больных неалкогольным стеатогепатитом / А. Б. Кривошеев, А. Д. Куимов, И. А. Кривошеева, О. А. Гмыза // Сибирский научный медицинский журнал. – 2007. – №3. – С. 91–98.

108. Крупаткин, А. И. Функциональная диагностика состояния микроциркуляторно–тканевых систем: Колебания, информация, нелинейность. Руководство для врачей / А. И. Крупаткин, В. В. Сидоров – Изд. стереотип. М.: ЛИБРОКОМ, 2014. – 498с.

109. Кручинина, А. Д. Активность пептидилдепептазы А в мозге крыс при однократном введении ребоксетина. Известия высших учебных заведений / А. Д. Кручинина, С. С. Гамзин, М. Т. Генгин // Поволжский регион. Медицинские науки. – 2015. – № 3(35). – С. 15–22.

110. Крысин, А. П. Новые современные направления работ сибирских ученых в химии фенольных антиоксидантов / А. П. Крысин // Химия в интересах устойчивого развития. – 2013. – № 21. – С. 561–572.

111. Кубасов, Р. В. Гормональные изменения в ответ на экстремальные факторы внешней среды / Р. В. Кубасов // Вестник РАМН. – 2014. – № 9–10. – Р. 102–109.

112. Кудаева, И. В. Закономерности нарушений биохимических процессов при воздействии нейротоксичных веществ различной природы / И. В. Кудаева, Л.

А. Бударина., Л. Б. Маснавиева // Медицина труда и промышленная экология. – 2008. – № 8. – С. 7–11.

113. Кудаева, И. В. Изменения нейрохимических показателей у лиц, экспонированными парами ртути / И. В. Кудаева, Л. Б. Маснавиева, О. В. Попкова, О. А. Дьякович // Медицина труда и промышленная экология. – 2015. – № 4. – С. 11–15.

114. Кудаева, И. В. Клинико–биохимическая характеристика нарушений нервной системы и риски основных общепатологических синдромов у работающих на ртутном производстве / И. В. Кудаева, О. А. Дьякович, Е. В. Катаманова // Гигиена и санитария. – 2015. – № 94(7). – С. 68–72.

115. Кудаева, И. В. Метод диагностики доклинических проявлений и I степени хронической ртутной интоксикации / И. В. Кудаева, Е. В. Катаманова., О. В. Попкова // Гигиена и санитария. – 2016. – Т. 95. – № 8. – С.769–773.

116. Кудаева, И. В. Обмен медиаторов катехоламинового ряда у лиц, контактирующих с парами ртути / И. В. Кудаева, Л. Б. Маснавиева, О. А. Дьякович // В сборнике: Профессия и здоровье Материалы VIII Всероссийского Конгресса. Общероссийская общественная организация «Здоровье работающего населения России». – Учреждение РАМН, НИИ медицины труда РАМН. – 2009. – С. 256–258.

117. Кудаева, И. В. Особенности и закономерности нарушений биохимических процессов у работающих в условиях воздействия различных токсикантов / И. В. Кудаева, Л. Б. Маснавиева, Л. А. Бударина // Экол. человека – 2011. – №1. – С. 3–10.

118. Кудаева, И. В. Роль биохимических процессов при формировании неврологических нарушений у работающих в условиях экспозиции производственными нейротоксикантами: дисс. ... доктора мед. наук: 14.02.04. / Кудаева Ирина Валерьевна - Иркутск, 2013.

119. Кудаева, И. В. Системный анализ взаимосвязей между биохимическими показателями у лиц, экспонированных ртутью / И. В. Кудаева,

Л. Б. Маснавиева, О. В. Наумова, О. А. Дьякович // Гигиена и санитария. – 2018. – Т. 97. – № 10.– С. 990–994.

120. Кузнецов, А. Н. Справочник по церебральной допплерографии / А. Н. Кузнецов, И. А. Вознюк / Под ред. М.М. Одинака. СПб.: РосВМедА. – 1999. – 100с.

121. Кузнецова, И. В. Действие экзогенного оксида азота (NO) на длительные следовые потенциалы миелинизированных нервных волокон амфибий / И. В. Кузнецова, Д. А. Евстигнеев, Н. В. Глухова, В.П.Глухов // Современные проблемы науки и образования. – 2008. – № 1. – С. 56–74.

122. Кунельская, Н. Л. Метод биологической обратной связи в клинической практике /Н. Л. Кунельская, Н. В. Резакова, А. А. Гудкова, А. Б. Гехт // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2014 – №8. – С.46–50.

123. Куприна, Н. И. Профессиональные полиневропатии и состояние магистральных артерий верхних конечностей / Н. И. Куприна, О. А. Кочетова, В. В. Шилов, Е. В.Улановская // Медицина труда и промышленная экология. – 2019. – Т. 59. – № 8. – С. 468–472.

124. Курляндский, Б. А. О роли биомониторинга при оценке состояния здоровья населения, подверженного экспозиции ртутью / Б. А.Курляндский // Токсикологический вестник. – 2017. – № 5. – С. 2–7.

125. Курляндский, Б. А. Современные тенденции промышленного развития России и токсикологические проблемы химической безопасности / Б. А. Курляндский, Х. Х. Хамидулина, О. Н. Кудинова //Токсикологический вестник. – 2005. – № 1. –С. 2–8.

126. Куртова, А. И. Дофамин–продуцирующие нейроны в онтогенезе у крыс: фенотипические особенности, характеризующие молекулярные механизмы секреции и регуляции / А. И. Куртова, Л. К. Дильмухаметова, Т. С. Пронина [и др.]. // Онтогенез. – 2020. – № 1.– С.64–72.

127. Курушина, О. В. Полинейропатии при соматических заболеваниях: роль невролога в диагностике и лечении / О. В. Курушина, А. Е. Барулин //

Российский медицинский журнал. – 2013 – №31(36). – С. 1843–1848.

128. Курчевенко, С. И. Сравнительный анализ иммунного ответа у рабочих при воздействии различных производственных факторов / С. И. Курчевенко, Е. В. Боклаженко, Г. М. Бодиенкова // Гигиена и санитария. – 2018. – Т. 97. – № 10. – С. 56–62.

129. Куценко, С. А. Основы токсикологии. / С. А. Куценко. – М.: Медицина. – 2002. – 608с.

130. Лавров, А. Ю. Характеристика артериальной и венозной церебральной гемодинамики на разных стадиях дисциркуляторной энцефалопатии / А. Ю. Лавров, К. К. Яхно, Ю. И. Бузиашвили // Журн. неврологии и психиатрии. – 2011. – № 15. – С. 4–12.

131. Лазько, А. Е. Воздействие хронической алкогольной интоксикации на морфофункциональное состояние тканей головного мозга / А. Е. Лазько, А. Ф. Вовченко // Nauka–Rastudent. 2016. – № 5. – С.19–26.

132. Ларионова, Т. К. Элементный состав некоторых биологических сред человека при хронической ртутной интоксикации /Т. К. Ларионова // Медицина труда и пром. экология.– 2000. – № 8. – С. 41—44.

133. Лахман, О. Л. Применение биоуправления при лечении нервно–психических заболеваний / О. Л. Лахман., О. И. Шевченко // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2011. – Т. 105. – № 6. – С. 110–113.

134. Лахман, О. Л. Профессиональные нейроинтоксикации: клинико–экспериментальные исследования / О. Л. Лахман, В. С. Рукавишников, С. Ф. Шаяхметов // Медицина труда и промышленная экология. – 2015. – № 9. – С. 82–83.

135. Лахман, О. Л. Сравнительный анализ электрической активности головного мозга у лиц с профессиональной и соматической патологией на основе топографического картирования / О. Л. Лахман, Н. В. Картапольцева, Е. В. Катаманова // Медицина труда и промышленная экология. – 2009. – № 1. – С. 5–9.

136. Лахман, О. Л. Течение энцефалопатии в отдаленном периоде

профессиональной хронической ртутной интоксикации / О. Л. Лахман, В. Г. Колесов, О. К. Андреева // Медицина труда и промышленная экология. – 2003. – № 3. – С. 46–48.

137. Левин, О. С. Полиневропатии / О. С. Левин – М.:Медицинское информационное агентств. – 2016.– 156с.

138. Лелевич, С. В. Нейромедиаторные системы ствола и мозжечка головного мозга при экспериментальной хронической алкогольной и морфиновой интоксикации / С. В. Лелевич, Е. В. Барковский // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2011. № 4. С. 58–61.

139. Лелюк, В. Г. Церебральное кровообращение и артериальное давление / В. Г. Лелюк, С. Э. Лелюк – М.: Реальное время, 2004.– 304 с.

140. Липенецкая, Т. Д. Функциональная адекватность и уровень мозгового кровотока при хронической интоксикации сероуглеродом / Т. Д. Липенецкая, М. И. Смирнова, В. Н. Думкин // Гигиена труда. – 1980. – № 11. – С. 25–30.

141. Лопатин, В. В. Ртуть и здоровье / В. В. Лопатин // Молодой ученый. – 2016. – № 9 (113). – С. 393–396.

142. Лудевиг, Р. Острые отравления / Р. Лудевиг, Лос К. – М.: Медицина, 2016. – 560 с.

143. Луковникова, Л. В. Опасность острых и хронических отравлений органическими соединениями ртути / Л. В. Луковникова, Г. И. Сидорин, Л. А. Аликбаева // Профилактическая и клиническая медицина. – 2013. – Т.16. – № 5(2). – С. 907–910.

144. Макогон, И. С. Вызванные потенциалы в диагностике дисциркуляторной энцефалопатии у горнорабочих виброопасных профессий / И. С. Макогон, Ю. М. Борзунова, О. И. Гоголева // В сборнике: .MATERIALY VIII MEDZYNARODOWEJ NAUKOWI–PRAKTYCZNEJ KONFERENCJI. – 2014. – С. 47–49.

145. Малов, А. М. Ртуть как фактор риска для здоровья человека / А. М. Малов, В. К. Сибиряков, Л. А. Муковский, Е. В. Семенов // Известия Самарского

научного центра РАН. 2014. – № 11. – С. 56–60.

146. Мамедов, Т. Р. Эффективность лечения обострений хронических неврогенных пароксизмальных прозопалгий методом транскраниальной магнитной стимуляции / Т. Р. Мамедов // Автореф. дисс. канд. мед. наук. – М. – 2005.–26с.

147. Маркелова, Е. В. Нейропептиды как маркеры повреждения головного мозга / Е. В. Маркелова, А. А. Зенина, Р. В. Кадыров // Современные проблемы науки и образования. – 2018. – № 5. URL: http://www.science–education.ru/ru/article/view?id=28099 (дата обращения: 02.10.2020).

148. Марков, Х. М. О биорегуляторной системе L–аргинин – оксид азота / Х. М. Марков // Патофизиология и экспериментальная медицина. – 1996. – № 1. – С. 34–39.

149. Маснавиева, Л. Б. Изменение содержания стабильных метаболитов оксида азота и восстановленного глутатиона у крыс при хроническом воздействии паров металлической ртути / Л. Б. Маснавиева, И. В. Кудаева // Acta Biomedica Scientifica. – 2007. – № 1 (53). – С. 97–99.

150. Маснавиева, Л. Б. Индивидуальные риски здоровью подростков, обусловленные загрязнением воздушной среды, и их связь с уровнями специфических аутоантител / Л. Б. Маснавиева, Н. В. Ефимова, И. В. Кудаева // Гиг. и сан. – 2016. – № 95(8). – С. 738–742.

151. Мацкевич, О. Р. Динамика некоторых показателей клеточного и гуморального иммунитета у больных с острым нарушениям мозгового кровообращения / О. Р. Мацкевич, Н. В. Шулешова, А. Ю. Смирнова //Ученые записки СПбГМУ им. И.П. Павлова.– 2010. – Т. XYII. – № 3. – С. 66–68.

152. Мельникова, Л. В. Значение гемодинамических факторов в развитии ремоделирования сосудов мышечно–эластического типа при артериальной гипертензии / Л. В. Мельникова // Саратовский научно–медицинский журнал, 2011. – Том 7. – № 1 – С. 76–79.

153. Месова, А. М. Иммунологоческая реактивность, перекисное

окисление липидов и антиоксидантная активность при стрессе (Литературный обзор) / А. М. Месова // Вестник КазНМУ. – 2016. – №2. – С. 110–115.

154. Метилртуть. Гигиенические критерии состояния окружающей среды Женева: ВОЗ. – 1993.

155. Михайленко, А. А. История отечественной неврологии: Московская неврологическая школа: очерки / А. А. Михайленко, М. М. Одинак, Н.Н.Яхно – Санкт–Петербург СпецЛит, 2015. – 513с.

156. Моисеенко, В. Г. Интоксикация человеческого организма металлической ртутью / В. Г. Моисеенко, В. И. Радомская., С. М. Радомский [и др.]. // Вестник ДВО РАН. 2004. № 3. С. 100–110.

157. Моргун, А. В. Структурность и функциональная гетерогенность астроцитов головного мозга: роль в нейродегенерации и нейровоспалении / А. В. Моргун, Н. А. Малиновская, Ю. К. Комлева . // Бюллетень сибирской медицины. – 2014. – Т.13. – № 5. – С. 138–148.

