

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора Шилова Виктора Васильевича на диссертационную работу Протасовой Елены Николаевны на тему: «Клинико-диагностические особенности нарушений сна у пациентов с профессиональной хронической ртутной интоксикацией и способы их коррекции», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.2.4. Медицина труда

Актуальность избранной темы диссертационного исследования обусловлена тем, что по данным информационного бюллетеня Всемирной организации здравоохранения от 2020 года, в перечень десяти химических веществ, вызывающих наибольшую озабоченность в сфере общественного здравоохранения, включены тяжелые металлы, такие как свинец, кадмий и ртуть [Fu Z. et al., 2020; Witkowska D. et al., 2021]. Согласно Программе Организации Объединенных Наций по окружающей среде (ЮНЕП), металлическая ртуть определена в качестве глобального загрязнителя ввиду ее выраженной токсичности, устойчивости в окружающей среде и способности к биоаккумуляции в экосистемах [Geneva, 2018]. Но, несмотря на исчерпывающие доказательства её опасности, ртуть по-прежнему находит применение в некоторых промышленных процессах.

Нейротоксичность ртути, лежащая в основе профессиональной патологии, хорошо изучена и связана с блокадой сульфгидрильных групп белков, что ведет к нарушению клеточного метаболизма и функции нервной системы. В контексте данного исследования ключевое значение имеет то, что эти процессы закономерно приводят к развитию стойких неврологических и психопатологических расстройств, среди которых инсомния занимает значимое место. Именно поэтому выявление особенностей нарушений сна у данной категории пациентов имеет высокую социальную значимость, так как направлено на решение проблемы стойкой утраты трудоспособности и снижения качества жизни.

Актуальность темы диссертации определяется необходимостью разработки патогенетически обоснованных методов коррекции нарушений здоровья у работников химических производств. В связи с этим, изучение специфики расстройств сна при хронической ртутной интоксикации является своевременным и значимым. Результаты работы создают основу для совершенствования диагностики и лечения выявленных нарушений, повышая эффективность лечебно-профилактических мероприятий.

Научная новизна

Научная новизна исследования заключается в объективном полисомнографическом описании ранее не детализированной картины нарушений сна при хронической ртутной интоксикации. Получены новые данные о том, что инсомния в этом случае носит смешанный характер, что проявляется в триаде расстройств: затрудненное засыпание, фрагментированный сон с дефицитом глубоких стадий и неудовлетворенность сном после пробуждения, а также коррелирует с дневными симптомами. Эти данные формируют новое представление о структуре инсомнии при данной патологии, важное для дифференциальной диагностики и терапии.

В работе впервые на объективной основе (полисомнография, когнитивные вызванные потенциалы) доказано, что выраженная диссомния при профессиональной хронической ртутной интоксикации служит фактором, снижающим функциональную активность мозга. Тесная взаимосвязь нарушений сна с психопатологической симптоматикой (астения, тревога, снижение качества жизни) подтверждена выявленными статистическими корреляциями. На основании полученных данных обоснованы диагностические критерии диссомнии, связанной с хронической ртутной интоксикацией, включающие как полисомнографические признаки (увеличение времени засыпания), так и характерный психопатологический профиль (высокие уровни реактивной тревожности, депрессии и астении).

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

Диссертационная работа выполнена на современном методическом уровне, с использованием комплекса методов, полностью соответствующих поставленным в исследовании целям и задачам.

Научные положения, выводы и рекомендации, сформулированные в диссертации, их обоснованность и достоверность определены репрезентативным объемом исходного материала, сравнительной оценкой особенностей нарушений сна токсического и нетоксического генеза, и отражают логику построения работы.

Протасовой Е.Н. показана связь поражения лимбико-ретикулярных, стволово-гипоталамических и экстрапирамидных структур головного мозга, психопатологических изменений и выраженных нарушений сна у лиц, контактировавших с ртутью на производстве. Был проведен комплекс исследований, направленных на выявление сопутствующих

общесоматических заболеваний (связанных с нарушением ферментативного и липидного обмена) с целью исключения их патогенетической связи с имеющимися нарушениями сна. Апробированы с доказательством целесообразности применения в клинике нейроинтоксикаций два комплексных метода лечения.

Высокая степень статистической значимости выявленных автором взаимосвязей и различий подтверждает достоверность полученных результатов. Представленные рекомендации аргументированы, обоснованы и полностью следуют из полученных результатов работы.

Значимость результатов исследования для науки и практики

Выполненное исследование имеет высокую научную и практическую значимость. Выявленные нарушения цикла «сон-бодрствование», связанные с органическим поражением срединных структур головного мозга, позволили научно обосновать представление диссомнических проявлений как части синдромального диагноза при хронической ртутной интоксикации.

Полученные информативные электрофизиологические и психодиагностические показатели дают возможность совершенствования методов ранней диагностики нарушений сна, связанных с нейроинтоксикацией.

Выявленные клинко-диагностические особенности нарушений сна у пациентов с хронической ртутной интоксикацией позволяют усовершенствовать методы лечения профессиональной токсической патологии нервной системы от воздействия металлической ртути на производстве.

