

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА
доктора медицинских наук, профессора Шилова
Виктора Васильевича на диссертационную работу Русановой
Дины Владимировны «Механизмы и закономерности
формирования поражений проводящих путей центральной и
периферической нервной системы при воздействии металлической
ртути (клинико-экспериментальные исследования)», представленную на
соискание учёной степени доктора биологических наук по
специальности 3.2.4 – медицина труда

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. Изучение механизмов ответных реакций организма на вредные факторы окружающей среды лежит в основе разработки патогенетически обоснованных методов профилактики и лечения различных заболеваний, в особенности, профессиональной этиологии. Остается актуальным изучение формирования изменений в периферической нервной системе в зависимости от длительности контакта с токсикантом при непосредственной работе в условиях воздействия токсического вещества и в отдаленном постконтактном периоде.

Актуальным является применение нефармакологических методов лечения, в том числе, в профпатологической практике, к которым относятся методы биологической обратной связи (БОС) и транскраниальной магнитной стимуляции (ТКМС).

Таким образом, недостаточная изученность патофизиологических механизмов, лежащих в основе нарушений в центральной и периферической нервной системе при поражениях ртутью профессионального генеза, определяет необходимость исследований по данной проблеме. В этой связи представленная диссертация Русановой Д.В. характеризуется актуальностью,

научной новизной и несомненной теоретической и практической значимостью.

Научная новизна исследования заключалась в комплексной оценке функционального состояния центральных и периферических проводящих структур при воздействии паров металлической ртути; в выявлении наиболее информативных показателей, полученных при регистрации соматосенсорных вызванных потенциалов (ССВП) и при проведении электронейромиографического исследования; в определении однонаправленного характера изменений при воздействии ртути, полученных у обследованных лиц, подвергавшихся воздействию паров ртути, и морфологических нарушений в головном мозге у белых крыс в эксперименте. Установлены основные звенья патогенеза при формировании демиелинизирующих нарушений в проводящих структурах у лиц, контактировавших с ртутью на производстве: 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, церулоплазмينا, восстановленного глутатиона. 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.

Степень обоснованности и достоверность научных положений и выводов. Диссертационная работа выполнена на современном методическом уровне, с использованием комплекса методов, полностью соответствующих поставленным в исследовании цели и задачам. 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.

Сделанные автором выводы и рекомендации обоснованы, полностью соответствуют поставленным в диссертационном исследовании задачам, что подтверждается большим объемом многолетних 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.

Русановой Д.В. с высокой степенью достоверности доказан вклад основных звеньев патогенеза в формирование демиелинизирующих нарушений в проводящих структурах у лиц, контактировавших с ртутью на производстве. Апробированы с доказательством целесообразности применения в клинике профзаболеваний два немедикаментозных метода лечения.

Высокая степень статистической значимости выявленных автором взаимосвязей и различий подтверждает достоверность полученных результатов. Практические рекомендации соответствуют теме научного исследования, поставленным цели и задачам.

Автор диссертационного исследования самостоятельно разрабатывала программу и дизайн исследования, проводила электронейромиографическое исследование, регистрацию соматосенсорных вызванных потенциалов, терапию транскраниальной магнитной стимуляцией, участвовала в определении эффективности немедикаментозных методов лечения. Русанова Д.В. выполняла обработку, анализ и обобщение полученных результатов,

формулирование выводов и разработанных на их основе практических рекомендаций. Положения, выносимые на защиту, выводы, заключение и рекомендации полностью соответствуют цели и задачам исследования, обоснованы и отражают полученные научные результаты.

Значимость для науки и практики результатов диссертации. Выполненное исследование имеет высокую научную и практическую значимость. 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 нейротоксикаций, 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.

Основные положения и результаты диссертационной работы прошли достаточную апробацию на федеральном и межрегиональном уровнях, доложены на международных конгрессах и конференциях, таких как: 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, 2021 гг.; Всероссийской конференции с международным участием, посвященной 60-летию образования Восточно-Сибирского института медико-экологических исследований «Современные проблемы экологии и здоровье населения», 2021 год.

Результаты исследования Русановой Д.В. легли в основу информационно-методических документов федерального и регионального уровня, 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.

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

Имеются патенты 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; медицинская технология «Метод терапии транскраниальной магнитной стимуляцией пациентов с профессиональными токсическими поражениями нервной системы», 2015 год.

