

## ОТЗЫВ

официального оппонента

на диссертационную работу Крийта Владимира Евгеньевича «Молекулярно-генетические критерии устойчивости организма к профессионально обусловленному воздействию токсичных продуктов горения» на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности 3.3.4. Токсикология

**Актуальность исследования.** Представленная работа посвящена выявлению лиц с наследственной резистентностью к токсическому воздействию продуктов горения. Это направление является одним из приоритетных в области профессионального отбора и медицинского сопровождения, так как позволяет эффективно и точно прогнозировать степень устойчивости к токсикантам образовавшимся в процессе горения. Исходя из того, что наследственные признаки не всегда сразу проявляются фенотипически, оценка уровня функциональных резервов, ортодоксальными методами с помощью нагрузочных проб, не позволяет проводить точное прогнозирование, особенностей биологического отклика на влияние токсикантов.

Организм лиц, выполняющих профессиональные задачи связанные с неконтролируемыми горением, подвергается влиянию токсических продуктов горения, детоксикация которых иногда протекает на пределе возможностей физиологических систем. При этом не всегда обеспечивается необходимый приспособительный эффект, что обусловлено сформировавшимися в течение длительного периода эволюции морфофункциональными особенностями организма человека, которые не могут изменяться с той же быстротой как структура и характер внешних воздействий.

Для решения этой важной проблемы большое количество научных исследований в области устойчивости организма к высоким токсическим нагрузкам, посвящено поиску путей своевременной диагностики изменений в регуляции физиологических систем организма, формирующихся под влиянием хронической интоксикации токсическими продуктами горения. Одно из решений данной проблемы лежит в области оценки наследственных факторов устойчивости организма к влиянию токсических продуктов. Прежде всего, к которым относятся

Вх. № 2

«17» января 2023 г.

ФГБУ НКЦТ им. С.Н. Голикова ФМБА России

Диссертационный совет

генетически детерминированные системы регуляции активности ферментов детоксикации ксенобиотиков первой и второй фаз. Важную роль в поддержания высокой степени профессиональной работоспособности, при влиянии токсических факторов, особенно вызывающих хроническую гемическую гипоксию, играет уровень функциональных резервов, которые определяются генетическими полиморфизмами генов, ассоциированных с преимущественно аэробным метаболизмом. В настоящее время не вызывает сомнения, что хроническая интоксикация токсическими продуктами горения связана с формированием различных заболеваний. Представленное направление исследования даст возможность разработать методологию распределения лиц с различной устойчивостью к влиянию токсических продуктов горения, что позволит своевременно принимать решения по медицинскому сопровождению данной категории лиц и в более ранние сроки проводить мероприятия по сохранению их здоровья и профессионального долголетия.

Исходя из вышеизложенных проблем и требований к их решению, данное направление является далеко не простым и весьма актуальным.

**Научная новизна** исследования состоит в том, что впервые:

- 1) произведена оценка динамики концентраций токсических продуктов горения в различных зонах при разных локализациях пожаров;
- 2) на основании анализа изменений концентрации диоксинов липидов крови и цитогенетических показателей выявлена взаимосвязь генотоксических нарушений со стажем профессиональной деятельности, связанной с влиянием токсических продуктов горения и различными генотипами генов детоксикации ксенобиотиков;
- 3) определена взаимосвязь успешности адаптации к влиянию токсических факторов пожаров, определяющаяся сохранением адекватной регуляции функциональных систем организма с различными полиморфными вариантами генов регуляторов метаболизма;

4) установлены генотипы генов регуляторов моноаминовых систем головного мозга, ассоциированных с высоким уровнем нейродинамической устойчивости к влиянию токсических продуктов горения;

5) раскрыты основные механизмы влияния физических неблагоприятных факторов пожаров на токсикокинетику токсических продуктов горения.

### **Структура и краткое содержание работы.**

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, методического раздела, 4 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка использованной литературы.

