

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора биологических наук Малышева Михаила Евгеньевича о диссертационной работе 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.

В настоящее время мировые экологические проблемы диктуют необходимость все большей замены натуральных материалов искусственными, которые при неконтролируемом сгорании в пожарах или для утилизации выделяют в окружающую среду огромное количество особо опасных токсикантов.

Работа, связанная с влиянием на организм токсических продуктов горения, требует от сотрудников высокого уровня здоровья и устойчивости к хронической внешней интоксикации, что накладывает дополнительные требования при профессиональном отборе кандидатов. Используемые современные методы профессионального отбора не позволяют в полной мере оценить уровни устойчивости организма кандидатов к токсическим нагрузкам от продуктов горения. Длительные физические воздействия пожаров и продуктов горения усугубляют действия токсикантов, снижают профессиональную работоспособность. Несмотря на то, что в последнее время во многих странах идет активный поиск молекулярно-генетических маркеров для профессионального отбора лиц, связанных с опасными факторами в профессиональной деятельности, это направление остается малоизученным.

В представленной диссертационной работе на основании комплексной оценки степени накопления стойких органических загрязнителей в липидах крови, уровня генотоксических изменений, нарушений функционального состояния организма, при выполнении задач, связанных с хронической внешней интоксикацией продуктами горения, автор решает проблему раскрытия молекулярно-генетических механизмов резистентности организма к действиям токсикантов, что позволяет своевременно проводить мероприятия по медицинскому наблюдению за этой категорией лиц, а также способствует сохранению здоровья и профессионального долголетия у личного состава данных подразделений.

Вх. № 3
«14» января 2023 г.
ФГБУ НКЦТ им. С.Н. Голикова ФМБА России
Диссертационный совет

Научно-практическая значимость работы состоит в том, что:

- на основании комплексной оценки степени накопления диоксинов в липидах крови, уровня генотоксических изменений, нарушений функционального состояния организма дополнены представления о молекулярно-генетических механизмах устойчивости к влиянию токсических продуктов горения;

- обоснованы молекулярно-генетические маркеры, ассоциированные с высоким уровнем активности ферментов детоксикации ксенобиотиков и аэробного метаболизма, обеспечивающих устойчивость нейродинамических функций в условиях хронической интоксикации продуктами горения;

- экспериментально, в модели на животных, определены особенности совокупного воздействия физических и химических факторов на организм.

Полученные данные позволяют более эффективно проводить медицинское сопровождение профессиональной деятельности в результате действия токсических продуктов горения.

Научная новизна работы.

В работе получены оригинальные данные по уровням концентрации токсикантов в приземном атмосферном воздухе при различных локализациях пожаров. Проведена оценка накопления генотоксических изменений и ряда токсикантов в липидах крови лиц, часто контактирующих с токсическими продуктами горения в зависимости от стажа и полиморфизмов генов детоксикации ксенобиотиков. Выявлены взаимосвязи устойчивости организма к хронической интоксикации продуктами горения с генотипами ассоциированных преимущественно с аэробным путем метаболизма генов регуляторов метаболизма. В экспериментальной модели проведена оценка уровней изменений биохимических показателей организма животных при сочетанном влиянии монооксида углерода и ряда физических факторов. Определены гены регуляторов моноаминовых систем головного мозга, ассоциированные с устойчивостью высокой подвижности нервных процессов на фоне хронической интоксикации продуктами горения.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций.

Сформулированные автором положения, выносимые на защиту, и выводы соответствуют материалу, представленному в работе. Объем представленных в диссертации исследований достаточен для формулирования обоснованных заключений. Исследования выполнены на обширном экспериментальном материале и достаточном количестве наблюдений на людях. Обследовано 346 пожарных, выполняющих профессиональные задачи по пожаротушению. Проведено исследование на 372 беспородных белых крысах-самцах в экспериментальной части.

Автор использовал большой комплекс современных клинических, физиологических, молекулярно-генетических, психофизиологических и психологических методик, адекватных цели и задачам исследования.

В основу методологии исследований положены правильные методологические принципы, которые позволили обосновать положения, выносимые на защиту, 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-статических методов с помощью специализированных пакетов прикладных программ для персональных ЭВМ («EXCEL», «STATISTICA-6», «SPSS 11.5»).

Оценка статистической значимости различий показателей в независимых и связанных выборках проведена с использованием *t*-критериев Стьюдента.

Основные материалы диссертации представлены и обсуждены на 8 Российских и Всероссийских научно-практических конференциях, в достаточном объеме отражены в 13 статьях, в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки, из них 11, входящих в Международную наукометрическую реферативную базу данных Scopus.

По теме диссертации получен патент на изобретение.

Диссертация написана хорошим литературным языком, текст диссертации изложен на 262 машинописных листах, достаточно хорошо иллюстрирован 3 рисунками и 61 таблицей, выводы и практические рекомендации логически вытекают из изложенного материала. Список литературы включает 270 ссылок, в том числе 62 - иностранных источников.

Структура работы традиционна и включает введение, обзор научной литературы, описание организации выполнения работы, объема и методик исследования, результаты собственных исследований, заключение, выводы, практические рекомендации, список литературы.

Во введении автор обосновывает актуальность и научную новизну исследования, его практическую и теоретическую значимость, четко определяет цель и задачи работы, формулирует положения, выносимые на защиту. Представлена апробация и реализация материалов исследования.