158. Мосолов, С. Н. Применение α–θ–тренинга биологической обратной связи при тревожных расстройствах, резистентных к психофармакотерапии (открытое рандомизированное контролируемое исследование) / С. Н. Мосолов, Е. В. Бирюкова, И. В. Тимофеев // Обозрение психиатрии и медицинской психологии имени В.М.Бехтерева. – 2010. – №1. – С. 89–95.

159. Наместникова, Д. Д. Терапевтическая эффективность внутриартериального введения нейральных прогениторных клеток, полученных из индуцированных плюрипотентных стволовых клеток, при остром экспериментальном ишемическом инсульте у крыс / Д. Д. Наместникова, И. Л. Губский, Д. И. Салихова [и др.]. // Вестник транплантологии и искусственных органов. – 2019. – Т.21. – № 21. – С. 153–164.

160. Невзорова, В. А. Особенности развития дисфункции головного мозга при артериальной гипертензии и курении / В. А. Невзорова, Н. Г. Захарчук, И. Г. Агафонова, Н. С. Сарафанова // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2013. – № 8. – С.1–8.

161. Немировская, Т. А. Оценка влияния стенозов и окклюзий внутренней сонной артерии на церебральную гемодинамику при помощи перфузионной рентгеновской компьютерной томографии / Т. А. Немировская, А. М. Немировский, В. И. Данилов [и др.]. // Казанский медицинский журнал. – 2011. – № 3, Том 92 – С. 360– 363

162. Нечунаева, Е. В. Иммуно–биохимические показатели в ранней диагностике хронической ишемии головного мозга / Е. В. Нечунаева, Г. И. Шумахер, Е. Н. Воробьёва, А. В.Тимошников // Бюллетень сибирской медицины. – 2011. – № 10(2). – С. 142–146.

163. Никитин, С. С. Магнитная стимуляция в диагностике и лечении болезней нервной системы / С. С. Никитин, А. Л. Куренков – Москва, ООО «САШКО». 2003. – 378с.

164. Николаев, С. Г. Атлас по электромиографии / С.Г.Николаев – Иваново: ИПК «ПресСто», 2010. – 468 с.

165. Николаев, С.Г. Практикум по клинической электронейромиографии / С.Г.Николаев – Иваново: ИГМА, 2003. – 264с.

166. Новиков, В. Е. Роль активных форм кислорода в физиологии и патологии клетки и их фармакологическая регуляция / В. Е. Новиков, О. С. Левченкова, Е. В. Пожилова // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2014. – Т. 12. – № 4. – С. 12–21.

167. Новоселова, М. В. Содержание нейроспецифических белков при когнитивных нарушениях у пациентов с сахарным диабетом 1 типа / М. В. Новоселова, Ю. Г. Самойлова, Н. Г. Жукова // Клиническая медицина. – 2014. – №8. – С. 46–49.

168. «О состоянии санитарно–эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2018 году»: Государственный доклад: М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2019. – 254с.

169. Одинак, М. М. Заболевания и травмы периферической нервной

системы (обобщение клинического и экспериментального опыта): руководство для врачей / М. М. Одинак, С. А. Живолупов – Санкт–Петербург: СпецЛит, 2009. – 384с.

170. Одинак, М. М. Клиническая диагностика в неврологии: руководство для врачей / М. М. Одинак, Д. Е. Дыскин – Санкт–Петербург: СпецЛит, 2010. – 515с.

171. Орлова, В. А. Аномалии уровней сывороточных аутоантител к антигенам нервной ткани у больных шизофренией: мультипараметрическая иммунологическая оценка / В. А. Орлова, И. И. Михайлова, В. Л. Минутко, А. В. Симонова //. Социальная и клиническая психиатрия. – 2016. – Т. 26.– № 1. – С. 12–19.

172. Патент RU 2383060 C2. Российская Федерация. Способ диагностики поражения периферических нервов у лабораторных животных в отдаленном периоде воздействия сулемы /Русанова Д.В., Соседова Л.М., Якимова Н.Л. // Патентообладатель: ФГБУ "Восточно-Сибирский научный центр экологии человека" СО РАМН. - № 2497448 заявл. 23.04.2012; опубл. 11.10.2013.

173. Патент RU 2461893 C2. Российская Федерация. МПК G09B 23/28, A61B 5/0476. Способ диагностики токсической энцефалопатии у мелких лабораторных животных при хроническом воздействии паров металлической ртути / Е.В.Катаманова, Л.М.Соседова, Н.Л.Якимова, Т.Н.Константинова // Патентообладатель: ФГБУ "Восточно-Сибирский научный центр экологии человека" СО РАМН. - № 2010146477/14; заявл. 15.11.2010; опубл. 20.09.2012.

174. Пойдашева, А. Г. Картирование корковых представительств мышц с помощью навигационной транскраниальной магнитной стимуляции: возможности применения в клинической практике / А. Г. Пойдашева, И. С. Бакулин, А. Ю. Чернявский, Н. А .Супонева //Медицинский алфавит. – 2017. – № 2(22). – С. 21–25.

175. Показатели экспозиции к химическим веществам на основе биомониторинга. Отчет о совещании в Катаньи, Италия, 2012. – ВОЗ. 212 с.

176. Полетаев, А. Б. Новые подходы к раннему выявлению патологических изменений в организме человека (иммунохимический скрининг как основа стратегии перехода от лечебной к профилактической медицине): Методические рекомендации для врачей / А. Б. Полетаев – М.; 2010. – 96 с.

177. Полетаев, А.Б. Регуляторная метасистема / А. Б. Полетаев, С. Г. Морозов, И. Е. Ковалев // Иммунонейроэндокринная регуляция гомеостаза. М.: Медицина, 2002. – 346с.

178. Прищепа, А. В. Метод биологической обратной связи в лечении хронической головной боли и коморбидных расстройств / А. В. Прищепа, А. Б. Данилов // Русский медицинский журнал. – 2018 – № 4(II). – С. 60–65.

179. Пронина, Т. С. Синтез дофамина недофаминергическими нейронами, содержащими декарбоксилазу ароматических аминокислот, в супрахиазматическом ядре у крыс в онтогенезе / Т. С. Пронина, Л. К. Дильмухаметова, Ю. О. Никишина, А. Р. Муртазина // Нейрохимия. – 2020. – № 2. – С.132–139.

180. Расулова, Х. А. Естественные нейротропные аутоантитела в сыворотке крови больных, страдающих эпилепсией / Х. А. Расулова, Р. Б. Азизова // Вестник РАМН. – 2014. – № (5–6). – С. 111–116.

181. Реутов, В. П. Новые представления о роли вегетативной нервной системы и систем генерации оксида азота в сосудах мозга / В. П. Реутов // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2016. – №2. – С.10–21.

182. Рудакова, Е. В.Сравнительный анализ эстеразной активности крови человека, мыши и крысы / Е. В. Рудакова, Н. П. Болтнева, Г. Ф. Махаева // Бюлл. Эксп. Биол. Мед. – 2011. – Т. 152. – № 7. – С. 80–83.

183. Рукавишников, В.С. Итоги фундаментальных исследований Восточно–Сибирского института медикоэкологических исследований по основным проблемам медицины труда и экологии человека (к 60–летию института) / В. С. Рукавишников, О. Л. Лахман, С. Ф. Шаяхметов // Медицина труда и промышленная экология. – 2019. – №4. – С. 196–220.

184. Рукавишников, В. С. От экспериментального моделирования к персонифицированной медицине / В. С. Рукавишников, Л. М. Соседова, Е.А. Капустина [и др.]. // Acta Biomedica Scientifica. – 2013. – № 3 (91). – С. 125–129.

185. Рукавишников, В. С. Профессиональные нейроинтоксикации: закономерности и механизмы формирования / В. С. Рукавишников, О. Л. Лахман, Л. М. Соседова / Медицина труда и пром. экология. – 2014. – № 4. – С. 1–6.

186. Рукавишников, В. С. Токсические энцефалопатии в отдаленном постконтактном периоде профессиональных нейроинтоксикаций (клинико–экспериментальные исследования) / В. С. Рукавишников, О. Л. Лахман, Л. М. Соседова [и др.]. // Мед. труда и промышленная экология – 2010. – №10. – С. 22–30.

187. Русанова, Д. В. Взаимосвязь реактивности церебральных сосудов и состояния центральных афферентных проводящих структур при воздействии металлической ртути / Д. В. Русанова, Н. Г. Судакова // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2013. – №3-2(91). – 27-31.

188. Русанова, Д. В. Диагностическое значение нейрональных аутоантител и нейродегенерации центральных проводящих путей при воздействии паров металлической ртути / Д. В. Русанова, Г. М. Бодиенкова, О. Л. Лахман // Медицина труда и промышленная экология. – 2015. - № 4. – С. 15-19.

189. Русанова, Д. В. Динамика изменений электронейромиографических показателей и данных соматосенсорных вызванных потенциалов при воздействии металлической ртути / Д. В. Русанова, О. Л. Лахман // Бюллетень Восточно-Сибирского НЦ СО РАМН. 2011. № 3-2 (79). С. 42-47.

190. Русанова, Д. В. Закономерности и механизмы поражения периферических нервов при воздействии металлической ртути и комплекса токсических веществ: дис. ... канд. биол. наук: 14.00.16 / Русанова Дина Владимировна - Ангарск. – 2005: 118 с.

191. Русанова, Д. В. Механизмы формирования изменений состояния центральных проводящих структур нервной системы при воздействии

металлической ртути / Д. В. Русанова, О. Л. Лахман, Г. М. Бодиенкова, Н. Г. Купцова // Медицина труда и промышленная экология. – 2017. – №1. – С. 42-46.

192. Русанова, Д. В. Сопряженность изменений периферического кровообращения и состояния периферических нервов у лиц, контактировавших с металлической ртутью на производстве / Д. В. Русанова., Н. Г. Судакова, О.Л.Лахман // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). - 2014. – Т.129. - № 6. – С. 111-114.

193. Русанова, Д. В. Сопряженность уровня нейрональных аутоантител и состояния периферических нервов у лиц, контактировавших с металлической ртутью на производстве / Д. В. Русанова, Г. М. Бодиенкова, О. Л. Лахман // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2015. - № 3(134). – С. 57-60.

194. Русанова, Д. В. Состояние афферентных проводящих путей у рабочих, контактировавших с ртутью, и лиц с хронической ртутной интоксикацией / Русанова Д. В., Лахман О. Л., Катаманова Е. В. // Экология человека. – 2010. – № 6. – С. 12-15.

195. Русанова, Д. В. Состояние показателей оксидативного стресса у лиц с демиелинизирующими нарушениями, подвергавшихся хроническому воздействию металлической ртути / Д. В. Русанова, И. В. Кудаева, О. Л. Лахман // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2011. – №6(105). – С. 214-216.

196. Русанова, Д. В. Состояние центральных и периферических проводящих структур у пациентов в отдаленном периоде хронической ртутной интоксикации / Д. В. Русанова, О. Л. Лахман // Медицина труда и промышленная экология. – 2015. – № 5. – С. 14–17.

197. Русанова, Д. В. Электронейромиографические изменения в состоянии периферических нервов у больных с хронической ртутной интоксикацией и у лиц, контактирующих с ртутью / Д. В. Русанова, О. Л. Лахман // Известия Самарского НЦ РАН. – 2011. – № 1-7. – С. 1753-1756.

198. Русанова, Д. В. Эффективность применения метода импульсной магнитной стимуляции при лечении пациентов с профессиональной патологией /

Д. В. Русанова, М. В. Кулешова, Е. В. Катаманова [и др.] // В мире научных открытий. 2016. – №6(78). – С.45-63.

199. Рухленко, А. С. Гидродинамическая активация свертывания крови в стенозированных сосудах. Теоретический анализ / А. С. Рухленко, К. Е. Злобина, Г. Т. Гурия // Компьютерные исследования и моделирование. – 2012. – №1. – С. 155–183.

200. Рябова, О. И. Диагностическая и прогностическая значимость определения концентрации цитокинов и антител к основному белку миелина в сыворотке крови при хронической марганцевой интоксикации / О. И. Рябова, Н. И. Давыдова, А. А. Калашникова // Медицина труда и промышленная экология. – 2004. – N 12. – С. 11–13.

201. Саковец, Т. Г. Особенности лечения васкулитных нейропатий / Т.Г.Саковец // Практическая медицина. № 6. – 2016. – С. 92–95.

202. Сапронов, Н. С. Фармакология гипофизарно–надпочечниковой системы / Н. С. Сапронов. – СПб., 1998. – 336 с.

203. Селянина, Н. В. Влияние мозгового нейротрофического фактора на реабилитационный потенциал после черепно–мозговой травмы / Н. В. Селянина, Ю. В. Каракулова // Медицинский альманах. – 2017. – Т. 50. – №5. – С. 76–79.

204. Семенов, В. А. Поражение нервной системы при воздействии химических и физических факторов / В. А. Семенов, О. А. Громова, А. В. Субботин – М.: РСЦ «Нейробиология» Института микроэлементов, 2009. – 246 с.

