

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора Каримовой
Лилии Казымовны 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)», представленной на соискание
учёной степени доктора биологических наук по специальности
3.2.4 - медицина труда

Актуальность исследования. Несмотря на то, что профессиональные заболевания встречаются реже, чем другие основные болезни, социальное значение их велико, так как они поражают значительное число лиц трудоспособного возраста, являются причиной потери трудоспособности. В современных условиях существенно изменились структура и клиническое течение профессиональных заболеваний. Исчезли или стали реже встречаться тяжелые формы, характерные для воздействия высоких уровней профессиональных вредностей, что способствует развитию стертых и слабо выраженных форм профессиональных заболеваний, трудных для выявления, что требует внедрения высокоинформативных методов функциональной диагностики.

Недостаточная изученность патофизиологических механизмов нарушений центральной и периферической нервной системы при поражениях ртутью профессионального генеза также 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 полученных результатов заключается в разработке научно-обоснованных подходов для выявления наиболее информативных электрофизиологических показателей, применяемых в диагностике поражений центральных и периферических 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.

Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации.

Диссертационная работа выполнена на высоком современном методическом уровне, с применением комплекса методов, адекватных поставленной цели и запланированным задачам. Для получения статистически достоверных и объективных данных диссертантом проведен большой объем нейрофункциональных, иммунологических и биохимических исследований, включая экспериментальные нейрофизиологические исследования, что отражено в соответствующей главе диссертации. Степень достоверности результатов диссертационной работы не вызывает никаких сомнений. Особенно хочется подчеркнуть, что сейчас редко встречаются работы с мониторингом показателей в динамике за 10 лет, а также экспериментальными нейрофизиологическими исследованиями на лабораторных животных. В этой связи работа Русановой Д.В. заслуживает особо высокой оценки.

Автор диссертации лично осуществляла набор материала по оценке состояния центральных и периферических проводящих структур (проведение электронейромиографического исследования и метода регистрации соматосенсорных вызванных потенциалов), участвовала в обследовании животных в эксперименте, проводила лечение транскраниальной магнитной стимуляцией.

Положения, выносимые на защиту, выводы полностью соответствуют цели и задачам исследования, обоснованы и отражают полученные научные результаты с высокой степенью достоверности.

Апробация работы, публикации. Результаты научного исследования отражены в 40 печатных работах, в том числе в изданиях, включенных в базу данных Scopus (16 статей), в коллективной монографии, в 10 методических рекомендациях и пособиях, получены два патента РФ, 11 актов внедрения. Основные положения диссертации доложены автором на региональных Всероссийских и международных научно-исследовательских конференциях и конгрессах.

Значимость для науки и практики результатов диссертации. Автором 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. Выявлено, что демиелинизирующие процессы в аксонах нижних конечностей характерны для всех обследованных, контактировавших с ртутью на производстве. Вышеперечисленное является значимым как в плане усовершенствования методов диагностики при обследовании пациентов с данной патологией, в том числе, при проведении периодических медицинских осмотров, так и для применения патогенетически обоснованных методов лечения.

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.

Оценка содержания диссертационной работы. Структура диссертации традиционна, содержит введение, аналитический обзор литературы, главу «Объект, методы и организация исследований», восемь глав результатов собственных исследований, общее обсуждение результатов исследований, выводы, практические рекомендации, список литературы, используемые сокращения и обозначения. Диссертация написана хорошим литературным языком, достаточно последовательна, текст изложен на 260 страницах. Фактический материал иллюстрирован 9 наглядными рисунками и достаточным числом таблиц, облегчающих восприятие большого объема полученных результатов. Список литературы содержит 444 источника, из них 267 – иностранных авторов.

Обзор имеющихся научных данных по проблеме диссертации представлен **в первой главе**. Автором проанализированы данные об отдаленных последствиях хронической ртутной интоксикации, современных подходах к диагностике и патофизиологических механизмах нарушений нервной системы при нейроинтоксикациях, включающих изменения центральной и периферической гемодинамики, иммунореактивности организма, уровней нейромедиаторов, продуктов перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты при воздействии токсических веществ, что позволило определить векторы диссертационного исследования и обосновать его новизну. В данной главе также представлены данные литературы об эффективности метода биологической обратной связи и транскраниальной магнитной стимуляции в отдаленном периоде хронической ртутной интоксикации.

Вторая глава посвящена описанию дизайна исследования, объектов и объема выполненной работы, а также перечислены использованные методы исследования. Для получения статистически достоверных и объективных данных диссертантом проведен большой объем нейрофункциональных, иммунологических и биохимических исследований, включая

экспериментальные нейрофизиологические. Проведенные исследования и статистические методы обработки полученных данных современны и адекватны поставленным задачам.

