

О Т З Ы В

**официального оппонента доктора биологических наук, профессора
Кравцова Вячеслава Юрьевича по диссертации 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 диссертационного исследования.

В среднем 8 млн. пожаров, каждый год уносят жизни около 100 тыс. человек из 7,2 млрд. проживающих в более чем 250 странах мира. Главная причина гибели людей на пожарах заключается в воздействии более 100 химических ядовитых веществ, в том числе угарного газа. Большое количество научных исследований посвящено отравлениям пострадавших на пожаре токсическими продуктами горения и еще больше угарным газом. В тоже время в мировой научной литературе практически не встречаются работы рассматривающие хронические экзогенные интоксикации людей, которые по долгу службы обязаны ежедневно контактировать с продуктами неконтролируемого горения. Симптоматика таких отравлений неявная, поэтому они могут проявляться через длительное время в виде различных нарушений функциональной регуляции систем организма или формирования нозологических форм. В связи с тем, что у всех разная устойчивость организма и эффективность детоксикации ксенобиотиков, то и проявления хронической экзогенной интоксикации продуктами горения будут иметь широкий спектр нарушений, что необходимо учитывать при медицинском сопровождении профессиональной деятельности лиц, постоянно контактирующих с токсикантами пожаров.

На современном этапе развития биологических наук наиболее перспективным методом профессионального отбора и медицинского сопровождения лиц, профессиональная деятельность которых связана с влиянием на организм различных экстремальных факторов, является определение генетической детерминированности активности детоксикации ксенобиотиков, физических качеств и нейродинамических свойств нервной системы. Генетические маркеры резистентности к влиянию на организм

Вх. № 4
«19» января 2023 г.
ФГБУ НКЦТ им. С.Н. Голикова ФМБА России
Диссертационный совет

продуктов горения позволяют более точно и эффективно прогнозировать степень пригодности к выполнению задач в условиях, связанных с профессиональным воздействием токсикантов. Несмотря на то, что поиск новых молекулярно-генетических маркеров, проводится во многих странах мира, представленные в отечественной и зарубежной литературе результаты этих исследований не определяют их значимости как критериев резистентности организма к токсическим продуктам горения, физической и умственной работоспособности, а также в полной мере не раскрывают молекулярных механизмов наследственной устойчивости к влиянию экстремальных факторов.

В представленной работе автор ставит целью не только разработать молекулярно-генетические критерии отбора, но и обосновать с помощью цитогенетических тестов методы оценки накопления генотоксических эффектов при хронической экзогенной интоксикации продуктами горения. Автор всесторонне обосновывает эффективность применения молекулярно-генетических исследований, отражающих наличие конкретных полиморфных аллелей генов, вовлеченных в регуляцию детоксикации ксенобиотиков и аэробного метаболизма, для прогнозирования биологического отклика при хроническом воздействии токсических продуктов горения на организм человека.

Научная новизна.

Новизна исследования определяется формулированием концептуального представления о молекулярных механизмах детоксикации ксенобиотиков. Автором впервые выявлены генотипы генов регуляторов моноаминовых систем головного мозга, ассоциированных с сохранением высокой подвижности нервных процессов на фоне хронической интоксикации продуктами горения. При этом автором экспериментально доказано усугубление токсического действия угарного газа при совокупном воздействии ряда негативных физических факторов. Результаты работы существенно уточняют представления о токсикокинетике и токсикодинамике продуктов горения.

Научно-практическая значимость полученных результатов.

Научно-практическая значимость работы заключается в обосновании молекулярно-генетических методов оценки уровня резистентности к влиянию

на организм токсикантов у лиц, выполняющих профессиональные задачи, сопряженные с нахождением в среде токсических продуктов горения. Значительный научный интерес представляют разработанные и научно обоснованные молекулярно-генетические критерии высоких адаптационных возможностей к профессиональной деятельности пожарных. Определенные полиморфные варианты генов регуляторов моноаминовых систем головного мозга, позволяют выявлять лиц, сохраняющих в экстремальных условиях профессиональной деятельности высокие уровни подвижности нервных процессов и когнитивной гибкости.