205. Сирота, Т. В. Активность плазматичской супероксиддисмутазы – чувствительный показатель состояния антиоксидантной системы печени и мозга крыс / Т. В. Сирота, М. В. Захарченко, М. Н. Кондрашова // Биомедицинская химия. – 2014. – Т.60 – № 1. – С. 63–71.

206. Скворцова, В. И. Артериальная гипертония и цереброваскулярные нарушения / В. И. Скворцова // Сист. гипертензии. – 2012. – № 2. – С.28–35.

207. Скрипченко, Н. В. Нейронспецифическая енолаза и белок S100 – биомаркеры повреждения головного мозга. Состояние вопроса и клиническое

применение / Н. В. Скрипченко, А. С. Широкова // Нейрохирургия и неврология детского возраста. – 2016. – № 4(50). – С. 16–25.

208. Смелышева, Е. Н. Содержание катехоламинов и ренина в слюне у лиц с различным исходным вегетативным тонусом / Е. Н. Смелышева, Е. В. Захаров // Вестник Курганского государственного университета. – 2015. – № 7. – С. 13–16.

209. Снесарев, П. Е. Теоретические основы патологической анатомии психических болезней. / П. Е. Снесарев – М.: Медгиз. – 1950. — 372с.

210. Созаева, Д. И. Основные механизмы взаимодействия нервной и иммунной систем. Клинико–экспериментальные данные / Д. И. Созаева, С. Б. Бережанская // Кубанский научный медицинский вестник. – 2014. – №3(145). – С. 145–150.

211. Созаева, Т. А. Анализ поражения сердечно–сосудистой системы при хронической профессиональной ртутной интоксикации / Т. А. Созаева, Н. Ю. Лещанкина, А. А. Усанова // 2013. – № 1/2. – С. 71–75.

212. Соколова, М. М. Кислород в интенсивной терапии и анестезиологии: друг или враг? / М. М. Соколова, В. В. Кузьков., Л. Н. Родионова., М. Ю. Киров // Вестник анестизиологии и реаниматологии. – 2015. – Т.12. – №3. – С. 59–64.

213. Соловьева, И. Ю. Проблемы реабилитации пострадавших вследствие хронической ртутной интоксикации профессионального генеза / И. Ю. Соловьева, М. П. Дьякович // Медико–социальная экспертиза и реабилитация. – 2012. – № 4. – Р. 10–14.

214. Соседова, Л. М. Морфологические и нейрохимические эффекты в отдаленном периоде ртутной интоксикации (экспериментальные данные) / Л. М. Соседова, Е. А. Капустина, Е. А. Титов [и др.] // Медицина труда и промышленная экология. – 2009. – № 1. – С. 37–42.

215. Соседова, Л. М. Научно–методические основы моделирования ртутной токсической энцефалопатии / Л. М. Соседова // Токсикологический вестник. – 2010. – №1. – С. 21 – 25

216. Соседова, Л. М. Роль биомоделирования в оценке воздействия

химических факторов окружающей среды на организм человека / Л. М. Соседова // Клиническая токсикология. – 2013. – № 16. – С. 393–401.

217. Соседова, Л. М. Экспериментальное моделирование как инструмент оценки воздействия химических факторов на организм человека / Л. М. Соседова // Актуальные проблемы транспортной медицины. – 2015. – № 4–2 (42). – С. 82–88.

218. Соседова, Л. М. Экспериментальное моделирование токсической энцефалопатии / Л. М. Соседова, Н. Л. Якимова, Е. А. Титов, Е. А. Капустина // Медицина труда и промышленная экология. – 2008. – № 8. – С. 22 – 26.

219. Спирин, В. Ф. Гигиеническая характеристика условий труда и показателей здоровья работников предприятия химического комплекса / В. Ф. Спирин, Т. А. Новикова, Л. А. Варшамов // Медицина труда и промышленная экология. – № 2. – 2010. – С. 26–29.

220. Степанченко, А. В. Когнитивные функции больных дисциркуляторной энцефалопатией в процессе воздействия транскраниальной магнитной стимуляцией / А. В. Степанченко, С. Е. Крымшаухалова, Т. Р. Мамедов [и др.] // Актуальные вопросы экспериментальной и клинической медицины. Москва, 2004. – С. 171–172

221. Стройков, Ю. Н. Клиника, диагностика и лечение поражений отравляющими веществами / Ю. Н. Стройков – М.: ИЛ, 2014. – 176с.

222. Субботина, Т. Н. Роль свободноадикальных и метаболических процессов в патогенезе сахарного диабета I типа.// Т. Н. Суббботина, А. А. Савченко, Н. М. Титова, Ф. А. Гершкорон – Красноярск: Сиб.федер.ун–т. – 2012. – 269с.

223. Супонева, Н. А. Безопасность транскраниальной магнитной стимуляции: обзор международных рекомендаций и новые данные / Н. А. Супонева, И. С. Бакулин, А. Г. Пойдашева, М. А. Пирадов // Нервно–мышечные болезни. – 2017. – № 7(2). – С. 21–36.

224. Супонева, Н. А. Клиническая и диагностическая роль аутоантител к

ганглиозидам периферических нервов: обзор литературы и собственные данные / Н.А.Супонева // Нервно–мышечные болезни. – 2020. – № 1. С. – 26–33.

225. Суслов, Н. И. Влияние ноолита, нового препарата лития, на показатели электрофизиологической активности коры головного мозга крыс / Н. И. Суслов, А. А .Федоров, О. В. Першина // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2004. – Т. 137. – № 2. – С. 178 – 181.

226. Талакин, Ю. Н. О воздействии на организм малых концентраций тяжёлых металлов свинца и ртути / Ю. Н. Талакин // Гигиена и санитария. – 1979. – № 2. – С. 12–16.

227. Таран, А. А. Динамика скорости распространения пульсовой волны при нагрузочной пробе / А. А. Таран, О. В. Семячкина–Глушковская, Д. Э. Постнов // Известия Саратовского университета. Новая серия. Серия: Химия. Биология. Экология. – 2012. – Т. 12. – № 4. – С. 85–90.

228. Тарасова, Л. А. Роль психологических исследований к клинике профзаболеваний / Л. А. Тарасова, В. Н. Думкин // Гиг.труда и профессиональные заболевания. – 1992. – № 1. – С. 31–33.

229. Тверитина, Е. С. Механизмы регуляции кровотока кожи у лиц разных возрастных групп / Е. С. Тверитина // Вестник САФУ. 2014. № 3. С. 73–78.

230. Терехин, С. С. Возможности метода лазерной допплеровской флоуметрии в оценке половых отличий и возрастных изменений гемомикроциркуляции / С. С. Терехин, А. В. Станкевич, И. А. Тихомирова // Ярославский педагогический вестник. 2013. Т. 3. № 1. С. 100–106.

231. Титов, Е. А. Токсико-гигиенические подходы к экспериментальному моделированию ртутной энцефалопатии: Автореф…дис.кан.биол.наук. – Иркутск.: 2011. – 23 с.

232. Титов, Е. А. Токсико-гигиенические подходы к экспериментальному моделированию ртутной энцефалопатии: дисс. ... канд. биол. наук: 14.02.01. – Титов Евгений Алексеевич - Иркутск, 2011.

233. Толпыгина, О. А. Роль глутатиона в системе антиоксидантной защиты

/ О.А.Толпыгина // Acta Biomedica Scientifica. – 2012. – № 2 (84). – С. 178–180.

234. Топчий, Н. В. Полиневропатии в работе врача общей практики – возможности диагностики, профилактики и коррекции / Н. В. Топчий, А. С. Топорков, Н. В. Денисова – Русский медицинский журнал. – 2015. – № 16. – С. 946–952.

235. Трахтенберг, И. М. Ртуть и её соединения в окружающей среде / И. М. Трахтенберг, М. Н. Коршун. – Киев: «Выща Школа», 1990. – 232с.

236. Трахтенберг, И. М. Ртуть как глобальный химический загрязнитель / И. М. Трахтенберг, М. И. Коршун, К. П. Козлов // Токсикологический вестник. – 2006. – № 3. – С. 2–7.

237. Трахтенберг, И. М. Яды. Популярная энциклопедия / И. М. Трахтенберг, А. А. Белоусов – Москва: Мир. – 2011. – 640с.

238. Трошин, В. В. Профессиональные нейротоксикозы / В.В.Трошин //Медицинский альманах. – 2010. – № 2(11). – С. 52–61.

239. Узбеков, М. Г. Перекисное окисление липидов и антиоксидантные системы при психических заболеваниях. Сообщение I / М. Г. Узбеков // Социальная и клиническая психиатрия. – 2014. – Т. 24. – № 4. – С. 97–103.

240. Ульянова, О. В. Рассеянный склероз – актуальная неврологическая проблема XXI века / О. В. Ульянова, В. А. Куташов, Т. И. Дутова // Молодой ученый. – 2016. – № 15. – С. 558–567.

241. «Усольехимпром»: от экологической катастрофы - к зеленому производству. // https://newizv.ru/article/general/29-12-2020/usoliehimprom-ot-ekologicheskoy-katastrofy-k-zelenomu-proizvodstvu. Дата обращения 06.01.2021

242. Файзулина, Д. Л. Токсическая полинейропатия при отравлении мышьяком / Д. Л. Файзулина, Э. Д. Атаманюк // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2007. – Т 72, № 5. – С.95–98.

243. Федотова, И. Н. Нейротоксичность при острых отравлениях / И. Н. Федотова, Т. А. Васина, А. А. Белопольский, В. И. Кузнецов //Земский врач. – 2013. – №1(18). – С.32–35.

244. Физиология сердечно–сосудистой системы. Пер. с англ. // Под ред. Р. В. Болдыроева. С–Петербург: Питер. 2000. – С.102–218.

245. Филатова, О. В. Возрастные и половые особенности гемодинамических характеристик артерий головного мозга / О. В. Филатова, А. А. Сидоренко // Acta Biologica Sibirica. – 2015. – № 3–4. – С. 199–229.

246. Фомин, М. В. Гигиеническое обоснование безопасности эксплуатации предприятия по производству поливинилхлорида / М. В. Фомин, Л. А. Аликбаева, Л. В. Луковникова, Г. И. Сидорин // Гигиена и санитария. – 2017. – №4.– С. 347–351.

247. Ходос, О. А. Активность протеиназ и их эндогенных ингибиторов в экстракте ткани головного мозга и сыворотке крови крыс при острой алкогольной интоксикации / О. А. Ходос, Л. Г. Гидранович, М. М. Сачек // Вестник Витебского государственного медицинского университета. – 2011. – Т.10. – № 2. – С. 20–25.

248. Хохлова, Т. Ю. Влияние транскраниальной магнитной стимуляции на когнитивные функции больных с хроническими пароксизмальными прозопалгиями / Т. Ю. Хохлова, Т. Р. Мамедов, С. Е. Григорьева // Актуальные вопросы клинической транспортной медицины. Научные труды сотрудников ЦКБ №1 ОАО «РЖД». Москва. – 2007. – Т 16. – С. 305–316.

249. Храмилин, В. Н. Диабетическая нейропатия / В. Н. Храмилин – М.: Издательский дом Видар–М. – 2012. – 170с.

250. Храпов, Ю. В. Роль биомаркеров повреждения вещества головного мозга в диагностике, оценке эффективности лечения и прогнозировании исходов тяжелой черепно–мозговой травмы / Ю. В. Храпов, С. В. Поройский // Волгоградский научно–медицинский журнал. 2013. №2. С. 10–20.

251. Цейликман, В. Э. Содержание моноаминов нейротрансмиттеров в варолиевом мосту при экспериментальном синдроме посттравматических стрессорных расстройств / В. Э. Цейликман, М. В. Комелькова, М. С. Лапшин // Нейрохимия. – 2020.– № 1.– С.75–79.

252. Циркин, В. И. Роль дофамина в деятельности мозга. Обзор литературы / В. И. Циркин, В. И. Багаев, Б. Н. Бейн // Вятский медицинский вестник. – 2010. – № 4. – С. 1–25.

253. Цыбиков, Н. Н. Уровень нейроспецифической енолазы и аутоантител к ней в сыворотке крови при аутоиммунных тиреопатиях / Н. Н. Цыбиков, А. А. Зуева, Е. Б. Жигжитова, Е. В. Пруткина // Медицинская иммунология. – 2010. – Т. 12. – № 1–2. – С. 147–150.

254. Чарова, Т .А. Обмен катехоламинов у больных с отдаленными последствиями острых отравлений зарином или зоманом / Т. А. Чарова // MEDLINE.RU. РОССИЙСКИЙ БИОМЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ. – 2011. – Т. 12.- № 4. – С. 1350–1360.

255. Чарова, Т. А. Экспертная тактика по установлению причинно–следственных связей заболеваний с профессиональной деятельностью у работников предприятий с вредными и опасными условиями труда / Т. А. Чарова, М. В. Карасев, Е. В. Хроменко, А. С. Фролов – Материалы I научно–практической конференции врачей–профпатологов ФМБА России «Актуальные вопросы профпатологии», Северодвинск. – 2007. – С. 205–206.