У Русановой Д.В. имеется 11 актов внедрения научной продукции.

Оценка содержания диссертации. Диссертационная работа построена по традиционному плану, изложена на 260 страницах, включая 53 таблицы, 9 рисунков. Список литературы содержит 448 источников, из них 267 – иностранных авторов. Диссертация включает: введение, аналитический обзор литературы, главу «Объекты, методы и организация исследований», восемь глав результатов собственных исследований, общее обсуждение результатов исследований, выводы, практические рекомендации, список

литературы, используемые сокращения и обозначения, приложение.

Текст диссертации изложен последовательно и логично, написан доступным литературным языком.

Во введении достаточно полно отражены актуальность, цель и задачи исследования, сформулированы положения, выносимые на защиту. Обоснованы научная новизна и практическая значимость работы, предложены методология и методы исследования.

В первой главе представлен обзор отечественной и зарубежной литературы, достаточно полно отражающий современное состояние разрабатываемой проблемы, а именно: влияния паров металлической ртути на состояние центральных и периферических проводящих структур у работающих; применения и эффективности немедикаментозных методов лечения в реабилитации пациентов в отдаленном периоде хронической ртутной интоксикации (ХРИ). Анализ данных литературы показал недостаточность подобных исследований.

Вторая глава посвящена описанию дизайна исследования, объектов и объема выполненной работы, а также использованных методов исследования. Всего автором 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.

Глава третья содержит анализ состояния центральных (по данным регистрации соматосенсорных вызванных потенциалов) и периферических (по данным электронейромиографического исследования) проводящих структур у пациентов, контактировавших с ртутью на производстве, и в

отдаленном постконтактном периоде. Дана оценка состояния динамики рассмотренных структур в 10-летнем периоде у стажированных работников и у пациентов в отдаленном периоде исследования.

В главе четвертой приведены основные информативные признаки для диагностики поражения проводящих структур при воздействии ртути. Выявлены наиболее чувствительные и специфичные показатели, полученные при регистрации соматосенсорных вызванных потенциалов и проведении электронейромиографического исследования у стажированных пациентов и пациентов в отдаленном периоде ХРИ.

В пятой главе описана взаимосвязь изменения уровня нейрональных аутоантител и состояния центральных и периферических проводящих структур при воздействии металлической ртути. Установлена выраженность изменений центральных афферентных проводящих структур и содержания 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. Выявлено, что уровень нейрональных антител служит уникальным маркером степени выраженности демиелинизирующих поражений центральных проводящих путей при воздействии паров металлической ртути. Доказана взаимосвязь между протеканием иммунопатологических реакций и демиелинизирующими изменениями в периферических нервах.

В шестой главе описана роль изменений гемодинамики в состоянии центральных и периферических проводящих структур при воздействии металлической ртути. Русановой Д.В. установлено, что 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. Доказана 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.

В главе седьмой показана взаимосвязь изменений содержания нейромедиаторов в крови обследованных и состояния центральных и периферических проводящих структур при воздействии металлической ртути. Автор доказывает, что 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.

В главе восьмой приведены доказательства взаимосвязи изменений показателей оксидативного стресса и состояния центральных афферентных и периферических проводящих структур при воздействии металлической ртути. Выявлено, 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.

В главе девятой приведены результаты экспериментальных исследований на животных. Показано, что 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 citoархитектоники 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.

В главе десятой описано применение немедикаментозных методов терапии при лечении пациентов в отдаленном периоде хронической ртутной интоксикации. Выполненные исследования свидетельствуют о перспективах использования как α -стимулирующего БОС-тренинга, так и транскраниальной магнитной стимуляции в качестве самостоятельного немедикаментозного метода лечения пациентов в отдаленном периоде ХРИ. Представленные способы терапии позволят повысить эффективность лечебного процесса, улучшая при этом функциональное и психоэмоциональное состояние пострадавших. Следует отметить, что применение немедикаментозных методов лечения (БОС-тренинг и ТКМС) 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.

В разделе **Заключение** обобщены основные результаты исследования в контексте современного состояния проблемы, даны практические рекомендации. Выводы логически следуют из полученных результатов, аргументированы и полностью отражают решение поставленных цели и задач. Основные положения диссертационной работы опубликованы в 40 печатных работах, опубликованы 9 методических документов, монография, медицинская технология. Кроме того, основные положения диссертационной

работы внедрены в работу учреждений практического здравоохранения.