Результаты исследования легли в основу методических рекомендаций: «Метод диагностики диссомнии, связанной с хронической ртутной интоксикацией». Получен патент на изобретение.

Имеются 4 акта внедрения научной продукции в учебный процесс и лечебно-диагностическую практику.

Оценка содержания диссертации и её завершенности

Диссертация изложена на 158 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора научной литературы, главы материалы, методы и объём исследования, трех глав собственных результатов исследования, заключения, выводов, практических рекомендаций. Список литературы включает 161 отечественный и 85 зарубежных источников. Работа иллюстрирована 21 таблицей и 8 рисунками.

Во введении обоснована актуальность и степень разработанности темы исследования, сформулированы цель и задачи, основные положения, описаны общие подходы к методологии исследования, показана научная новизна, практическая и теоретическая значимость полученных результатов, степень достоверности и результаты апробации исследования, практический выход, представлены личный вклад автора, публикации, структура и объём диссертации.

Целью исследования является выявление клинико-диагностических особенностей нарушений структуры сна у пациентов с хронической ртутной интоксикацией для разработки научно обоснованных подходов к их коррекции. Для достижения цели были решены четыре конкретные задачи, что отражено в структуре работы. Итоги исследования сформулированы в трех защищаемых положениях, которые концептуально отражают его новизну и основные результаты.

В главе, посвященной **обзору литературы**, автор последовательно анализирует ключевые аспекты проблемы. Представлены современные данные о распространенности, этиологии и последствиях инсомнии в общей популяции, что служит общемедицинским контекстом для исследования. Далее подробно рассмотрены специальные работы, касающиеся гигиенической оценки условий труда и влияния ртути как нейротоксиканта на здоровье работников. На основании анализа литературы автор обоснованно делает важный вывод, формирующий исходную гипотезу исследования: у пациентов с хронической ртутной интоксикацией в отдаленном периоде органические поражения ЦНС закономерно сочетаются с выраженными нарушениями цикла «бодрствование-сон».

Во второй главе подробно изложены материалы и методы исследования. Дана развернутая характеристика клинических групп, сформированных в соответствии с целью и задачами работы, и описан четырехэтапный дизайн исследования. Представленный план клинико-инструментального обследования пациентов является адекватным и полным. Для объективной оценки нарушений сна и сопутствующих расстройств был применен комплекс современных методов, включающий: полисомнографию (для анализа количественных и качественных отклонений структуры ночного сна); нейрофизиологические (электроэнцефалография, когнитивные вызванные потенциалы), экспериментально-психологические и ультразвуковые методы (для оценки функционального состояния нервной системы); стандартизированные биохимические методы (для лабораторной диагностики).

Результаты **третьей главы** демонстрируют, что у пациентов в отдаленном периоде хронической ртутной интоксикации формируется характерный диссомнический синдром, включающий преобладающие пре- и интрасомнические расстройства, а также, нарушения дневного бодрствования. Применение полисомнографии и опросников объективно подтвердило, что данные нарушения статистически значимо тяжелее, чем у лиц с нарушениями сна, не имевших контакта с токсическими производственными факторами. Полисомнографическая картина у пациентов с хронической ртутной интоксикацией характеризуется достоверным снижением общего времени и эффективности сна, увеличением латентности засыпания, времени бодрствования внутри сна и числа микропробуждений.

В ходе исследования Протасовой Е.Н. выявлен комплекс взаимосвязанных изменений. Во-первых, установлены статистически значимые корреляции между степенью нарушений структуры сна (по данным полисомнографии) и показателями психологического статуса, что подтверждает тесную связь диссомнии с эмоционально-волевыми расстройствами у пациентов в отдаленном периоде хронической ртутной интоксикации. Во-вторых, обнаружена взаимосвязь полисомнографических параметров с нейрофизиологическими маркерами: изменения на полисомнографии коррелировали как с паттерном ЭЭГ-ритмов, так и с выраженностью когнитивной дисфункции по данным когнитивных вызванных потенциалов. В частности, увеличение времени двигательной активности во сне сопровождалось признаками повышенной эмоциональной возбудимости на ЭЭГ. Полученный комплекс корреляций позволил автору выдвинуть обоснованное предположение о том, что выявленные нарушения могут быть обусловлены органическим поражением срединных структур мозга и дисфункцией таламо-кортикальных взаимодействий у пациентов в отдалённом периоде хронической ртутной интоксикации.

В **четвёртой главе** автором определена совокупность специфичных нейрофизиологических и психологических показателей, позволившая с высокой степенью точности проводить диагностику и отбор работников в группу риска развития хронической ртутной интоксикации за счёт дифференцирования нарушений сна. В результате дискриминантного анализа было получено четыре информативных диагностических критерия, при которых точность диагностики была достаточно высокой (98,5%): увеличение латентного периода сна, высокие уровни тревожности, депрессии и астенического состояния.

В пятой главе собственных материалов представлены данные применения схем терапии нарушений сна у пациентов в отдаленном периоде хронической ртутной интоксикации.