256. Чекман, И. С. Антиоксиданты: клинико–фармакологический аспект / И. С. Чекман, И. Ф. Беленичев, Н. А. Горчакова // Украинск. мед. часопис. – 2014. – № 1 (99). – С. 22–28.

257. Червяков, А. В. Ритмическая транскраниальная магнитная стимуляция в неврологии и психиатрии / А. В. Червяков, А. Г. Пойдашева, Ю. Е. Коржова // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. 2015. – № 12. – С. 7–18.

258. Червяков, А. В. Транскраниальная магнитная стимуляция в лечении центрального постинсультного болевого синдрома / А. В. Червяков, А. В. Белопасова, А. Г. Пойдашева [и др.] // Русский медицинский журнал. – 2014. – № 22. – С. 1567–1571.

259. Черных, Е. Р. Иммунопатологические аспекты ишемического

инсульта / Е. Р. Черных, Е. Я. Шевела, С. А. Морозов, А. А. Останин // Медицинская иммунология. – 2018. – Т. 20. – № 1. – С. 19–34.

260. Черняев, А. А. Активность перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты как маркеров эндогенной интоксикации при метаболическом синдроме / А. А. Черняев, А. А. Демидов, Н. А. Прокопенко // Современные проблемы науки и образования. – 2016. – № 3. С. 18–21.

261. Черток, В. М. Оксид азота в механизмах афферентной иннервации артерий головного мозга / В. М. Черток, Е. А. Коцюба // Цитология. – 2010. – Т. 52. – №1. – С. 24–29.

262. Чеснокова, Н. Б. Влияние инстилляций дексаметазона и супероксиддисмутазы на течение увеита и локальные биохимические процессы (экспериментальное исследование) / Н. Б. Чеснокова, В. В. Нероев, О. В. Безнос, Г. А. Бейшенова // Вестник офтальмологии. – 2015. – №3. – С. 71–75.

263. Чехонин, В. П. Основной белок миелина. Строение, свойства, функции, роль в диагностике демиелинизирующих заболеваний / В. П. Чехонин, О. И. Гурина, Т. Б. Дмитриева, А. В. Семенова // Вопросы медицинской химии. – 2013. – Т. 46. – № 6. – С. 549–563

264. Чехонин, В. П. Фундаментальные и прикладные аспекты изучения гематоэнцефалического барьера / В. П. Чехонин, В. П. Баклаушев, Г. М. Юсубалиева // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2012. – № 67(8). – С. 66–78.

265. Чистик, Т. В. Комплексный подход к терапии нарушений мозгового кровообращения / Т. В. Чистик // Медицина нетложных состояний. – 2016. – № 7(78). – С. 66–74.

266. Шарафутдинова, Д. Р. Применение природных сорбентов при отравлении животных ртути дихлоридом / Д. Р. Шарафутдинова, К. Х. Папуниди, В. А. Новиков // Ветеринарная медицина. – 2010. – № 94. – С. 315–317.

267. Шариков, Ю. Н. Влияние физических факторов на лимфатический дренаж и интерстициальный гуморальный транспорт. / Ю. Н. Шариков. –

Краснодар: Совет. Кубань, 2006. – 315с.

268. Шарипова, Г. Х. Особенности поражения органов–мишеней у больных артериальной гипертонией с наличием и в отсутствие метаболического синдрома / Г. Х. Шарипова, М. А. Саидова, Т. В. Балахонова [и др.] // Терапевтический архив. – 2013. – № 6. – С. 67–72.

269. Шевченко, О. И. Некоторые итоги изучения нейропсихологических особенностей лиц, подвергавшихся хроническому воздействию ртути в условиях химического производства / О. И. Шевченко, Е. В. Катаманова, О. Л. Лахман // Медицина труда и промышленная экология.– 2010. – № 1. – С. 19 –23.

270. Шевченко, О. И. Особенности психопатологических изменений у больных с хронической ртутной интоксикацией / О. И. Шевченко, Е. В. Катаманова, О. Л. Лахман // Доктор.Ру. Терапия Кардиология Ревматология. – 2015. – № 8 (109) — № 9 (110). – С. 59–64.

271. Шейбак, В. М. Состояние моноаминергических систем головного мозга беременных крыс и плодов после нагрузки организма животных ацетатом свинца / В. М. Шейбак, О. Б. Островская, И. В. Лях, Е. М. Дорошенко // Лабораторная диагностика. Восточная Европа. – 2012 . – №4. – С. 95–100.

272. Шилов, В. В. Острые и хронические отравления ртутью (клиническая картина, диагностика, профилактика, лечение, экспертиза): Пособие для врачей / В. В. Шилов, В. П. Чащин, В. Д. Великова – СПб.:СПбМАПО. – 2006. – 39 с.

273. Шилов, В. В. Острые и хронические отравления ртутью (клиническая картина, диагностика, профилактика, лечение, экспертиза): Пособие для врачей / В. В. Шилов, Ю. И. Пиголкин, Л. В. Кактурский. – СПб.: СПбМАПО. – 2006. – 39с.

274. Шилов, Г. Н. Антиоксидантная активность катехоламинов, как одно из звеньев их антистрессорного эффекта / Г. Н. Шилов, В. А. Иванютин // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2014. – № 10. – С. 43–46.

275. Шинетова, Л. И. Современные представления о влиянии различных

форм ртути на организм / Л. И. Шинетова, С. А. Бекеева // Вестник Казахского медицинского университета. – 2017. – № 1. – С. 271–276.

276. Штарк, М. Б. Дистанционная реабилитация мозговых катастроф / М. Б. Штарк, О. А. Джафарова, Е. А.Тарасов, Р. Ю. Гук // Наука из первых рук. – 2014. – №2(56). – С. 54–63.

277. Штемберг, Л. В. Определение аутоантител к основному белку миелина у больных с сахарным диабетом 1 типа / Л. В. Штемберг, С. М. Карпов, А. П. Францева // Успехи современного естествознания. – 2014. – № 6. – С. 131–132.

278. Щёголева, О. Е. Состояние иммунного гомеостаза у молодых лиц с манифестными формами экологических зависимых иммунодефицитов на европейском севере / О. Е. Щёголева, М. В. Меньшикова, М. С. Айвазова, Е. Ю. Шашкова // Экология человека. – 2010. – № 5. – С. 35–41.

279. Яблонская, Д. А. Комплексная оценка изменений зрительной 258. системы при хронической ртутной интоксикации / Д. А. Яблонская, Т. С. Мищенко, В. В. Малышев, А. Г. Щуко. // Кубанский научный медицинский вестник. – 2011. – № 1. – С. 149–152.

280. Якимова, Н. Л. Дофамин–зависимое нарушение поведения белых крыс с интосикацией сулемой в тесте экстраполяционного избавления / Н. Л. Якимова, Л. М. Соседова // Бюллетень Восточно–Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. – 2013. – № 1 (89). – С. 130–133.

281. Якимова, Н. Л. Оценка отдаленных нейротоксических эффектов при экспериментальной интоксикации неорганическими соединениями ртути: дисс. ... канд. биол. наук: 14.02.01 / Якимова Наталья Валерьевна - Иркутск, 2010.

282. Aarhus, L. Vascular component of hand–arm vibration syndrome: a 22–year follow–up study // L. Aarhus, E. Stranden, K. C. Nordby, E. Einarsdottir. / Occupational Medicine. – 2018. – № 68. – P. 384–390.

283. Afrifa, J. The Clinical Importance of the Mercury Problem in Artisanal

Small–Scale Gold Mining /J. Afrifa// Front Public Health. – 2019. – № 29. – P.131–137.

284. Alastruey, J. Novel wave intensity analysis of arterial pulse wave propagation accounting for peripheral reflections /J.Alastruey, A.A.E.Hunt, D.P. PeterWeinberg // Int. J. Numer Method Biomed Eng. – 2014. – № 30(2). – P. 249–279.

285. Allen, J. W. Mercuric chloride, but not methylmercury, inhibits glutamine synthetase activity in primary cultures of cortical astrocytes // J. W. Allen, L. A. Mutkus /Aschner M. Brain Res. – 2001. – Vol. 891. – № 1–2. – P. 148–157.

286. Alphs, H. H. Findings on brain MRI from research studies of occupational exposure to known neurotoxicants // H. H. Alphs, B. S. Schwartz, W. F. Stewart / AJR Am. J. Roentgenol. – 2011. – № 3. – P. 567–571.

287. Anders, M. Efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation for the treatment of refractory chronic tinnitus: a randomized, placebo controlled study // M. Anders / Neuroendocrinol. Letters. – 2010. – Vol. 31(2). – P. 218.

288. Arif, T. Heavy Metals and Human Health: Mechanistic Insight into Toxicity and Counter Defense System of Antioxidants // T. Arif / Int J Mol Sci. – 2015. – №16(12). – P. 29592–29630.

289. Asami, T. Autocrine activation of cultured macrophages by brain–derived neurotrophic factor. // T. Asami, T. Ito, H. Fukumitsu, H. Nomoto, Y. Furukawa, S. Furukawa / Biochem Biophys Res Commun. – 2006. – Vol.9. – № 344(3). – P. 941–947.

290. Bakir, F. Clinical and epidemiological aspects of methylmercury poisoning // F. Bakir, H. Rustam, S. Tikriti, S. F. Al–Damluji / Postgrad Med J. – 2008. – № 56(651). – P.1–10.

291. Baratta, J. M. Vasculitic neuropathy following exposure to minocycline // J. M. Baratta, P. J. Dyck, P. Brand / Neurol. Neuroimmunol. Neuroinflamm. – 2016. – Vol. 3. – №1. – P. 180.

292. Barry, D. S. Radial glial cells: key organisers in CNS development // D. S. Barry, J. M. Pakan, K. W. McDermott / Int. J. Biochem Cell Biol. – 2014. – Vol. 46. –

P. 76–79.

293. Bechan, S. Biomedical Implications of Heavy Metals Induced Imbalances in Redox Systems // S. Bechan, S. Shweta, J. Nikhat / Biomed Res Int. – 2014. – № 14. – P. 640–754.

294. Becker, K. J. Autoimmune responses to the brain after stroke are associated with worse outcome // Becker, K. J. / Stroke. – 2011. – Vol. 42 . – №10. – P.2763–2769.

295. Belcher, S. M. Time course and manner of Purkinje new ron death following a single athanol exposure on postnatal day 4 in the developing rat // S. M. Belcher, K. E. Light, D. R. Pierce / Neuroscience. – 2012. – Vol. 114. – № 2. – P. 327–337.

296. Beltran–Hortelano, I. Trypanothione Reductase and Superoxide Dismutase as Current Drug Targets for Trypanosoma cruzi: An Overview of Compounds with Activity against Chagas Disease // I. Beltran–Hortelano, S. Perez–Silanes, S. Galiano/ Curr Med Chem. – 2017. – Vol.31. – № 24(11). – P. 1066–1138.

297. Blaes, F. Diagnosis and therapeutic options for peripheral vasculitic neuropathy // F. Blaes /Ther. Adv. Musculoskelet. Dis. – 2015. – Vol. 7. – № 2. – P. 45–55.

298. Blalock, J. E. Neuroendocrine peptide hormones and their receptors in the immune system. Production, processing and action // J. E. Blalock, K. L. Bost, E. M. Smith / J. Neuroimmunol. – 2015. – № 10(1). – P. 31–40.

299. Botelho, T. Impaired participation of potassium channels and Na/K–ATPase in vasodilatation due to reduced nitric oxide bioavailability in rats exposed to mercury // T. Botelho, V. B. Marques, M. R. Simões, P. R. do Val Lima Basic / Clin Pharmacol Toxicol. – 2019. – № 124(2). – P. 190–198.

300. Boylu, E. Visual evoked potential abnormalities in migraine patients // E. Boylu, F. M Domac, A. Kocer /Electromyogr. Clin. Neurophysiol. – 2010. – V. 50. – № 6. – P. 303–308.

301. Brasileiro, J. L. Pentoxifylline and prostaglandin E1 action on ischemia

and reperfusion of small intestine tissue in rats. An immunohistochemical study // J. L. Brasileiro, R. T. Ramalho, R. D. /Aydos Acta Cirurg. Brasil. – 2015. – Vol. 30. – № 2. – P. 115–119.

302. Bravo, K. Neurodevelopmental Effects of Serotonin on the Brainstem Respiratory Network // K. Bravo, J. Eugenín, I. Llona / Adv. Exp. Med. Biol. – 2017. – № 1015. – P.193–216.

303. Bril, V. Evidence–based guideline: Treatment of painful diabetic neuropathy // V. Bril, J. England., G. M. Franklin / Neurology. – 2011. – № 76(20) – 1758–1765.

304. Britton, A. Changes in heart rate and heart rate variability over time in middle–aged men and women in the general population (from the Whitehall II Cohort Study) // A. Britton, M. Shipley, M. E. Malik / Am. J. Cardiol. – 2007. – Vol. 100. – № 3. – P. 524–527.