Наиболее интересные и значимые результаты исследования представлены автором в последующих главах собственных исследований. В **третьей главе** представлен анализ состояния центральных и периферических проводящих структур нервной системы у контактирующих с ртутью стажированных работников и у лиц в отдаленном периоде хронической ртутной интоксикации. Выявленные в этих группах схожие изменения свидетельствовали о прогрессировании процессов демиелинизации аксонов различных структур в постконтактном периоде и ухудшении функционального состояния нейронов восходящих структур спинного мозга, подкорковых образований и нейронов соматосенсорной коры головного мозга.

На основании этих данных диссертанту удалось выявить наиболее информативные электрофизиологические показатели для диагностики состояния центральных и периферических проводящих структур, которые представлены в **четвертой главе**. Так, на доклиническом этапе воздействия соединений ртути (группа стажированных работников) наиболее достоверными были скоростные показатели сенсорного и моторного компонентов периферических нервов нижних конечностей, показатели, характеризующие состояние сенсорных волокон срединного нерва.

Регистрация соматосенсорных вызванных потенциалов показала, что наибольшая достоверность получена для показателей, характеризующих время деполяризации нейронов соматосенсорной зоны коры головного мозга, что может быть использовано для ранней диагностики на донозологическом этапе. В отдаленном периоде интоксикации данные изменения соматосенсорной коры сохранялись и отмечалась высокая чувствительность компонентов, характеризующих состояние проводящих структур на уровне таламических ядер.

В пятой главе собственных исследований автором проведен сопоставительный анализ изменений уровня нейрональных аутоантител и состояния центральных и периферических проводящих структур при воздействии металлической ртути. Выявлена взаимосвязь между выраженностью изменений центральных афферентных проводящих структур и содержанием аутоантител к специализированным структурам нервной ткани, что позволяет расценивать уровень нейрональных антител в качестве маркера выраженности демиелинизирующих поражений центральных проводящих путей при данной патологии. Выявлена также взаимосвязь между особенностями иммунопатологических реакций и демиелинизирующими изменениями в периферических нервах. Поскольку иммунные процессы индуцируются антигенными структурами (основным белком миелина и гликопротеином миелина), это приводит в дальнейшем к усугублению демиелинизации аксонов, аксональному либо нейрональному поражению и гибели олигодендроцитов. Данным процессом объясняется прогрессирование демиелинизации, снижение процессов ремиелинизации, что проявляется в снижении скорости проведения импульса по аксонам различных структур нервной системы.

Взаимосвязи изменений гемодинамики и состояния центральных и периферических проводящих структур при воздействии металлической ртути посвящена **шестая глава** диссертации. Проведенные исследования свидетельствовали о патологических нарушениях в центральных регуляторных механизмах гемодинамики, связанных с нарушениями ауторегуляции мозгового кровотока по метаболическому контуру при отсутствии атеросклеротических изменений кровоснабжающих мозг артерий. Причем, выявленные изменения регуляции тонуса артерий отмечены уже в группе лиц без хронической ртутной интоксикации (стажированные рабочие), т.е. на доклиническом этапе.

Определенный научный интерес представляют исследования автора, отражающие взаимосвязь содержания нейромедиаторов в крови и состояния

центральных и периферических проводящих структур нервной системы, изложенные **в седьмой главе**. Отмечено, что изменение в динамике содержания катехоламинов сопровождалось изменением индекса вазомоторной реактивности церебральных сосудов. Автором сделано предположение, что, наряду с влиянием уровня биогенных аминов на регуляцию мозгового кровотока, возникают изменения биоэлектрической активности структур ретикулярной формации, гипоталамуса, гиппокампа, что сопряжено с изменениями проведения импульса по афферентным проводящим путям на этом уровне центральной нервной системы.

Показана роль изменений в состоянии периферического кровообращения в демиелинизации моторных аксонов у пациентов в отдаленном периоде хронической ртутной интоксикации. Диссертантом сделано предположение, что поддержанию более выраженной вазоконстрикции в нижних конечностях способствует преобладание в артериальном русле α -адренорецепторов, реагирующих на повышенное содержание нейромедиаторов у обследованных пациентов.

В восьмой главе представлена взаимосвязь снижения показателей антиоксидантной защиты (супероксиддисмутазы и восстановленного глутатиона) и формирования демиелинизирующих нарушений периферических нервов у пациентов, подвергавшихся воздействию ртути. В отдаленном периоде хронической ртутной интоксикации отмечалось снижение концентрации оксида азота, что также может приводить к вазоконстрикции и нарушению микроциркуляции.