Важный практический результат в исследованиях В.Е. Крйта имеют научно обоснованные методы выявления лиц с низкой резистентностью организма к влиянию токсических продуктов горения, которые позволяют своевременно и эффективно проводить коррекционные мероприятия, снижающие уровень интоксикации и уменьшающие риск формирования заболеваний.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций.

Сформулированные автором положения, выносимые на защиту, и выводы соответствуют материалу, представленному в работе. Экспериментальный материал диссертации базируется на достаточной выборке 346 пожарных мужчин, выполняющих профессиональные задачи по пожаротушению и в эксперименте 372 беспородных белых крыс-самцов. Автор использовал большой комплекс современных физиологических, психофизиологических, клинических, молекулярно-генетических, цитогенетических и биохимических методик адекватных цели и задачам исследования, которые обеспечили достоверность полученных результатов, всесторонне обосновал их применение в практике обследования. В основу методологии исследований положены правильные методологические принципы, которые позволили обосновать выводы и практические рекомендации.

Научные положения, выводы и рекомендации диссертации логически вытекают из приведенных данных и достоверно подтверждаются результатами исследования автора. Полученный на репрезентативных выборках материал

обработан с корректным использованием общепринятых и современных математико-статистических методов с помощью специализированных пакетов прикладных программ «Statistica 6» и электронных офисных таблиц «Excel 8.0». Оценка статистической значимости различий показателей в независимых и связанных выборках проведена с использованием критериев Стьюдента, углового преобразования Фишера.

Основные материалы диссертации обсуждены на Всероссийских, Международных и региональных научно-практических конференциях, в достаточном объеме отражены в более чем 20 опубликованных научных работах, из которых 1 патент на изобретение, 13 статей опубликованы в журналах рекомендованных ВАК при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации, из них 11-ть в журналах входящих в Международные наукометрические реферативные базы данных Scopus и WoS, что подтверждает их достоверность.

Оценка стиля диссертации и автореферата. Диссертация и автореферат написаны литературным языком, текст диссертации изложен на 262 машинописных листах в компьютерном наборе, достаточно хорошо иллюстрирован 61 таблицей, выводы и практические рекомендации логически вытекают из изложенного материала. Список литературы включает 270 источников, в том числе 62 иностранных источника.

Структура работы традиционная и включает введение, обзор научной литературы, описание организации, объема и методик исследования, результаты собственных исследований, заключение, выводы, практические рекомендации, список литературы и приложение. Обсуждение результатов исследования не вынесено в отдельную главу и дается по ходу изложения материала.

Во введении автор обосновывает актуальность и научную новизну исследования, его практическую и теоретическую значимость, чётко определяет цель и задачи работы, формулирует положения, выносимые на защиту. Представлены пути реализации и апробации материалов исследования.

В 1 главе автор, привлекая значительное количество литературных источников, всесторонне рассмотрел аспекты токсического влияния продуктов

горения при пожарах и молекулярных механизмов устойчивости организма к хронической интоксикации этими продуктами. При этом автор не только рассмотрел научно-методические концепции резистентности, но, что особенно ценно, большое внимание уделил обоснованию взаимосвязи различных генотипов генов детоксикации ксенобиотиков с уровнем накопления генотоксических эффектов и кумуляции диоксинов.

Большое внимание уделено методической стороне исследования. Применяемые методики исследования достаточно хорошо обоснованы. Методическая оснащенность исследования и применяемый математический аппарат обработки результатов соответствуют поставленным целям и задачам исследования.

Собственные материалы исследования представлены в 3-6 главах диссертации. Результаты исследования изложены в логической последовательности.

В 3 главе с помощью анализа хроматографических, лабораторных и цитогенетических показателей проведена сравнительная оценка резистентности к токсическим продуктам горения у пожарных с различным стажем в зависимости от различных полиморфных вариантов генов регуляторов детоксикации ксенобиотиков. Следующая 4 глава, посвящена анализу нарушения регуляции функциональных систем организма у пожарных с различным стажем профессиональной деятельности связанной с пожаротушением в зависимости от полиморфизмов ряда генов регуляторов метаболизма.

Глава 5 посвящена оценке нейродинамических свойств центральной нервной системы, умственной работоспособности и познавательных психических процессов, в зависимости от полиморфизмов генов регуляторов моноаминовой системы головного мозга для определения молекулярно-генетических критериев высокой нейрофизиологической устойчивости организма к влиянию токсических продуктов горения. Результаты экспериментального исследования по оценке влияния сочетанного воздействия на организм монооксида углерода с некоторыми неблагоприятными

физическими факторами в модели на лабораторных животных, представлены в 6 главе.