305. Buller, G. K., Moskowitz C.B., Eckardt K.The Role of Hemodialysis and Fomepizole in Ethylene Glycol Intoxication // G. K. Buller, C. B. Moskowitz, K. J. Eckardt / Nephrol. Therapeut [Electronic resourse]. – 2012. – № 10. – Date of access: 07.03.2016

306. Capa, J. P.Neurological biomarkers in the perioperative period // J. P. Capa, B. Abdelmalac, E. Farag / British Journal of Anesthesia. – 2011. – V. 107. – № 6. – P. 844–858.

307. Carillon J., Rouanet J.M., Cristol J.P., Brion R. Superoxide dismutase administration, a potential therapy against oxidative stress related diseases: several routes of supplementation and proposal of an original mechanism of action // J. Carillon, J. M. Rouanet, J. P. Cristol, R. Brion / Pharm Res. – 2013 – № 30(11). – P. 2718–28.

308. Chekhonin, V. P. Monoklonal'nye antitela k neirospetsificheskim belkam / V. P. Chekhonin, O. I. Gurina, T. B. Dmitrieva - M.: Meditsina, 2007. – 344p.

309. Chen Kevin, W. Meditative Therapies for Reducing Anxiety: A Systematic Review and Meta–Analysis of Randomized Controlled Trials // W. Chen Kevin, C. B.

Christine, E. Manheimer, D. Forde / Depression and Anxiety. – 2012. – V. 29. – № 7. – P. 7–12.

310. Chen, S. Regulatory T cell in stroke: a new paradigm for immune regulation // Chen S. / Clin. Dev. Immunol. – 2013. – Vol. 20. – № 13. – P. 9–17.

311. Cheryl, A. F. Persistence of mercury–induced motor and sensory neurotoxicity: systematic review of workers remotely exposed to mercury vapor // A. F. Cheryl., J. Borak, D. L. Elan Crit Rev Toxicol. – 2017 – № 47(10). – P. 845–866.

312. Cheryl, A. F. Elan Mercury–induced motor and sensory neurotoxicity: systematic review of workers currently exposed to mercury vapor // A. F. Cheryl, J. D. L. Bora / Crit Rev. Toxicol. – 2017. – № 47(10). – P. 811–844.

313. Christophis, P. The prognostic value of somatosensory evoked potentials in traumatic primary and secondarybrain stem lesions // Christophis P. / Zentralbl Neurochir. – 2004. – № 65 (1). – P. 25–31.

314. Chu, H.X., Broughton B.R., Kim H.A., Lee S. Evidence that Ly6C(hi) monocytes are protective in acute ischemic stroke by promoting M2 macrophage polarization // H. X. Chu, B. R. Broughton, H. A. Kim, S. Lee / Stroke. – 2015. – Vol. 46. – № 7. – P. 1929–1937.

315. Churilov, L. P. Autoimmunity versus Autoallergy in Autoimmune Regulation and Dysregulation // L. P. Churilov, Yu. I. Stroev, A. Sh. Zaichik, ed. by A. B. Poletaev / Physiologic Autoimmunity and Preventive Medicine. Bentham Sci. Publ.: Sharja a.e. – 2013. – № 4. – P. 72–166.

316. Churilov, L. P. Clinical Practice Consensus Guidelines 2014 // L. P. Churilov, Yu. I. Stroev, A. Sh. Zaichik / Compendium. Pediatric Diabetes. 2014. – № 15(20). – P. 1–290.

317. Correa, J. D. Impact of systemic lupus erythematosus on oral health–related quality of life // J. D. Correa, L. G. A Branco, D. C. Calderaro / Lupus. – 2018. – № 27(2). – P. 283–289.

318. Couraud, P. O. Anti–idiotypic antibodies against hormone and neurotransmitter receptors // P. O. Couraud, A. D. Strosberg Biochem. Soc. Trans. –

1991. – № 19(1). – P. 147–151.

319. Cruccu G. Recommendations for the clinical use of somatosensory–evoked potentials // G. Cruccu., M. J. Aminoff., G. Curio, J. M. Guerit / Clin. Neurophysiol. – 2008. – № 119(8). – C. 1705–1719.

320. Dambinova, S.A. The biomarkers of cerebral ischemia as a new method for the validation of the efficacy of cytoprotective therapy // S. A. Dambinova, K. T. Aliev, E. V. Bondarenko, G. V. Ponomarev / Zh. Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova. – 2017. – № 117(5). – P. 62–67.

321. Damiani, E. Arterial hyperoxia and mortality in critically ill patients: a systematic review and meta–analysis // E. Damiani, E. Adrario, M. Girardis Crit. Care. –2014. – Vol. 18. – P. 711.

322. Dariusz, T. Biomarkers of Brain Damage and Postoperativ Cognitiv Disoders in Ortopedic patient: An Update // Dariusz T. / BioMed Research International. – 2015. – 16 p.

323. Decalmer, S. Oxygen: friend or foe in peri–operative care? // S. Decalmer, B. R. O'Driscoll / Anaesthesia. – 2013. – Vol. 68. – P. 8–12.

324. De–Miguel, F. F. Serotonin release from the neuronal cell body and its long–lasting effects on the nervous system // F. F. De–Miguel, C. Leon–Pinzon, P. Noguez, B. Mendez / Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci. – 2015. – №5. – P. 37.

325. Devries, S. The Integrative Approach to Hypertension. Integrative Cardiology // S. Devries / New York: Oxford University Press, 2011. – 236 P.

326. Dietz, R.What are the toxicological effects of mercury in Arctic biota? // R. Dietz., C. Sonne, N. Basu / Sci. Total. Environ. – 2013. – № 443. – P. 775–790.

327. Dimitrov, N., Atanasova D., Tomov N., Sivrev D. Acupuncture causes serotonin release by mast cells // N. Dimitrov, D. Atanasova, N. Tomov., D. Sivrev/ Rom J. Morphol Embryol. – 2017. – № 58(3). – P. 961–968.

328. Dizdaroglu, M. Measurement of oxidatively induced DNA damage and its repair, by mass spectrometric techniques // M. Dizdaroglu, E. Coskun, P .Jaruga / Free Radic Res. 2015. – Vol. 49. – P. 525–548.

329. Dizdaroglu, M. Mechanisms of free radical–induced damage to DNA // M. Dizdaroglu, P. Jaruga Free Radic Res. – 2012. – Vol. 46. – P. 382–419.

330. Duerschmied, D. Platelet serotonin promotes the recruitment of neutrophils to sites of acute inflammation in mice. // D. Duerschmied, G. L. Suidan, M. Demers / Blood. — 2013. — Vol. 121, N 6. — P. 1008–1015.

331. Elif, D. B. Comparison of the effect off desflurane and propofol anesthesia on the inflammatory response and S100 β protein during coronary artery bypass grafting // D. B. Elif, A. Mustaf, K. Serdar / Inflamator. – 2013. – V. 36. – № 6. – P. 1327–1333.

332. Eman, M.A. Heavy Metal Poisoning and Cardiovascular // M.A. Eman, Gordon A.F. Disease. J Toxicol. – 2011. – № 65. – P. 870–895.

333. Eman, M.A., Gordon A.F. Faingold C., Li Y., Evans M.S. Decreased GABA and increased glutamate receptor–mediated activity on inferior colliculus neurons in vitro are associated with susceptibility to ethanol withdrawal seizures. // M. A. Eman, A. F. Gordon, C. Faingold, Y. Li, M. S. Evans / Faingold, 11 Brain Res. – 2011. – Vol. 868. – № 2. – P. 287–295.

334. Fallypride, H. Slifstein M. Striatal and extrastriatal dopamine release measured with PET and II Synapse // H. Fallypride, M. Slifstein / 2010. – Vol. 64. – № 5. – P. 350–362.

335. Fang, M. Scutellarin promotes microglia–mediated astrogliosis coupled with improved behavioral function in cerebral ischemia // M. Fang, Y. Yuan, J. Lu, H. E. Li / Neurochem Int. – 2016. – № 97. – P. 154–171.

336. Farr, S.A. Antibody to beta–amyloid protein increases acetylcholine in the hippocampus of 12 month SAMP8 male mice // S. A. Farr, W. A. Banks, K. Uezu / Life Sci. – 2009. – № 20. – V. 73(5). – P. 555–562.

337. Frank, D.L. Biofeedback in rehabilitation // D. L. Frank, L. Khorshid., Kiffer J.F., Moravec C.S. J. Neuroeng Rehabil. – 2013. – № 10. – P. 60–72.

338. Fraser, C.M. Autoantibodies and monoclonal antibodies in the purification and molecular characterization ofneurotransmitter receptors // C. M. Fraser, R.

Greguski, B. Eddy, J. C. Venter / J. Cell Biochem. – 2013. – № 21(3). – P. 219–231

339. Fridovich, J. Superoxide Dismutase: Improved assays and an assay applicable to acrylamid gels // J. Fridovich / Anal. Biochem. – 1971. – Vol.44. – P. 276–278.

340. Fujimura , M. In situ different antioxidative systems contribute to the site–specific methylmercury neurotoxicity in mice // M. Fujimura, F. Usuki /Toxicology. – 2017. – №1. – P. 55–63.

341. Furieri, L. B. Endothelial dysfunction of rat coronary arteries after exposure to low concentrations of mercury is dependent on reactive oxygen species // B. F. Lorena, M. Galán, M. S. Avendaño, A. B. García-Redondo // J Pharmacol / – 2011 – № 162(8). – P. 1819–1831.

342. Garber, A. J. American Association of Clinical Endocrinologists' Comprehensive Diabetes Management Algorithm 2013 // A. J. Garber, S. L. P. Pena M. I. Hernandez-Coria / Consensus Statement. Endocrine Practice. – 2013. – № 19(2). – C. 1–48.

343. Germain, N. Embryonic stem cell neurogenesis and neural specification // N. Germain, E. Banda, L. J. Orabet Cell Biochem. – 2013. – Vol. Ill. – № 3. – P. 535–542.

344. Gómez–Pineda, V. G. Neurotrophin–3 restores synaptic plasticity in the striatum of a mouse model of Huntington's disease // V. G. Gómez–Pineda, F. M. Torres–Cruz, C. I. Vivar–Cortés, E. Hernández–Echeagaray / CNS Neurosci Ther. – 2018. – № 24(4). – P. 353–363.

345. Guria, G. Mathematical model of blood coagulation induced by activation sources // G. Guria, M. Herrero, K. A. Zlobina / Discr Cont Dyn Syst A. – 2009. – Vol. 25. – №1. – P. 175–194.

346. Gwathmey, K. G. Vasculitic neuropathies // K. G. Gwathmey, T. M. Burns., M.P. Collins / Lancet Neurol. – 2014. – № 13. – P. 67–82.

347. Hamano, T. Lack of prolonged cerebral blood flow change after transcranial magnetic stimulation // T. Hamano, R. Kaji, H. Fukuyama/

Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol. – 2013. – Vol 89 (4). – P.207–210.

348. Hao, Z. Repetitive transcranial magnetic stimulation for improving function after stroke // Z. Hao, D. Wang, Y. Zeng, M. Liu / Sao Paulo Med J. – 2013. – №5. – P. 159–171.

349. Hara, Y. Brain plasticity and rehabilitation in stroke patients // Y. Hara/ Journal of Nippon Medical School. – 2015. – Vol. 82. – № 1. – P. 4–13.

350. Hightower, J. M. Mercury levels in high–end consumers of fish // J. M. Hightower, D. Moore / Environ. Health Perspect. – 2013. – Vol.111. – P.604–608.

351. Hrenchuk, L. E. Dietary and waterborne mercury accumulation by yellow perch: a field experiment // L. E. Hrenchuk, P. J Blanchfield, M. J. Paterson / Environ. Sci. Technol. – 2012. – № 46. – P. 509–516.

352. Hsu, W.Y. Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on motor functions in patients with stroke: a meta–analysis // W.Y. Hsu, C. H. Cheng. K. K Liao, I. H. Lee / Stroke. – 2012. – № 43. – P.1849–1857.

353. Hsu, Y. Intermittent theta burst stimulation over ipsilesional primary motor cortex of subacute ischemic stroke patients: A pilot study // Y. Hsu, Y.-Z. Huang, Y.Y. Lin, C. W. Tang / Brain Stimulation. – 2013. – № 6(2). – P.166–174.

354. Huiyong, Y. Free radical lipid peroxidation: Mechanism and analysis// Y. Huiyong, Xr. Libin Chem.rev. – 2011. – № 111(10). – P.5944–5972.

355. Jackson, A. C. Chronic Neurological Disease Due to Methylmercury Poisoning // A.C. Jackson / Can J. Neurol Sci. – 2018. – № 45(6). – P. 620–623.

356. Jones, E. L. Analysis of neuronspecific enolase and S100B as biomarkers of cognitive decline following surgery in older people // E. L. Jones., N. Gauge, O. B. Nilsen / Dementia and Geriatric Cognitive Disoders. – 2012. – Vol. 34. – № 5–6. – P. 307–311.

357. Joshua, Z. R. Effects of Transcendental Meditation in Veterans of Operation Enduring Freedom and Operation Iraqi Freedom With Posttraumatic Stress Disorder: A Pilot Study. // J. Z. Rosenthal, S. Grosswald, R. Ross, N. Rosenthal / Military Medicine. – 2011. – Vol. 176. – № 17. – P 189–498.