Хочется еще раз отметить, что эти главы собственных исследований представлены последовательно, изложение материала в них логично и понятно. Изложенные в этих главах результаты представляют несомненный научный интерес с позиции клинициста.

Несомненную теоретическую значимость представляют собой данные по экспериментальному исследованию лабораторных крыс, изложенные **в девятой главе** диссертации. Моделирование на животных токсических

поражений нервной системы при воздействии неорганических соединений ртути подтвердили данные клинических исследований стажированных лиц и пациентов в отдаленном периоде хронической ртутной интоксикации, заключающиеся в изменениях проводящих структур головного мозга в области подкорковых зон и коры головного мозга, в наличии гемодинамических изменений основных экстракраниальных артерий. Также обнаружено нарушение функционального состояния периферических нервов и двигательных единиц в составе мышечного волокна, установлен длительно сохраняющийся аксонально-демиелинизирующий тип поражения моторных аксонов, что коррелирует с данными функционального состояния периферических нервов, полученных при обследовании пациентов в отдаленном периоде ртутной интоксикации.

Представленные в **десятой главе** диссертации исследования свидетельствовали об эффективности использования а-стимулирующего БОС-тренинга и импульсной магнитной стимуляции в качестве самостоятельных способов лечения пациентов в отдаленном периоде хронической ртутной интоксикации. Проведение в динамике нейрофункциональных исследований свидетельствовало, что в результате лечебных курсов происходило улучшение скоростных показателей электронейромиографии и соматосенсорных вызванных потенциалов, следовательно, состояния центральных и периферических проводящих структур у обследованных лиц.

В разделе **Заключение** достаточно логично представлен анализ полученных результатов в сопоставлении с уже имеющимися научными данными других исследований. Не вступая в противоречие с сформированными на момент исследования представлениями о патогенезе хронической ртутной интоксикации, диссертационное исследование существенно углубляет знания об этой патологии. Автором представлена концептуальная схема механизмов, лежащих в основе демиелинизирующих изменений в состоянии центральных и периферических проводящих

структур, развивающихся при воздействии паров металлической ртути на производстве, а также обобщены в виде таблиц закономерности поражения периферических нервов и центральных афферентных проводящих структур, выявленные в ходе данного исследования.

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.

Принципиальных замечаний по диссертации нет.

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

1. Каков механизм нарушения защитной функции гематоэнцефалического барьера при хронической ртутной интоксикации?
2. Были ли выявлены в контрольной группе изменения изучаемых показателей: электрофизиологических, биохимических, иммунологических?

Вопросы носят дискуссионный характер, не уменьшают значимость и научную ценность работы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа Русановой Дины Владимировна 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, является законченным научно-квалификационным трудом, решающим важную научную проблему изучения механизмов, лежащих в основе демиелинизирующих процессов, развившихся при воздействии паров металлической ртути, повышения качества

нейрофизиологических методов диагностики в профпатологии, реабилитации работников, пострадавших при контакте с ртутью на производстве.

По актуальности темы, новизне исследования и полученным результатам, 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 изменением от 26.05.2020г.), предъявляемым к диссертациям на соискание учёной степени доктора биологических наук, а ее автору может быть присуждена искомая учёная степень доктора биологических наук по специальности 3.2.4 - медицина труда.

Официальный оппонент:
главный научный сотрудник
отдела медицины труда ФБУН
«Уфимский НИИ медицины труда
и экологии человека»
доктор медицинских наук, профессор

450106, Россия, Республика Башкортостан,
г. Уфа, ул. Степана Кувыкина, дом 94,
Телефон: +7 (917) 458-88-86; e-mail: iao_karimova@rambler.ru, 25.11.2021г.

Лилия Казымовна
Л.К. Каримова
Личную подпись Л.К. Каримовой
Заверяю *З.Б. Бактыбаева*
Зав. отделом кадров
ФБУН «Уфимский НИИ медицины
труда и экологии человека»
25.11.2021г.

Подпись доктора медицинских наук,
профессора Каримовой Лилии Казымовны, заверяю:
Ученый секретарь ФБУН «Уфимский НИИ
медицины труда и экологии человека»,
кандидат биологических наук

З.Б. Бактыбаева
З.Б. Бактыбаева

З.Б. Бактыбаева
Личную подпись З.Б. Бактыбаева
Заверяю *Л.А. Давыдова*
Зав. отделом кадров
ФБУН «Уфимский НИИ медицины
труда и экологии человека»
25.11.2021г.

25.11.2021г.