Во введении автором обоснована целевая установка исследования, в которой раскрыты молекулярные механизмы резистентности организма к влиянию токсических продуктов горения. Здесь же четко сформулированы задачи исследования, основные положения, выносимые на защиту, приводятся сведения о научной новизне и практической значимости работы, апробации и реализации.

В первой главе на основе анализа современной отечественной и зарубежной литературы дается характеристика состояния проблемы пожаров, поражающих вредных факторов пожаров, особое внимание уделено химическим факторам, в том числе стойким органическим загрязнителям способным к накоплению в организме. В этой же главе рассматривается роль наследственных признаков в функциональной резистентности организма к токсическому действию продуктов горения. Раскрыты степень участия и роль в регуляторных взаимосвязях различных полиморфизмов, представленных в работе кандидатных генов. Всего проанализировано 209 отечественных и 61 иностранных источников.

В главе второй описываются основные направления и организация исследования, его методики, кратко характеризуются методы статистической обработки данных.

Третья глава посвящена влиянию полиморфизмов генов детоксикации ксенобиотиков на уровень кумуляции диоксинов и степень кариопатологии в организме лиц с хронической интоксикацией токсическими продуктами горения. Приведены данные оценка токсикометрических показателей атмосферного

воздуха при различных локализациях пожаров. Здесь же представлены результаты анализа концентрации диоксинов в липидах крови и генотоксических эффектов в зависимости от стажа хронической интоксикации продуктами горения и полиморфных вариантов генов детоксикации ксенобиотиков.

В четвертой главе дана характеристика изменений регуляции функциональных систем организма у пожарных с различным стажем профессиональной деятельности в зависимости от полиморфных вариантов генов регуляторов метаболизма. Приведены данные о концентрации монооксида углерода в приземном воздухе во время пожара и оценен уровень карбоксигемоглобина в крови пожарных после выполнения профессиональных задач по пожаротушению. Представлены результаты анализа изменений регуляции функциональных систем организма у пожарных в зависимости от полиморфных вариантов генов регуляторов метаболизма.

В пятой главе автором представлены результаты выявления молекулярно-генетических критериев высокой нейрофизиологической устойчивости организма к влиянию токсикантов и других неблагоприятных профессиональных факторах пожаров

В шестой главе представлены результаты экспериментов на животных моделирующих сочетанное влияние токсичных продуктов горения и вредных физических факторов на организм пожарных во время выполнения профессиональных задач. Приведены результаты анализа усугубляющего действия высокой температуры, вибрации и шума на токсикодинамику монооксида углерода при хроническом отравлении.

В заключении подводятся итоги исследования, приводятся сведения о фактической реализации результатов работы.

Далее следуют выводы, практические рекомендации список использованной литературы.

**Степень обоснованность научных положений, выводов и рекомендации, сформулированных в диссертации, их достоверность и новизна**  
обеспечивается необходимым и достаточным объемом выполненных

исследований, материал диссертации базируется на достаточной выборке 234 сотрудников ФПС МЧС России, занимающихся непосредственно пожаротушением (пожарные). В экспериментальной части использовали 372 беспородных белых крыс-самцов.

В работе использован и обоснован большой комплекс современных физиологических, психофизиологических, клинических, молекулярно-генетических, цитогенетических и биохимических методик адекватных цели и задачам исследования, обеспечившим достоверность полученных результатов.

Основные положения, выводы и практические рекомендации обсуждались на 9 научно-практических конференциях, опубликованы в 13 журнальных статьях, из них 11, входящих в Международную наукометрическую реферативную базу данных Scopus, реализованы в патенте на изобретение и в методических рекомендациях. Результаты исследования внедрены: в образовательный процесс и научно-исследовательскую работу ФГБУ ВЦЭРМ им. А.М. Никифорова МЧС России; в образовательный процесс кафедры экстремальной медицины, травматологии, ортопедии и военно-полевой хирургии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; в научно-методическую работу Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-клинический центр токсикологии имени академика С.Н. Голикова ФМБА России»; в клиническую работу Поликлиники № 1 ФКУЗ «Медико-санитарная часть МВД России по Санкт-Петербургу и Ленинградской области».