358. Julian, R. K. An Assessment of an Automated EEG Biofeedback System for Attention Deficits in a Substance Use Disorders Residential Treatment Setting // R. K. Julian, L. Rapgay, D. Theodore, J. M. Schwartz / Psychol Addict Behav. – 2015. – № 29(1). – P. 17–25.

359. Kahn, M. A. Mice lacking NT–3, and its receptor TrkC, exhibit profound deficiencies in CNS glial cells // M. A. Kahn, S. Kumar, D. Liebl, R. Chang / Glia. – 2009. – № 26(2). – P.153–165.

360. Kalisinska, E. Brains of Native and Alien Mesocarnivores in Biomonitoring of Toxic Metals in Europe // E. Kalisinska, N. Lanocha–Arendarczyk, D. Kosik–Bogacka / PLoS One. – 2016. – № 11(8). – C. 159–195.

361. Kamelska–Sadowska, A. M. The Effect of an Innovative Biofeedback SKOL–AS® Treatment on the Body Posture and Trunk Rotation in Children with Idiopathic Scoliosis–Preliminary Study // A. M. Kamelska-Sadowska, H. Protasiewicz-Fałdowska, L. Zakrzewska, K. Zaborowska-Sapeta / Medicina (Kaunas). – 2019. – № 55(6). – P. 678–693.

362. Kamensky, O. L. A Case of Accidental Mercury Intoxication // O. L. Kamensky, D. Horto, D. P. Kingsley, C. C. Bridges / J. Emerg Med. – 2019. № 56(3). – P. 275–278.

363. Kane, N. Somatosensory evoked potentials aid prediction after hypoxic–ischaemic brain injury // N. Kane, A. Oware Pract. Neurol. – 2015. – №15(5). – C. 352–60.

364. Ke, B. Visualization of mercury(ii) accumulation in vivo using bioluminescence imaging with a highly selective probe // B. Ke, H. Chen., L. Ma, S. / Zingales Org. Biomol. Chem. – 2018. – Vol. 4. – № 16(14). – P. 2388–2392.

365. Kim, M.–K. Fate and transport of mercury in environmental media and human exposure // M.–K. Kim., D. Zoh K. / J. Prev. Med. Public Health. – 2012. – № 45. – P. 335–343.

366. Kormos, V. Role of neuropeptides in anxiety, stress, and depression: from animals to humans // V. Kormos, B. Gaszner/ Neuropeptides. – 2013. – Vol. 4. – № 6. –

P. 401–419.

367. Korzhova, J. High–frequency rtms and itbs for spasticity management in secondary–progressive multiple sclerosis // J. Korzhova, I. Bakulin, D. Sinitsyn, A. Poydasheva /European Journal of Neurology. – 2019. – № 26(4). – P. 680–684.

368. Labombarda, F. Neuroprotection by steroids after neurotrauma in organotypic spinal cord cultures: A key role for progesterone receptors and steroidal modulators of GABAA receptors // F. Labombarda, A. Moumen Ghoumari, P. Liere., A. F. de Nicola / Neuropharmacol. – 2013. – № 71. – P. 46–55.

369. Le, Q. Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on hand function recovery and excitability of the motor cortex after stroke: a meta–analysis // Q. Le, Y. Qu, Y. Tao, S. Zhu American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation.– 2014. – № 93. – P. 422–430.

370. Lefaucheur, J. Evidence–based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS // J. P. Lefaucheur, A. Aleman, C. Baeken, D. H. Benninger / Clinical Neurophysiology. – 2014. – № 125(11). – P. 2150–2206.

371. Li, S. T. Endothelial nitric oxide synthase protects neurons against ischemic injury through regulation of brain–derived neurotrophic factor expression // S. T. Li, C. Pan, C.-M. Hua, H. Lu / CNS Neurosci Ther. – 2014. – № 20. – P.154–164.

372. Londraville, R. L. On the molecular evolution of leptin, leptin receptor, and endospanin // R. L. Londraville, J. W. Prokop, R. J. Duff / Front Endocrinol (Lausanne). – 2017. – № 8. – P. 58–65.

373. Lopes, V. A. P. Borderline tuberculoid leprosy in childhood onset systemic lupus erythematosus patient // V. A. P. Lopes, D. M. R. Lourenco, A. Guariento / Lupus. – 2015. – № 24(13). – P. 1448–1451.

374. Lukic, A. Childhood–onset systemic lupus erythematosus in Croatia: demographic, clinical and laboratory features, and factors influencing time to diagnosis // A. Lukic., I. K. Lukic, I. Malcic / Clin Exp Rheumatol. – 2013. – № 1(5). – P. 803–812.

375. Lukyanova, L. D. Role of proinflammatory factors, nitric oxide, and some parameters of lipid metabolism in the development of immediate adaptation to hypoxia and HIF–1a accumulation // L. D. Lukyanova, G.V. Sukoyan, Y. I. Kirova Bull. Exp. Biol. Med. – 2013. – Vol. 154. – № 5. – P. 597–601.

376. Makhaeva, G. F. Further studies toward a mouse model for biochemical assessment of neuropathic potential of organophosphorus compounds // G. F. Makhaeva, E. V. Rudakova, N. D. Hein, O. G. Serebruakova / J. Appl. Toxicol.– 2014/ – № 34. – P. 445–452.

377. Malek, A. Chronic Mercury Intoxication Masquerading as Systemic Disease: A Case Report and Review of the Literature // A. Malek, K. Aouad, E. R. Khoury, M. Halabi–Tawil / Eur J Case Rep Intern Med. – 2017. – Vol. 24. – № 4(6). – P. 632–649.

378. Markus, H. Estimation of cerebrovascular reactivity using transcranial Doppler, including the use of breath–holding as vasodilatory stimulus // H. Markus, S. Harrison / Stroke. – 1992. – Vol. 23. – P. 668–673.

379. Marrens, J. Glial cells in adult neurogenesis // J. Marrens, W. Van Den Broeck, G. Kempermann / Glia. – 2012. – Vol. 60. – № 2. – P. 159–174.

380. Martin, A. M. The Diverse Metabolic Roles of Peripheral Serotonin // A. M. Martin, R. L. Young, L. Leong, G. B. Rogers / Endocrinology. – 2017. – Vol. 1. – № 158(5). – P. 1049–1063.

381. Mateo, M. C. Prieto Ingibitory effect of cysteine and methionine on free radicals induced by memory in red blood cells of patients undergoing haemodialisis // M. C. Mateo, M. C. Mateo, P. M. Aragon / Toxicol.in vitro. – 2014. – Vol. 8. – № 4. – P. 597– 600.

382. McAllister, T.B. Efficacy of Visual–Acoustic Biofeedback Intervention for Residual Rhotic Errors: A Single–Subject Randomization Study J Speech // T. B. McAllister / Lang Hear Res. – 2017. – № 60(5). – P. 1175–1193.

383. Mercury Toxicity and Treatment: A Review of the Literature. J Environ Public Health. 2012. – № 12.– C. 568–593.

384. Messina, G. Role of autonomic nervous system and orexinergic system on adipose tissue // G. Messina, A. Valenzano, F. Moscatelli / Front Physiol. – 2017. – № 8. – P. 137–142.

385. Meyer, T. Differential distribution of serotonin and tryptophan hydroxylase in the human gastrointestinal tract // T. Meyer, U. Brinck / Neuroscience. – Digestion. – 2009. – № 60(1). – P. 63–68.

386. Meyer–Baron, M. Neurobehavioural test results and exposure to inorganic mercury: in search of dose–response relations // M. Meyer–Baron, M. Schaeper., C. van Thriel / Arch. Toxicol. – 2010. – № 78(4). – P. 207–211.

387. Moldovan, M. Peptide mimetic of the S100A4 protein modulates peripheral nerve regeneration and attenuates the progression of neuropathy in myelin protein P0 null mice // M. Moldovan / Mol. Med. – 2013. – № 30 (19). – P. 43–53.

388. Moravec, C. S. Biofeedback therapy in cardiovascular disease: Rationale and research overview // C. S. Moravec / Cleveland clinic journal of medicine. – 2010. – № 75. C. 35–38.

389. Nakajima, K. Neurotrophin secretion from cultured microglia // K. Nakajima, S. Honda, Y. Tohyama, Y.Imai / J. Neurosci Res. – 2010. – Vol. 15. – № 65(4). – P. 322–331.

390. Negre–Salvayre A. Pathological aspects of lipid peroxidation // A. Negre–Salvayre, N. Aude, J. Ayala / Free rad. Res.– 2010.–Vol.48.– №10.–P. 2747–2753.

391. Nisse, P. Administration ac–cidentelle intrathfcale de vindйsine // P. Nisse., J. Charpantier, F. Dubois / Communications du 45–me Congras National de la Socrnffi de Toxicologie Clinique «ActualM en Toxicologied'urgences, professionnelle et environnementale». – Bordeaux. – 2009. – № 25. – P.21–24.

392. Norman, E. Transcendence: Healing and Transformation Through // E. Norman, M. D. Rosenthal / Transcendental Meditation. Tarcher. – 2011. – 320 c.

393. Oberheim, N.A. Heterogeneity of astrocytic form and function // N. A. Oberheim, S. A. Goldman, M. Nedergaard / Methods Mol. Biol. – 2012. – Vol. 814. – P. 23–45.

394. Odewabi, A. O. Levels of heavy and essential trace metals and their correlation with antioxidant and health status in individuals occupationally exposed to municipal solid wastes // A. O. Odewabi, M. Ekor / Toxicol Ind Health. – 2017. – № 33(5). – P. 431–442.

395. Orr, S. E. Potential mechanisms of cellular injury following exposure to a physiologically relevant species of inorganic mercury // S .E. Orr, N. C. Barns, L. Dgoshy, R. D. McCallip / Toxicol Lett. – 2019. – № 304. – P. 13–20.

396. Ozer, M. K. Effects of misoprostol on cisplatin–induced renal damage in rats // M. K. Ozer, H. Asci, M. Oncu / Food Chem. Toxicol. – 2011. –Vol. 49. – № 7. – P. 1556–1559.

397. Pacyna, E.G. Global anthropogenic mercury– emission inventory for 2000 // E. G. Pacyna, J. M. Pacyna, F. Steenhuisen / Atmos. Environ. – 2006. – № 40. – P. 4048–4063.

398. Pamphlett, R. Age–related accumulation of toxic metals in the human locus ceruleus // R. Pamphlett, D. P. Bishop, J. S. Kum, P. A. Doble / PLoS One. – 2018. – Vol.19. – № 13(9). – P. 203–218

399. Pareek, S. Neurons promote the translocation of peripheral myelin protein 22 into myelin // S. Pareek, L. Notterpek, G. J. Snipes, R. Naef / J. Neurosci. – 2011. – №15(20). – P. 7754– 7762.

400. Park, J. The effect of 5Hz high–frequency rTMS over contralesional pharyngeal motor cortex in post–stroke oropharyngeal dysphagia: a randomized controlled study // J. Park, J. Oh, J. Lee, J. Yeo / Neurogastroenterol. – 2012. – № 25(4). – P. 324–250.

401. Pasos, A. Serotonin receptors in the human brain – III. Autoradiographic mapping of serotonin–1 receptors // A. Pasos, A. Probst., J. M. Palasios, Brain Res. – 2016. – Vol. 15. – № 1645. – P. 46–49.

402. Paul, J. NT–3 regulates BDNF–induced modulation of synaptic transmission in cultured hippocampal neurons // J. Paul., K. Gottmann., V. Lessmann / Neuroreport. – 2010. – Vol. 28. – № 12(12). – P. 2635–2639.

403. Petruska, J. C. Intramuscular AAV delivery of NT–3 alters synaptic transmission to motoneurons in adult rats // J. C. Petruska, B. Kitay, V.S. Boyce, B.K. Kaspar / Eur. J. Neurosci. – 2010. – № 32(6). – P. 997–1005.

404. Pinter, A. Cardiac dysautonomia in depression – heart rate variability biofeedback as a potential add–on therapy // A. Pinter, S. Szatmari, T. Horvath, A. I. Penzlin / Neuropsychiatr Dis Treat. – 2019. – № 17(15). – P. 1287–1310.

405. Pipa, L.V. Neuron specific enolase as a possible indicator of neuron damage in children with acute meningitis // L.V. Pipa, P. B. Свістільнік, Г. С. Московко, Ю. М. Лисиця / Запорізький медичний журнал. – 2018. – Т. 20. – № 3(108). – P. 354–358.

406. Qiuying, L. Mercury poisoning through intravenous administration: Two case reports with literature review // L. Qiuying., L. Zilong, Ch. Xiaorui / Medicine (Baltimore). – 2017. – № 96(46). – P. 8643–8654.

407. Ramesh, A. Post–resuscitation management of asphyxiated neonates // A. Ramesh, J. Ashish, D. Ashok, K.Vinod / AIIMS–NICU protocols. – 2011. – № 3. – P. 213–219.

408. Rao, S.–S. C. Home Biofeedback for the Treatment of Dyssynergic Defecation: Does It Improve Quality of Life and Is It Cost–Effective? // S.–S. C. Rao, J. T. Go., J. Valestin, J. Schneider / Am J Gastroenterol. – 2019. – № 114(6). – P. 938–944.