Результаты реализации схемы терапии, включающей прием мелаксена и тразодона, продемонстрировали комплексный положительный эффект у пациентов с хронической ртутной интоксикацией, подтвержденный на различных уровнях оценки (субъективном и объективном).

У пациентов отмечено достоверное уменьшение клинических жалоб, повышение качества сна по данным анкетирования и улучшение показателей психологического тестирования (снижение уровня тревожности и эмоционального напряжения, повышение социальной адаптации). Полисомнография зафиксировала положительную динамику в виде увеличения продолжительности и глубины сна, а также улучшения его физиологической архитектуры. На фоне лечения зарегистрирована значимая положительная динамика по данным электроэнцефалографии и когнитивных вызванных потенциалов Р300, что свидетельствует не только об улучшении собственно сна, но и о восстановлении высших интегративных функций мозга.

Таким образом, терапия привела не просто к симптоматическому улучшению, но и к позитивным сдвигам в функциональном состоянии центральной нервной системы.

В диссертации также имеется раздел, посвящённый обсуждению результатов исследования.

5 выводов по работе отражают решение поставленной цели и задач исследования, обоснованы базой статистически обработанного материала.

Практические рекомендации по итогам исследования конкретные, направлены на профилактику риска здоровью.

Апробация работы, публикации.

Основные результаты научного исследования отражены в 11 печатных работах, в том числе, 7 - в рецензируемых научно-практических изданиях, рекомендованных ВАК Минздрава России для защиты по специальности 3.2.4. Медицина труда, 8 работ в журналах, индексируемых в базах данных «Scopus», 1 патент и 1 методические рекомендации.

Основные положения и результаты диссертационной работы прошли достаточную апробацию на федеральном и межрегиональном уровнях, доложены на международных конгрессах и конференциях, таких как: семинар по профпатологии «Актуальные проблемы медицины труда и профпатологии» (Ангарск, 2018); VI-ая Всероссийская научно-практическая

конференция с международным участием «Клиническая нейрофизиология и нейрореабилитация» (Санкт-Петербург, 2018); «Международная конференция по медицине труда и технике безопасности» (Дубай, 2019); Всероссийская конференция с международным участием, посвященная 60-летию образования Восточно-Сибирского института медико-экологических исследований «Современные проблемы экологии и здоровья населения» (Ангарск, 2021); Всероссийская научно-практическая конференция «Медико-биологические аспекты обеспечения химической безопасности Российской Федерации», посвященная 60-летию ФГУП «НИИ ГПЭЧ ФМБА России» (Санкт-Петербург, 2022); III международный симпозиум «Ртуть в биосфере: эколого-геохимические аспекты» (Иркутск, 2022); Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Здоровье семьи – здоровье нации: фундаментальные и прикладные исследования», посвященная 300 - летию РАН и 80-летию РАМН (Иркутск, 2024); Международная научная конференция «Фундаментальные и прикладные исследования в медицине», посвященная 65-летию ФГБНУ ВСИМЭИ (о. Ольхон, п. Хужир, 2025).

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации Автореферат в полном объеме отражает концептуальные аспекты и структуру исследования. Научные положения диссертации соответствуют пп. 6 и 7 паспорта научной специальности 3.2.4. Медицина труда.

Замечания по работе. Принципиальных замечаний нет. Вместе с тем хотелось бы уточнить в порядке дискуссии некоторые вопросы:

1. По вашему мнению, каков возможный механизм развития нарушений сна при профессиональной хронической ртутной интоксикации?
2. С какими нейрофизиологическими и психологическими параметрами наиболее тесно коррелируют проявления нарушений сна у пациентов с профессиональной хронической ртутной интоксикацией?
3. Является ли специфичным для лечения диссомнии при хронической ртутной интоксикации предлагаемый комплекс лечения, или его можно применять при других профессиональных и соматических заболеваниях?

Заключение о соответствии диссертации требованиям «Положения о порядке присуждения учёных степеней»

Диссертационная работа Елены Николаевны Протасовой на тему: «Клинико-диагностические особенности нарушений сна у пациентов с

профессиональной хронической ртутной интоксикацией и способы их коррекции», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.2.4. Медицина труда является законченным научно-квалификационным исследованием, в котором представлены новые знания, актуальные для медицины труда как науки, и профилактической медицины.

По актуальности, научной новизне, объему проведенных исследований, методам исследования, обоснованности основных научных положений, новизне результатов, сформулированным выводам, их теоретической и практической значимости диссертационная работа Протасовой Елены Николаевны, соответствует требованиям пп. 9-14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013г. № 842 с изменениями от 16.10.2024 № 1382, предъявляемым к диссертации на соискание ученой степени кандидата наук, а автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.2.4. Медицина труда.

Официальный оппонент:

Заведующий кафедрой токсикологии и
медицинской защиты в чрезвычайных ситуациях
Института профилактической медицины
ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России
доктор медицинских наук, профессор

Шилов Виктор Васильевич

« 26 » января 2026 г.

Подпись д.м.н., профессора Виктора Васильевича Шилова



Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России).

191015, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41, телефон 8 (812) 303-50-00, доб. 8454, электронная почта: tox@szgmu.ru