**Значимость для науки и практики результатов, полученных автором диссертации.** Анализ различных полиморфных вариантов генов детоксикации ксенобиотиков и регуляторов метаболизма позволяет прогнозировать устойчивость организма к влиянию токсических факторов при выполнении профессиональных задач, связанных с хронической интоксикацией продуктами горения и в результате своевременно и более эффективно проводить медицинские мероприятия по повышению физиологических резервов и работоспособности. Выявление ассоциированных с высоким риском различных заболеваний,

полиморфных вариантов генов детоксикации ксенобиотиков и регуляторов метаболизма, позволит проводить реабилитационные мероприятия, на донозологическом этапе, что будет способствовать сохранению здоровья и профессионального долголетия лиц данного контингента.

В качестве несомненных достоинств работы В.Е. Крийта следует отметить комплексный подход к решению рассматриваемой задачи и ее выраженную практическую направленность. Работа соответствует паспорту специальности 3.3.4. Токсикология. Стиль изложения материалов диссертации логичный и доказательный.

Диссертация соответствует ГОСТу 7.0.11-2011, **автореферат** отражает основное содержание диссертации, разумно и грамотно иллюстрирован таблицами и соответствует предъявляемым требованиям.

Наряду с несомненными достоинствами работы следует отметить ряд замечаний и вопросов дискуссионного характера.

1. В некоторых методиках оцениваются не все показатели (например, только скорость переработки информации в методике «кольца Ландольта»), что несколько ограничивает возможности интерпретации данных.

2. Не отражено, чем руководствовался автор при выборе методов оценки функционального состояния и физиологических резервов организма?

3. В диссертации и автореферате встречаются единичные грамматические ошибки и опечатки.

Указанные замечания и вопросы обусловлены большим объемом проведенных исследований и анализируемых показателей, которые не снижают общей положительной оценки рецензируемого труда.

### **Заключение.**

Диссертационная работа Крийта В.Е. «Молекулярно-генетические критерии устойчивости организма к профессионально обусловленному воздействию токсичных продуктов горения», представленная на соискание ученой степени доктора биологических наук, является завершённой научной квалификационной

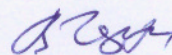
работой, в которой впервые решена актуальная научно-практическая проблема, по определению наследственных признаков высокой устойчивости организма к хроническому влиянию токсических продуктов горения, имеющая существенное значение для токсикологии. По своей актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, обоснованности научных положений и выводов диссертационная работа В.Е. Крийта полностью соответствует требованиям пп. 9-14 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 № 842 «О порядке присуждения ученых степеней» (в ред. Постановления Правительства РФ от 11.09.2021 № 1539), предъявляемых к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, а ее автор Крийт Владимир Евгеньевич заслуживает присуждения искомой степени доктора биологических наук по специальности 3.3.4. Токсикология.

Официальный оппонент:

Заведующий кафедрой медико-биологических дисциплин

Военного института физической культуры

доктор медицинских наук (14.03.08 – авиационная, космическая и морская медицина; 14.03.04 – токсикология), доцент



В.С. Черный

« 11 » января 2023 г.

Федеральное государственное казенное военное образовательное учреждение высшего образования «Военный институт физической культуры» Министерства обороны Российской Федерации.

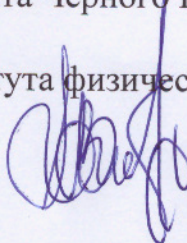
194044, Санкт-Петербург, Большой Сампсониевский пр., 63.

Тел.: +7 (812) 292-31-53. Электронная почта: vifk\_14@mil.ru.

Подпись доктора медицинских наук доцента Черного В.С. заверяю

Начальник отдела кадров Военного института физической культуры  
подполковник

« 11 » января 2023 г.



О.В. Попов