409. Rauchova, H. Hypoxia–induced lipid peroxidation in the brain during postnatal ontogenesis // H. Rauchova, M. Vokurkova, J. Koudelova / Physiol. Rev. – 2012. – Vol. 61. – P. 89–101.

410. Raxinos, G. The rat brain in stereotaxic coordinate / G. Raxinos, C. Watson – Sydney, 1982. – 480 p.

411. Rodionova, N. N. Study of myelin structure changes during the nerve fibers demyelination // N. N. Rodionova, E. S. Allakhverdiev, G.V. Maksimov/ PLoS One. – 2017. – Vol. 21. – № 12(9). – P. 185–192.

412. Rose, N. R. Prevention of autoimmune diseases: From dream to reality //

N. R. Rose/ Immunophysiology. Autoimmunity in Health and Disease. Contribution to Predictive and Preventive Medicine / eds. A. B. Poletaev, S.V. Skurydin. M.: PCP Preventive Medicine Publ. – 2012. – № 83(56) – P. 185–193.

413. Rusalov, V. Functional systems theory and the activity–specific approach in psychological taxonomies // V. Rusalov / Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci. – 2018. – № 373. – P. 1744– 1750.

414. Rust, M. B. Neurogenic Mechanisms Contribute to Hypertension in Mice with Disruption of the K–CL Cotransporter KCC // M. B. Rust, J. Faulhaber/ Circulation Research. – Hamburg, 2006. – P.1–12.

415. Saby, J.N. Beyond the N1: A review of late somatosensory evoked responses in human infants // J. N. Saby., A. N. Meltzoff, P. J. Marshall / Int. J. Psychophysiol. –2016. – № 110. – C. 146–152.

416. Sahiner, U. M. Oxidative stress and antioxidant defense// U. M. Sahiner, S. Cansin / World allergy organ journal. – 2012.–Vol. 5 (1). – P. 9–19.

417. Sakamoto, M. Stable and episodic/bolus patterns of methylmercury exposure on mercury accumulation and histopathologic alterations in the nervous system // M. Sakamoto, A. Kakita, J. Domingo, H, Yamazaki / Environ. Res. – 2017. – Vol.152. – P. 446–453.

418. Sakamoto, M. Health Impacts and Biomarkers of Prenatal Exposure to Methylmercury: Lessons from Minamata // M. Sakamoto, K. Izumo, Ph. T.Phan, L. Duc-Vu / Japan. Toxics. 2018 – № 6(3). P. 45–68.

419. Sander, D. Effect of hemisphere selective repetive magnetic brain stimulation on middle cerebral artery blood flow velocity // D. Sander, B. U. Meyer, S. Roricht / EEG Clin. Neurophysiol. – 2015. – Vol. 97. – P.43–48.

420. Sato, Y. Incidence of asymptomatic coronary thrombosis and plaque disruption: comparison of non–cardiac and cardiac deaths among autopsy cases // Y. Sato, K. Hatakeyama, K. Marutsuka, Y.Asada / Thromb Res. – 2009. – Vol. 124. – №1. – P. 19–23.

421. Sedlak, J. Estimation of total, protein–bound, and nonprotein sulfhydryl

groups in tissue with Ellman’s reagent // J. Sedlak / Analyt. Biochem. – 1968. – Vol.25. – P.192–205.

422. Shaw, C. M. Variability of neuropathologic lesions in experimental methylmercurial encephalopathy in primates // C.M. Shaw, N. K. Mottet, R. L. Body / Am J. Pathol. – 2005. – № 80(3). – P. 451–469.

423. Sheehan, M. C. Global methylmercury exposure from seafood consumption and risk of developmental neurotoxicity: a systematic review // M.C. Sheehan / Bull. World Health Organ. – 2014. – № 92. – P. 254–269.

424. Skitek, M. N–methyl–D–aspartate–Receptor Antibodies, S100B Protein, and Neuron–Specific Enolase Before and After Cardiac Surgery: Association with Ischemic Brain Injury and Erythropoetin Prophylaxis // M. Skitek, A. Jerin / LabMedicine. – 2013. – № 44(1). – C. 467–489.

425. Spickett, C. M. Advances in methods for the determination ofbiologically relevant lipid peroxidation products // C. M Spickett, I. Wiswedel, W. Siems, K. Zarkovic / Free Radic Res. – 2010. – Vol. 44. – P. 1172–1202.

426. Steckling, N. Global Burden of Disease of Mercury // N. Steckling, S. Bose-O'Reilly, P. Pinheiro / Ann Glob Health. – 2017. – № 83(2). – P.234–243.

427. Sugiura, T. Analytical evaluation of plasma serotonin and sphingosine 1–phosphate and their clinical assessment in early atherosclerosis // T. Sugiura, Y. Dohi, S. Yamashita / Coron. Artery Dis. – 2012. – Vol. 23. – №. 4. – P. 234–238.

428. Takahashi, T. Vascular Dysfunction Induced by Mercury Exposure // T. Takahashi, T. Shimohata / Int J Mol Sci. – 2019. – Vol. 16. – № 20(10). – P. 658–662.

429. Talelli, P. Theta Burst Stimulation in the Rehabilitation of the Upper Limb: A Semirandomized, Placebo–Controlled Trial in Chronic Stroke Patients // P. Talelli, A. Wallace, M. Dileone, D. Hoad Neurorehabilitation and Neural Repair. – 2012. – № 26(8). – P. 976–987.

430. Taylor, W.D. The Vascular Depression Hypothesis: Mechanisms Linking Vascular Disease with Depression // W. D. Taylor, H. J. Aizenstein, G. S. Alexopoulos / Mol. Psychiatry. – 2013. – Vol. 18. – № 9. – P. 963–974.

431. Tekin A. Attenuated Heart Rate Recovery in Mercury–Exposed Individuals // A. Tekin / Med Princ Pract. – 2017. – № 26(1). – P. 94–95.

432. Terenina, N. B. Serotonin and neuropeptide FMRFamide in the nervous system of Opisthoglyphous ranae (Trematoda: Plagiorchiidae). an immunocytochemical study // N. B. Terenina, N. D. Kreshchenko, N.V. Chilyuta, F. F. Zaripova Zh. Evol. Biokhim Fiziol. – 2015. – № 51(2). – P. 127–132.

433. TLVs and BEIs. Based on the Documentations for Threshold Limit Values for Chemical Substances and Physical Agents Biological Exposure Indices. ACGIH. WORLDWIDE; 2014 – 350.

434. Tovmasyan, A. Simple biological systems for assessing the activity of superoxide dismutase mimics // A. Tovmasyan, J. S. Reboucas, L. Benov / Antioxid Redox Signal. – 2014 – Vol. 20. – № 20(15). – P. 2416–1236.

435. Travis, M. Assessment of cardiovascular function and microvascular permeability in a conscious rat model of alcohol intoxication combined with hemorrhagic shock and resuscitation // M. Travis, J. J. Doggett, N. G. Tur, S. Y. Alves / Methods Mol Biol. – 2018. – № 1717. – P. 61–68.

436. Uchiyama, M. Determination of malonaldehyde precursor in tissues by thiobarbituric acid test // M. Uchiyama / Anal. Biochem. – 1978. – Vol. 86. –№. 13. – P. 271–278.

437. Uhart, M. Stress, alcohol and drug interaction: an update of human research I. // M. Uhart, G. Wand / 1 Addict. Biol. –2009. – Vol. 14. – № l .– P. 43–64.

438. Unsal, V. Natural Phytotherapeutic Antioxidants in the Treatment of Mercury Intoxication–A Review // Unsal V. Adv Pharm Bull. – 2018. – № 8(3). – P. 365–376.

439. Van der Goes, A. Reactive oxygen species are required for the phagocytosis of myelin by macrophages // A. Van der Goes, J. Brouwer, K. Hoekstra / J. Neuroimmunol.– 1998. – Vol .92. – №1–2.– P.67–75.

440. Van Stan, J. H. Biofeedback in medicine: who, when, why and how? // J. H. Van Stan, D. D. Mehta, D. Sternad, R. Petit / Ment Health Fam Med. – 2010. – №

7(2). – P. 85–91.

441. Vashchenko, G. Multi–copper oxidases and human iron metabolism // G. Vashchenko, T. A. MacGillivary / Nutrients. – 2013. – Vol. 5. – P. 2289–2313.

442. Vassallo, D.V. Toxic effects of mercury, lead and gadolinium on vascular reactivity // D.V. Vassallo, M. R. Simões, L. B Furieri, M. Fioresi / Med Biol Res. – 201. – № 44(9). – P. 939–946.

443. White, R. P. Effect of inhibition of nitric oxide synthase on dynamic cerebral autoregulation in humans // R. P. White, P. Vallance, H. S. Markus // Clin. Sci. – 2014. – Vol. 99. – P. 555–560.

444. Wiley, R.G. Targeting toxins to neural antigens and receptors // R. G. Wiley / Semin Cancer Biol. – 2016. – № 7(2). – P. 71–77.

445. Yangho, K. Toxic Encephalopath // K. Yangho, W. K. Jae / Saf Health Work. – 2012 – № 3(4). – P. 243–256.

446. Yilmaz, F.M. Serum biochemical markers of central nerve system damage in children with acute elementalmercury intoxicatıon // F.M. Yilmaz / Clin Toxicol (Phila). – 2014. – № 52(1). – P. 32–38.

447. Yokobori, S. Biomarkers for the clinical differential diagnosis in traumatic brain injury – a systematic review // S. Yokobori, K. Hosein, S. Burks, I. Sharma / CNS Neuroscince&Therapeutics. – 2013. – V19. – № 8. – P. 556–565.

448. Young, G.Y. Application of Discriminant Analysis and Cross–Validation on Proteomics Data // G.Y. Young, K. Julia, P.–G. David, Q. Guillermo / Statistical Analysis in Proteomics. 2017. – 313p.

ПРИЛОЖЕНИЯ

Акты внедрения научной продукции

«УТВЕРЖДАЮ»
Директор АФ ВСНЦ ЭЧ СО РАМН - НИИ медицины труда и экологии человека
член-корр. РАМН
доктор мед. наук, профессор
_____ В.С.Рукавишников
«__» апреля 2010 г.

«УТВЕРЖДАЮ»
Главный врач МСЧ
ОАО «Саянскхимпласт»
_____ О. С.Резникова
«__» апреля 2010 г.

А к т
об использовании (внедрении) результатов НИР

«Изучение закономерностей формирования нарушений церебрального гомеостаза в отдалённом периоде профессиональных нейроинтоксикаций у работающих»
(название НИР)

Результаты работы: Методические рекомендации «Методы диагностики при периодических медицинских осмотрах трудящихся. Токсические поражения нервной системы» / Авторы: д.м.н. В.Г.Колесов, д.м.н. О.Л.Лахман, к.м.н. Е.В.Катаманова, к.м.н. Т.Н. Константинова, к.б.н. Д.В. Русанова, О.И. Шевченко, П.Н. Дружинина, О.К. Андреева, Г.Г. Бичева, к.м.н. И.В.Колычева
(название разработки, авторы)

использованы (внедрены) в диагностический процесс МСЧ ОАО «Саянскхимпласт»

В результате использования (внедрения) разработки получен научно-технический, социальный или экономический эффект:

повышение качества диагностики токсических поражений нервной системы при периодических медицинских осмотрах трудящихся

Представитель медицинского учреждения, внедряющего разработку, заместитель главного врача по лечебной работе
_____ В.А.Северова
«01» апреля 2010 г.

Представитель АФ ВСНЦ ЭЧ СО РАМН - НИИ медицины труда и экологии человека
главный врач, д.м.н., профессор
_____ О.Л.Лахман
«08» апреля 2010 г.

«УТВЕРЖДАЮ»
Директор АФ ВСНЦЭЧ СО РАМН – НИИ медицины труда и экологии человека, член-корр. РАМН, доктор медицинских наук, профессор
_____В.С.Рукавишников
«___» _____2011 г.

«УТВЕРЖДАЮ»
Генеральный директор Национального центра гигиены труда и профессиональных заболеваний Министерства социальной защиты и труда Монголии
_____Лхагдорж Атармаа
«___» _____2011 г.

Акт
об использовании (внедрении) результатов НИР

«Изучение механизмов формирования поражений нервной системы при воздействии производственных нейротоксикантов разной химической природы».

(название НИР)

Результаты работы: Учебное пособие «Клиника, диагностика нарушений в отдаленном периоде профессиональных нейроинтоксикаций» / Авторы: д.м.н., профессор О.Л.Лахман, к.м.н. Е.В. Катаманова, к.б.н. Д.В.Русанова, к.м.н. Т.Н. Константинова, к.б.н. О.И. Шевченко, к.м.н. Н.В. Картапольцева, В.А. Мещерягин, к.м.н. И.В. Кудаева, к.м.н. Л.А. Бударина, к.б.н. Л.Б.Маснавиева, к.м.н. О.К. Андреева, Н.Г. Судакова

(название разработки, авторы)

использованы (внедрены) в лечебно-диагностический процесс Национального центра гигиены труда и профессиональных заболеваний Министерства социальной защиты и труда Монголии

В результате использования (внедрения) разработки получен научно-технический, социальный или экономический эффект:

повышение качества диагностики нарушений в отдаленном периоде профессиональных нейроинтоксикаций

Представитель Национального центра гигиены труда и профессиональных заболеваний Министерства социальной защиты и труда Монголии
_____Баасан Одгэрэл
«_5_» _____2011 г.