Обсуждение полученных результатов проведено по ходу изложения материала на достаточно высоком теоретическом уровне с привлечением большого количества отечественных и иностранных авторов, что, безусловно, свидетельствует о способности автора к серьёзному теоретическому анализу.

Объем полученных материалов достаточен для решения поставленных задач и формулирования выводов. Выводы убедительные, достоверные, полностью соответствуют полученным экспериментальным материалам и задачам исследования.

Содержание автореферата соответствует содержанию диссертации и специальности, по которой диссертация представляется к защите.

Рекомендации по использованию материалов диссертации.

Материалы диссертации и разработанные модели целесообразно использовать в научной работе организаций токсикологического профиля, в клинической практике учреждений профилактической медицины и медицины труда, а также для профессионального отбора специалистов связанных с ликвидацией пожаров, в учебном процессе на кафедрах фармакологии, токсикологии и гигиены медицинских вузов.

Работа выполнена профессионально и заслуживает положительной оценки. К несомненным достоинствам работы, кроме перечисленных выше, следует отнести следующие. Во-первых, В.Е. Крийт провел комплексные исследования: изучены генотоксические эффекты влияния диоксинов, как следствие полученных результатов этих исследований и их интерпретации, предложены методы определения уровня резистентности организма к токсическим продуктам горения и стойким органическим загрязнителям. Во-вторых, диссертант всесторонне с использованием многочисленных методик изучил функциональное состояние организма пожарных в зависимости от стажа профессиональной деятельности, что позволило выявить определенные закономерности развития напряжения физиологических систем организма. В-третьих, экспериментально всесторонне начиная с биохимического уровня до

уровня систем организма, дано обоснование усугубления действия монооксида углерода физическими факторами: высокой температурой, вибрацией и шумом.

Наряду с несомненными достоинствами работы следует отметить и **некоторые замечания и вопросы:**

1) К замечаниям по оформлению следует отнести наличие большого числа таблиц и всего трех рисунков.

2) Во 2-й главе работы описание методик исследования изложено непоследовательно, часто без указания варианта проведения той или иной методики и ссылок на литературу, содержащих их описание. Это особенно касается методик, с помощью которых оценивались познавательные процессы и нейродинамические свойства нервной системы.

3) К сожалению, в работе отсутствует подробная характеристика исследуемых групп пожарных по возрасту и другим социально-демографическим характеристикам, что мешает пониманию существа выявляемых различий в состоянии здоровья и психики.

4) При сравнении результатов исследования разных групп часто не учитывается, как соотносится та или иная величина показателя с нормативными значениями.

5) Чем руководствовался автор при выборе анализа определённых показателей тех или иных методик? Например: из всех показателей ПЗМР, оценивался только коэффициент вариации латентного периода, а в методике «кольца Ландольта» только скорость переработки информации.

Представленные недостатки связаны с большим объемом проведенных исследований и анализируемых показателей, разноплановостью этих исследований. Данные замечания не снижают общей положительной оценки рецензируемого труда.

Заключение. Диссертационная работа Кривта Владимира Евгеньевича «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 решена актуальная научно-

практическая проблема токсикологии по разработке критериев резистентности организма к влиянию токсических продуктов горения, что способствует более эффективному профессиональному отбору и медицинскому сопровождению профессиональной деятельности пожарных.

По своей актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, обоснованности научных положений и выводов диссертационная работа В.Е. Крийта полностью соответствует требованиям пунктов 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 профессор-исследователь научно-образовательного центра инфохимии, Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Национальный исследовательский университет ИТМО», доктор биологических наук (1.5.7. – Генетика), профессор

Кравцов В.Ю.

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Национальный исследовательский университет ИТМО»
Адрес: 197101, Санкт-Петербург, Кронверкский пр., д. 49, лит. А.
Тел. + 7 (812) 480-00-00
<https://itmo.ru/ru>
E-mail: od@itmo.ru.

*Подпись удостоверяю: Кравцов В.Ю.
Мекершер ОПС
Герзен Д.В.*

18.01.2023