В **1 главе** автор, привлекая значительное количество литературных источников, всесторонне рассмотрел различные аспекты пожаров и пожаротушения. При этом автор не только рассмотрел научно-методические концепции опасных

факторов пожаров, но, что особенно ценно, большое внимание уделил особенностям хронического воздействия токсических продуктов горения на организм лиц, контактирующих с этими токсикантами многие годы, а также особенно выделил токсическое действие диоксидов. В обзоре большое внимание уделено методам изучения полиморфизмов генов, в частности особенностям полиморфизмов генов детоксикации ксенобиотиков, регуляторов метаболизма и моноаминовой системы головного мозга.

Большое внимание автором уделено методической стороне исследования (**2 глава**). Применяемые методики исследования достаточно хорошо обоснованы. Автор для решения поставленных задач избрал сложный, но единственно правильный путь комплексного подхода, позволяющего оценить все уровни устойчивости организма к экстремальным токсическим факторам продуктов горения при выполнении профессиональных задач (психофизиологический, физиологический, молекулярно-генетический, цитогенетический и биохимический).

Методическая оснащенность исследования и применяемый математический аппарат обработки результатов соответствуют поставленным целям и задачам исследования.

Собственные экспериментальные материалы исследования представлены в 3, 4, 5 и 6 главах диссертации. Результаты исследования изложены в логической последовательности.

В **3 главе** проведена оценка кумуляции диоксинов и степень кариопатологии в организме человека в зависимости от полиморфизмов генов детоксикации ксенобиотиков. при этом сначала были проанализированы токсикометрические показатели атмосферного воздуха при различных локализациях пожаров.

Дальнейшее исследование, отраженное в **4 главе**, представляет результаты, проведенного анализа изменений регуляции функциональных систем организма у пожарных с различным стажем влияния токсических продуктов горения в зависимости от полиморфных вариантов генов регуляторов метаболизма.

На следующем этапе в **5 главе** на основании оценки нейродинамических свойств центральной нервной системы, умственной работоспособности и познавательных психических процессов, обоснованы молекулярно-генетические критерии высокой нейрофизиологической устойчивости организма к влиянию токсических продуктов горения.

Шестая глава посвящена экспериментальному исследованию на лабораторных животных, в ней представлены результаты анализа биологического отклика на сочетанное влияние токсичных продуктов горения и вредных физических факторов.

Обсуждение материала диссертации осуществляется по ходу изложения.

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

Рекомендации по использованию материалов диссертации.

Материалы диссертации целесообразно использовать в работе медицинских учреждений, обеспечивающих сопровождение профессиональной деятельности лиц подвергающихся частому воздействию токсических продуктов горения, а также в учебном процессе медицинских вузов по дисциплине токсикология.

В целом работа написана хорошим литературным языком, грамотно, стиль изложения доказательный. Автор показал умение самостоятельно вести исследования и обобщать их результаты до решения конкретной научной задачи. Работа выполнена профессионально и заслуживает положительной оценки.

Замечания к работе.

Диссертационную работу В.Е.Крифта характеризуют научная новизна и практическая значимость, достаточный объем выборки и использование корректных методов статистического анализа полученных данных, а также грамотная научная трактовка результатов исследования.

При общей положительной оценке работы имеется ряд замечаний дискуссионного характера.

1. Резервные возможности организма, которые в работе упоминаются часто, не могут быть определены без наличия нагрузочных проб, однако таких проб использовано недостаточно.
2. При сравнении результатов исследования разных групп часто не учитывается, соотношение величин показателей с нормативными значениями.

Хотелось бы услышать от автора ответы на следующие **вопросы:**

1. По какому принципу автор подбирал кандидатные гены? Возможно ли применение методики данного исследования для оценки устойчивости к влиянию токсических продуктов не только у пожарных, а, например, у рабочих предприятий химической промышленности?
2. С формированием каких нозологических форм ассоциированы полиморфизмы генов детоксикации ксенобиотиков именно у пожарных?
3. Какие меры профилактики могут быть использованы для повышения устойчивости организма пожарных к влиянию токсических продуктов горения?

Заключение.

Диссертационная работа Крийта Владимира Евгеньевича на тему: «Молекулярно-генетические критерии устойчивости организма к профессионально обусловленному воздействию токсичных продуктов горения», представленная на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности 3.3.4. Токсикология, является завершенной научной квалификационной работой, в которой решена актуальная научно-практическая проблема токсикологии по разработке методов оценки уровня резистентности организма к влиянию токсических продуктов горения.

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.

Заведующий Городской лабораторией иммуногенетики и серодиагностики, Государственного бюджетного учреждения «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе», доктор биологических наук (специальность: 3.3.8. – Клиническая лабораторная диагностика)

«16» января 2023 г.

Малышев Михаил Евгеньевич

Подпись д.б.н. Малышева М.Е. удостоверяю.
Ученый секретарь Ученого совета
ГБУ СПб НИИ СП им. И.И. Джанелидзе,
доктор медицинских наук,
профессор

Вербицкий Владимир Георгиевич



Государственное бюджетное учреждение «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе»

Адрес: 192242, Санкт-Петербург, Будапештская ул., д. 3, лит. А.

Тел. +7(812) 384-46-70

<https://emergency.spb.ru/>; e-mail: info@emergency.spb.ru