Представитель АФ ВСНЦЭЧ СО РАМН – НИИ медицины труда и экологии человека главный врач клиники, д.м.н., профессор
_____О.Л. Лахман
«_05_» _____2011г.

«УТВЕРЖДАЮ»
Директор АФ ВСНЦЭЧ СО РАМН – НИИ медицины труда и экологии человека, член-корр. РАМН, доктор мед. наук, профессор
_____В.С.Рукавишников
«_____»_____2011 г.

«УТВЕРЖДАЮ»
Генеральный директор Национального центра гигиены труда и профессиональных заболеваний Министерства социальной защиты и труда Монголии
_____Дашдорж Атармаа
«_____»_____2011 г.

А к т
об использовании (внедрении) результатов НИР

Результаты работы: Стандарты оказания медицинской помощи при профессиональной хронической ртутной интоксикации
(название разработки, авторы)

использованы (внедрены) в лечебно-диагностический процесс Национального центра гигиены труда и профессиональных заболеваний Министерства социальной защиты и труда Монголии

В результате использования (внедрения) разработки получен научно-технический, социальный или экономический эффект:

повышение качества диагностики и лечения профессиональной хронической ртутной интоксикации

Представитель Национального центра гигиены труда и профессиональных заболеваний Министерства социальной защиты и труда Монголии
_____Баасан Одгэрэл
«_____»_____2011 г.

Представитель АФ ВСНЦЭЧ СО РАМН – НИИ медицины труда и экологии человека главный врач клиники, д.м.н., профессор
_____О.Л. Лахман
«____»_____2011г.

«УТВЕРЖДАЮ»
Директор АФ ВСНЦЭЧ СО РАМН – НИИ медицины труда и экологии человека, член-корр. РАМН, доктор мед. наук, профессор
_____В.С.Рукавишников
«05» октября 2011 г.

«УТВЕРЖДАЮ»
Генеральный директор Национального центра гигиены труда и профессиональных заболеваний Министерства социальной защиты и труда Монголии
_____Дашдорж Атармаа
«05» сентября 2011 г.

УХЕ0071

А к т
об использовании (внедрении) результатов НИР

«Изучение механизмов формирования поражений нервной системы при воздействии производственных нейротоксикантов разной химической природы».
(название НИР)

Результаты работы: Пособие для врачей «Диагностика поражений периферических нервов от воздействия металлической ртути» / Авторы: к.б.н. Д.В.Русанова, д.м.н., профессор О.Л.Лахман, д.м.н. Н.В. Ефимова, Ильина В.В.
(название разработки, авторы)

использованы (внедрены) в лечебно-диагностический процесс Национального центра гигиены труда и профессиональных заболеваний Министерства социальной защиты и труда Монголии

В результате использования (внедрения) разработки получен научно-технический, социальный или экономический эффект:

повышение качества диагностики поражений периферических нервов от воздействия металлической ртути

Представитель Национального центра гигиены труда и профессиональных заболеваний Министерства социальной защиты и труда Монголии
_____Баасан Одгэрэл
«05» октября 2011 г.

Представитель АФ ВСНЦЭЧ СО РАМН – НИИ медицины труда и экологии человека главный врач клиники, д.м.н., профессор
_____О.Л. Лахман
«05» октября 2011г.

УТВЕРЖДАЮ
Директор Ангарского филиала
ФГБУ «ВСНЦ ЭЧ» СО РАМН
член-корр. РАМН
В.С.Рукавишников
«28» апреля 2012г.

А К Т
об использовании (внедрении) результатов НИР

«Диагностические критерии поражения нервной системы при основных формах профессиональных нейроинтоксикаций»
наименование медицинской технологии

Результаты работы: материалы по методическим рекомендациям «Диагностические критерии поражения нервной системы при основных формах профессиональных нейроинтоксикаций», авторы: О.Л. Лахман, Е.В. Катаманова, О.И. Шевченко, Д.В. Русанова
наименование темы НИР разработки, авторы

использованы в клинике ангарского филиала ФГБУ «ВСНЦ ЭЧ» СО РАМН
проведено 410 диагностических тестов
количество пролеченных больных, проведенных анализов, диагностических тестов и т.п.

В результате использования разработки получен научно-технический, социальный или экономический эффект: повышение качества диагностики профессиональных нейроинтоксикаций

Ответственный
за внедрение
(от подразделения разработчика)
д.м.н. Катаманова Е.В.
«28» апреля 2015 г.

Главный врач клиники Ангарского
филиала ФГБУ «ВСНЦ ЭЧ» СО РАМН
проф. Лахман О.Л.
«28» апреля 2015 г..

«УТВЕРЖДАЮ»
Директор ФГБУ «ВСНЦ ЭЧ» СО РАМН, член-корр. РАМН, доктор мед. наук, профессор
_____В.С.Рукавишников
«_____»_____2013 г.

«УТВЕРЖДАЮ»
Главный врач МСЧ ОАО «Саянскхимпласт»
_____ Резникова О.С.
«_____»_____2013 г.

А К Т
об использовании (внедрении) результатов НИР

«Диагностика поражения нервной системы при профессиональных нейроинтоксикациях»
наименование медицинской технологии

Результаты работы: материалы по методическим рекомендациям «Диагностические критерии поражения нервной системы при основных формах профессиональных нейроинтоксикаций», авторы: О.Л. Лахман, Е.В. Катаманова, О.И. Шевченко, Д.В. Русанова
наименование темы НИР разработки, авторы

использованы в МСЧ ОАО «Саянскхимпласт»
проведено 72 диагностических теста
количество пролеченных больных, проведенных анализов, диагностических тестов и т.п.
В результате использования разработки получен научно-технический, социальный или экономический эффект: повышение качества диагностики профессиональных нейроинтоксикаций

Представитель, ответственный за внедрение – врач гигиены труда МСЧ ОАО «Саянскхимпласт»
_____Широких В.А.
«_____»_____2013 г.

Представитель ФГБУ « ВСНЦ ЭЧ» СО РАМН
главный врач клиники, д.м.н., профессор
_____О.Л. Лахман
«____»_____2013г.

«УТВЕРЖДАЮ»
Директор ФГБУ «ВСНЦ ЭЧ» СО РАМН, член-корр. РАМН, доктор мед. наук, профессор
_____В.С.Рукавишников
«____»_____2013 г.

«УТВЕРЖДАЮ»
Главный врач Бурятского филиала ФГБУ «ВСНЦ ЭЧ» СО РАМН
_____ Вершинина Т.Л.
«____»_____2013 г.

А К Т
об использовании (внедрении) результатов НИР

«Диагностика поражения нервной системы при профессиональных нейроинтоксикациях»
наименование медицинской технологии

Результаты работы: материалы по методическим рекомендациям «Диагностические критерии поражения нервной системы при основных формах профессиональных нейроинтоксикаций», авторы: О.Л. Лахман, Е.В. Катаманова, О.И. Шевченко, Д.В. Русанова
наименование темы НИР разработки, авторы

использованы в клинике Бурятского филиала ФГБУ «ВСНЦ ЭЧ» СО РАМН
проведено 22 диагностических тестов
количество пролеченных больных, проведенных анализов, диагностических тестов и т.п.

В результате использования разработки получен научно-технический, социальный или экономический эффект: повышение качества диагностики профессиональных нейроинтоксикаций

Представитель, ответственный за внедрение – врач-профпатолог Бурятского филиала ФГБУ «ВСНЦ ЭЧ» СО РАМН
_____Потылицына С.А.
«____»_____2013 г.

Представитель ФГБУ « ВСНЦ ЭЧ» СО РАМН
главный врач клиники, д.м.н., профессор
_____О.Л. Лахман
«____»_____2013г.

«УТВЕРЖДАЮ»
Директор
ФГБНУ ВСИМЭИ
д.м.н., профессор
О.Л.Лахман
«24» мая 2021 г.

«УТВЕРЖДАЮ»
Директор ИГМАПО - филиал
ФГБОУ ДПО РМАНПО
Минздрава России, д.м.н., профессор
В.В.Шпрах
«____» _____ 2021 г.

А К Т
об использовании (внедрении) результатов НИР

«Нейрофизиологические исследования в клинике профессиональных заболеваний: монография»
наименование разработки

Результаты работы:
Материалы монографии «Нейрофизиологические исследования в клинике профессиональных заболеваний», авторы: Лахман О.Л., Русанова Д.В., Катаманова Е.В., Соседова Л.М., Якимова Н.Л., Капустина Е.А., Сливницына Н.В., Нурбаева Д.Ж
наименование темы НИР, разработки, авторы

использованы в учебном процессе Иркутской государственной медицинской академии последипломного образования – филиала ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Проведено обучение 40 врачей.

В результате использования разработки получен научно-технический, социальный или экономический эффект: повышение качества диагностики профессиональных заболевания от воздействия химических и физических факторов на производстве.

Представитель, ответственный
за внедрение
к.м.н., доцент
кафедры профпатологии и гигиены
Бейгель Е.А
«24» мая 2021 г.

Представитель ФГБНУ ВСИМЭИ,
ответственный за внедрение
Главный врач, д.м.н.
Катаманова Е.В.
«24» мая 2021 г.

«УТВЕРЖДАЮ»
Директор
ФГБНУ ВСИМЭИ
к.м.н., профессор
_____О.Л.Лахман
«_24_» ____мая____ 2021 г.

«УТВЕРЖДАЮ»
Директор ИГМАПО - филиал
ФГБОУ ДПО РМАНПО
Минздрава России, д.м.н., профессор
_____В.В.Шпрах
«___» _____2021 г.

А К Т
об использовании (внедрении) результатов НИР

Учебное пособие «Применение электронейромиографии в клинике профессиональных заболеваний»
наименование разработки

Результаты работы:
Материалы учебного пособия «Применение электронейромиографии в клинике профессиональных заболеваний», авторов: Русанова Д.В., Катаманова Е.В.,Лахман О.Л.
наименование темы НИР, разработки, авторы

использованы в учебном процессе Иркутской государственной медицинской академии последипломного образования – филиала ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Проведено обучение 35 врачей.

В результате использования разработки получен научно-технический, социальный или экономический эффект: повышение качества диагностики профессиональных полиневропатий от воздействия вредных производственных факторов.

Представитель, ответственный
за внедрение
к.м.н., доцент
кафедры профпатологии и гигиены
_____Бейгель Е.А
«_24_» ____мая____ 2021 г.

Представитель ФГБНУ ВСИМЭИ,
ответственный за внедрение
Главный врач клиники, д.м.н.
_____Катаманова Е.В.
«_24_» ____мая____ 2021 г.

«УТВЕРЖДАЮ»
Директор ФГБНУ ВСИМЭИ
д.м.н., профессор
_____ О.Л.Лахман
«24» мая 2021 г.

А К Т
об использовании (внедрении) результатов НИР

«Нейрофизиологические исследования в клинике профессиональных заболеваний: монография»
наименование разработки

Результаты работы:
Материалы монографии «Нейрофизиологические исследования в клинике профессиональных заболеваний», авторы: Лахман О.Л., Русанова Д.В., Катаманова Е.В., Соседова Л.М., Якимова Н.Л., Капустина Е.А., Сливницына Н.В., Нурбаева Д.Ж
наименование темы НИР, разработки, авторы

использованы в клинике ФГБНУ «Восточно-Сибирский институт медико-экологических исследований». Проведено более 1500 тестов.

В результате использования разработки получен научно-технический, социальный или экономический эффект: повышение качества диагностики поражений центральной и периферической нервной системы, развившихся при воздействии вредных производственных факторов.

Представитель ФГБНУ ВСИМЭИ,
ответственный за внедрение
Главный врач клиники, д.м.н.

_____ Катаманова Е.В.
«24» мая 2021 г.

«УТВЕРЖДАЮ»
Директор ФГБНУ ВСИМЭИ
д.м.н., профессор
О.Л.Лахман
«24» мая 2021 г.

А К Т
об использовании (внедрении) результатов НИР

Учебного пособия «Применение электронейромиографии в клинике профессиональных заболеваний»
наименование разработки

Результаты работы:
Материалы учебного пособия «Применение электронейромиографии в клинике профессиональных заболеваний», авторов: Русанова Д.В., Катаманова Е.В.,Лахман О.Л.
наименование темы НИР, разработки, авторы

использованы в клинике ФГБНУ Восточно-Сибирского института медико-экологических исследований. Проведено более 800 тестов.

В результате использования разработки получен научно-технический, социальный или экономический эффект: повышение качества диагностики профессиональных полиневропатий от воздействия вредных производственных факторов.

Представитель ФГБНУ ВСИМЭИ,
ответственный за внедрение,
Главный врач клиники, д.м.н.

_____ Катаманова Е.В.

«24» мая 2021 г.