Автореферат оформлен в соответствии с требованиями п. 25 «Положения о порядке присуждения учёных степеней», в нём отражено основное содержание диссертации, при этом сохранена структура и последовательность изложения материала.

Оценивая в целом диссертационную работу положительно, следует остановиться на некоторых вопросах и замечаниях, которые нуждаются в дополнительных комментариях:

1. Из материалов работы не ясно, с каким контингентом пациентов имел дело автор; «1-я группа (53 человека) – стажированные работники производства каустика методом ртутного электролиза, контактирующих с соединениями ртути», «Во 2 группе обследован 51 человек с диагнозом хронической ртутной интоксикации (ХРИ) в отдаленном периоде» - это больные или здоровые люди? Если больные, то с какими диагнозами, сколько из них профессиональных? Имеется в виду отдаленный период самой хронической интоксикации или после перенесенной интоксикации, через сколько?

2. Подтверждалось ли в проведенном исследовании (или в медицинской документации) воздействие ртути результатами химико-токсикологических анализов биосред (кровь, моча) работников?

3. Как исключалось воздействие других токсических веществ (хлор, каустик), и других вредных факторов, входящих в технологию производства каустика методом ртутного электролиза (сан.-гиг. характеристика производства)?

4. В материалах и методах работы нет четкого описания экспериментальной модели. Автор пишет «в экспериментальных условиях была проведена апробация моделей токсической энцефалопатии при воздействии паров металлической ртути и сулемы [29, 235]. Но в указанных работах нет таких экспериментальных моделей (Брин, В. Б. Влияние сулемы

на функции почек на фоне гипокальциемии, вызванной двусторонней паратиреоидэктомией...; Трахтенберг, И. М. Ртуть и её соединения в окружающей среде...). В главе собственных результатов приводятся концентрации и дозы токсикантов, но не ясно, сколько это от ЛД₅₀ или пороговых. Кроме того, известно, что механизм действия сулемы (нефротропный) существенно отличается от действия металлической ртути, которой посвящена работа.

5. Включало ли исследование лечебной эффективности методов биологической обратной связи и транскраниальной магнитной стимуляции контрольную группу с применением традиционной медикаментозной и инструментальной терапии? Насколько выше эффективность?

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа Русановой Дины Владимировны на тему «Механизмы и закономерности формирования поражений проводящих путей центральной и периферической нервной системы при воздействии металлической ртути (клинико-экспериментальные исследования)», представленная на соискание учёной степени доктора биологических наук по специальности 3.2.4 - медицина труда и выполненная при научном консультировании д.м.н., профессора, профессора РАН Лахмана О.Л., является законченным научно-квалификационным трудом, в котором, на основании выполненных автором исследований, содержатся теоретические и практические положения, которые можно квалифицировать как новое решение актуальной научной проблемы, имеющей важное социально-экономическое значение для медицины труда – изучение патогенетических звеньев, лежащих в основе демиелинизирующих изменений при воздействии паров металлической ртути на производстве, реабилитация пациентов, контактировавших с соединениями ртути на производстве, что принесет выраженную экономическую эффективность при внедрении.

По актуальности темы, новизне исследования и полученных результатов, обоснованности и достоверности научных положений, выводов, теоретической и практической значимости, представленная работа полностью соответствует требованиям пп. 9-14 «Положения о порядке присуждения учёных степеней», утверждённого постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. №842 (в ред. Постановления Правительства РФ от 01 октября 2018г. № 1168, с изменениями от 26.05.2020г.), предъявляемым к диссертациям на соискание учёной степени доктора наук, а ее автор достоин присуждения учёной степени доктора биологических наук по специальности 3.2.4 - медицина труда.

Официальный оппонент:
Заведующий кафедрой токсикологии,
экстремальной и водолазной медицины
федерального государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего образования
«Северо-Западный государственный
медицинский университет имени И.И. Мечникова»
Минздрава России,
доктор медицинских наук, профессор



В.В. Шилов

Россия, 195067, Санкт-Петербург, Пискаревский проспект,
д. 47. Телефон: +7 (812) 303-50-00 e-mail: rectorat@szgmu.ru

Подпись доктора медицинских наук,
профессора Шилова Виктора Васильевича, заверяю:

