




Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека

**Федеральное бюджетное учреждение науки  
«Екатеринбургский медицинский – научный центр профилактики  
и охраны здоровья рабочих промпредприятий»  
(ФБУН ЕМНЦ ПОЗРПП Роспотребнадзора)**

УТВЕРЖДАЮ

Директор  
Федерального бюджетного учреждения  
науки «Екатеринбургский медицинский –  
научный центр профилактики и охраны  
здоровья рабочих промпредприятий»  
Федеральной службы по надзору в сфере  
защиты прав потребителей и  
благополучия человека, д-р мед. наук

  
М.П. Сутункова

« 30 » декабря 2022 г.



**ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ**

Федерального бюджетного учреждения науки «Екатеринбургский медицинский – научный центр профилактики и охраны здоровья рабочих промпредприятий» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека о научно-практической значимости диссертации

**Крийта Владимира Евгеньевича**

«Молекулярно-генетические критерии устойчивости организма к профессионально обусловленному воздействию токсичных продуктов горения», представленной на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности 3.3.4. Токсикология

**Актуальность темы диссертационной работы и ее связь с соответствующими отраслями науки и практической деятельности**

Диссертационная работа В.Е. Крийта посвящена решению одной из актуальных проблем медико-биологической науки – изучению генетических

Вх. № 1

«17» января 2023 г.

ФГБУ НКЦТ им. С.Н. Голикова ФМБА России  
Диссертационный совет



детерминант в качестве маркеров резистентности к профессионально обусловленному воздействию токсичных продуктов горения. Следует отметить, что данное направление находится «на острие науки», поскольку выявление групп лиц, предрасположенных к высокой переносимости токсичных продуктов горения, по данным молекулярно-генетического мониторинга существенно облегчит задачу комплектования подразделений среди пожарных, выполняющих профессиональные задачи по пожаротушению.

Успехи развития исследований по изучению токсикологии продуктов горения позволяют положительно решать рассматриваемые задачи в рамках концепции сохранения здоровья лиц, подвергающихся профессионально обусловленному воздействию токсичных продуктов горения. Диссертант работает в Федеральном бюджетном учреждении науки «Северо-Западный научный центр гигиены и общественного здоровья» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, где это направление успешно развивается.

На основании комплексной оценки функционального состояния организма, биохимического гомеостаза и уровня профессиональной работоспособности пожарных, диссертант ставит цель раскрыть молекулярно-генетические механизмы устойчивости к влиянию токсических продуктов горения. Выбор темы диссертантом следует признать целесообразным в связи с высокой актуальностью проблемы и ориентированностью на практическое применение. Это подкрепляется различными современными экспериментальными подходами к решению поставленных цели и задач исследования, многочисленными экспериментами и значительным объемом самого диссертационного исследования. Работа В.Е. Крйта, по своей сути, представляет фундаментальный труд, направленный на решение важнейших задач токсикологии, ориентированных не только на проблемы токсикологии, но и медицины чрезвычайных ситуаций. Такое сочетание, фундаментальность и практическая применимость, делает диссертационное исследование



Владимира Евгеньевича Крийта не только актуальной, но и высоко практически значимой работой.

### **Обоснованность основных научных положений, выводов и практических рекомендаций**

Цель исследования диссертанта заключается в определении молекулярно-генетических критериев устойчивости к влиянию профессионально обусловленного воздействия токсичных продуктов горения на основе комплексной оценки функционального состояния организма, биохимического гомеостаза и уровня профессиональной работоспособности пожарных. На основании цели сформулированы конкретные задачи исследования, такие как: оценка особенностей распределения и концентрации токсичных продуктов горения при пожарах различной локализации, поиск генов первой и второй фаз детоксикации ксенобиотиков, ассоциированных с высокой детоксикационной активностью, анализ зависимости содержания диоксинов в липидах крови в зависимости от полиморфных вариантов этих генов, установление степени генотоксических эффектов диоксинов с помощью оценки кариопатологических проявлений у пожарных в зависимости от полиморфных вариантов генов детоксикации ксенобиотиков и стажа профессиональной деятельности, определение особенности резистентности организма пожарных к монооксиду углерода в зависимости от полиморфизмов генов регуляторов метаболизма (ACTN3, TFAM, PPARA, PPARGC1A), выявление полиморфных вариантов генов-регуляторов моноаминовой системы головного мозга (5HTT, 5HT2A, COMT, DRD1 и DRD2), ассоциированных с высокой нейрофизиологической устойчивостью организма к продолжительному воздействию токсичных продуктов горения. В экспериментах на лабораторных животных автором выявлены особенности сочетанного влияния токсичных продуктов горения и ряда физических факторов, сопровождающих пожар (высокая температура, вибрация, шум), на регуляцию функциональных систем организма, поведенческие реакции и



физическую работоспособность. Для решения этих задач автор использовал большой набор современных физиологических, психофизиологических, биохимических, цитогенетических и молекулярно-генетических методов исследования. Постановка цели и задач работы конкретны и логичны. Примененные методы исследования, а также характер и количество полученного материала адекватны задачам диссертации. Значительный объем данных, их статистическая обработка и высокий уровень анализа позволяют считать результаты диссертационной работы достоверными, а положения и выводы – обоснованными.

В ходе исследований диссертант получил ряд важных результатов. В частности, у носителей полиморфных вариантов генов детоксикации ксенобиотиков EPHX1 Tyr/Tyr, CYP1A1 A/A, GSTT1 I/I, GSTM1 I/I, GSTP1 A/A, GSTP1 C/C, концентрация диоксинов липидов крови у носителей этих генотипов в 4 раза меньше, а риск возникновения кариопатологии под воздействием генотоксикантов значительно ниже, чем в других группах, что доказывает ассоциацию этих генотипов с высокой детоксикационной активностью ферментов 1-й и 2-й фаз биотрансформации. Полученные результаты позволяют определить маркеры для выявления лиц с высокой устойчивостью организма к профессионально обусловленному воздействию токсичных продуктов горения.

Автор установил, что полиморфные варианты генов-регуляторов моноаминовых систем головного мозга 5HTT L/L, 5HT2A C/C, COMT Val/Val, DRD2/ANKK1 Glu/Glu ассоциированы с более высокой когнитивной гибкостью, подвижностью нервных процессов и устойчивостью нервной системы к воздействию токсичных продуктов горения и могут служить для выявления пригодности кандидатов к использованию сложных кибернетических и робототехнических систем в процессе выполнения профессиональных задач по пожаротушению.

Важным практическим результатом, полученным в модели на лабораторных животных, стало выявление факта, что сочетание воздействия



токсичных продуктов горения и ряда физических факторов, характерных для профессиональной деятельности по пожаротушению, таких как высокая температура, шум и вибрация, вызывает у крыс более существенные и длительные изменения гомеостаза и поведенческих реакций, чем изолированные воздействия, а многократное действие значительно усугубляет эти нарушения.

Результаты исследований репрезентативны, корректно обработаны и не вызывают сомнений.

### **Обоснованность и достоверность результатов исследования**

Представлен большой объем экспериментальных данных. Динамические наблюдения проведены с привлечением 350 человек, из них 234 человека, участвующих непосредственно в пожаротушении (пожарные), и 116 сотрудников, осуществляющих надзорные мероприятия, в том числе следственные и иные действия на местах пожара. Контрольную группу составили 82 спасателя, не участвующих в пожаротушении. Корректная статистическая обработка, четкое представление в виде таблиц и рисунков, обстоятельного описания, а также достаточный теоретический анализ позволяет квалифицировать результаты диссертационной работы как достоверные, а положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации как вполне обоснованные.

### **Научная новизна**

Диссертант описывает оригинальные данные по особенностям распределения и концентрации токсичных продуктов горения в воздушной среде при пожарах различной локализации. В работе проведена сравнительная характеристика степени кумуляции диоксинов в липидах крови пожарных в зависимости от полиморфизмов генов биотрансформации ксенобиотиков и профессионального стажа пожаротушения. Проведен сравнительный анализ степени функциональных резервов, уровня умственной и физической



работоспособности у пожарных, непосредственно участвующих в пожаротушении и лиц, выполняющих другие профессиональные задачи в зависимости от полиморфизмов генов-регуляторов метаболизма.

Результатом исследования стало выявление взаимосвязи между различными генотипами регуляторов метаболизма ACTN3, TFAM, PPARA и PPARGC1A, адаптационным потенциалом и функциональными резервами организма, определены аллели этих генов, ассоциированные с высокой устойчивостью к воздействию токсичных продуктов горения.

Проведена сравнительная характеристика нейрофизиологической устойчивости и умственной работоспособности в зависимости от полиморфных вариантов генов регуляторов моноаминовой системы головного мозга пожарных и лиц группы контроля. Определены генотипы генов регуляторов моноаминовых систем головного мозга, ассоциированных с сохранением высоких кондиций нейродинамических функций на фоне воздействия токсичных продуктов горения на организм пожарных.

Важным результатом работы стало выявление особенностей динамики иммунологических, биохимических показателей, поведенческих реакций и физической работоспособности в эксперименте на животных, моделирующем сочетанное однократное и многократное воздействие монооксида углерода и высокой температуры воздуха. Проведена оценка нарушений гуморальной регуляции катехоламинов, кортизола и поведенческих реакций в модели на лабораторных животных после однократного и многократного сочетанного воздействия монооксида углерода и виброакустических стимулов.

### **Значимость для науки и практики**

Теоретическое значение диссертационной работы В.Е. Крийта следует оценить как высокое, поскольку она изначально является фундаментальной по направленности, нацеленной на разработку медико-биологических задач. В частности, полученные результаты существенно расширяют представления о физиологических и молекулярно-генетических механизмах устойчивости организма к воздействию токсикантов. На основании анализа генотоксических



изменений, в работе доказана взаимосвязь полиморфных вариантов генов, ассоциированных преимущественно с высокой детоксикационной активностью ферментов биотрансформации ксенобиотиков. Расширены представления о взаимосвязи полиморфных вариантов генов-регуляторов метаболизма с преимущественно аэробным типом метаболизма и высоким уровнем устойчивости организма пожарных к воздействию токсичных продуктов горения. Выявлены полиморфизмы генов-регуляторов моноаминовых систем головного мозга, ассоциированные с высоким уровнем нейрофизиологической устойчивости к хроническому воздействию токсичных продуктов горения. Получены результаты, раскрывающие особенности влияния сочетанного действия токсичных продуктов горения и высокой температуры окружающей среды, выраженные во взаимном усугублении нарушений регуляции функциональных систем организма. Определены взаимно отягчающие особенности изменений гуморальной регуляции и нарушений нервных процессов центральной нервной системы при сочетанном воздействии монооксида углерода, шума и вибрации.

Практическая значимость исследования определяется обоснованием подходов к молекулярно-генетическим методам оценки уровня резистентности организма к воздействию токсикантов, что позволяет своевременно проводить коррекционные мероприятия, повышающие физиологические резервы и работоспособность пожарных. Выявление полиморфных вариантов генов-регуляторов метаболизма, ассоциированных с высоким риском различных заболеваний, позволяет проводить раннюю реабилитацию, на донологическом этапе, что способствует сохранению здоровья и профессионального долголетия пожарных, выполняющих профессиональные задачи по пожаротушению. Полученные данные следует рассматривать как новые, имеющие важное теоретическое значение для токсикологии, генетики, физиологии труда и общемедицинской практики.

Результаты исследований Владимира Евгеньевича Крийта могут быть полезны для научно-исследовательских работ, проводимых в Федеральном



государственном бюджетном учреждении «Научно-клинический центр токсикологии имени академика С.Н. Голикова» Федерального медико-биологического агентства, Федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Российский университет дружбы народов», Федеральном государственном бюджетном учреждении «Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины» Министерства обороны Российской Федерации, Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Институт экспериментальной медицины», Федеральном государственном бюджетном военном образовательном учреждении высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Смоленский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, для подготовки и повышения квалификации токсикологов, физиологов, фармакологов, биохимиков, патофизиологов, профпатологов.

### **Структура и оформление диссертационной работы**

Диссертация изложена на 262 страницах и состоит из введения, шести глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературных источников и приложения.

Работа иллюстрирована 61 таблицей и 3 рисунками. Список литературы представлен 270 источниками, из них 62 иностранных. Построение



диссертации традиционное и соответствует ГОСТ Р 7.0.11-2011. Диссертация написана хорошим литературным языком и легко читается.

### **Статистика**

Полученные данные корректно обработаны с применением современных методов статистики. Используемые статистические методы позволяют адекватно оценивать полученные результаты.

### **Публикации**

По теме диссертации опубликовано 25 научных работ: из них 13 статей - в рецензируемых журналах, входящих в перечень ВАК, 11 из них - в журналах, входящих в библиографическую базу данных Scopus, 8 тезисов и статей в сборниках научно-практических конференций.

Публикации отражают основные результаты диссертационной работы, полученные автором.

Автореферат диссертации полностью соответствуют разделам и содержанию диссертационной работы, оформлен в соответствии с требованиями ГОСТ Р 7.0.11-2011.

### **Выводы**

Диссертация содержит 9 выводов и 3 положения научно-практических рекомендаций. Все выводы обоснованы и логично вытекают из основного содержания диссертации. Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и заключений соискателя следует признать высокой, что обеспечивается как количественной стороной изученного материала, так и качеством его обработки.



## Замечания и вопросы

Принципиальных замечаний по диссертации нет. Однако в ходе прочтения диссертации В.Е. Кривта возник ряд вопросов, носящих уточняющий характер:

1. По поводу методики (стр. 128-152 диссертации, стр. 16, 24-27 автореферата). Насколько выбор генов-регуляторов энергетического метаболизма и генов-регуляторов моноаминергической передачи в достаточной степени может характеризовать изменения устойчивости к действию токсикантов: убыль, прирост, восстановление? Если энергетический метаболизм лежит в основе выносливости и физической работоспособности – это очевидно, то моноамины, как правило, определяют лишь эмоциональный фон, настроение, то есть тоническую функцию мозга, и прямо не влияют на физическую работоспособность. Как связать эти два аспекта исследования? Просьба дать более подробное пояснение.

2. Второй вопрос практический и следует из практических рекомендаций (стр. 216 диссертации, стр. 40 автореферата). Один из пунктов практических рекомендаций гласит о необходимости использовать анализ полиморфизмов генов-регуляторов метаболизма и генов биотрансформации ксенобиотиков. Анализ полиморфизмов предполагает определенные материальные затраты, в чем заключается преимущество этого метода?

3. Автор использовал цитогенетические методики (стр. 117-128 диссертации, стр. 22-23 автореферата), но нет отражения, как это связано с заболеваемостью, какие нозологические формы преобладают у пожарных с той или иной степенью кариопатологии? Просьба пояснить более подробно.

Перечисленные вопросы не меняют общего положительного впечатления от работы и носят дискуссионный характер.



## Заключение

Диссертация Крйта Владимира Евгеньевича «Молекулярно-генетические критерии устойчивости организма к профессионально обусловленному воздействию токсичных продуктов горения», выполненная при научном консультировании доктора медицинских наук Владимира Леонидовича Рейнюка и представленная на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности 3.3.4. Токсикология, является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании самостоятельно выполненных автором исследований содержится решение актуальной научной проблемы, связанной с изучением молекулярных механизмов и разработкой критериев устойчивости организма к профессионально обусловленному воздействию токсичных продуктов горения, что имеет существенное значение для экспериментальной и клинической токсикологии.

Оценивая работу, следует отметить, что ее актуальность, научная новизна, объем, глубина проведенных исследований, современное методическое обеспечение, эффективное использование статистических методов анализа, достоверность полученных фактических данных, практическая значимость результатов, полнота изложения материалов диссертации в опубликованных работах, их научная трактовка, позволяют заключить, что научная работа Владимира Евгеньевича Крйта отвечает всем требованиям, предъявляемым к докторским диссертациям, изложенным в п. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 года N 842 (редакция от 26 сентября 2022 года N 1690), а ее автор Крйт Владимир Евгеньевич заслуживает присуждения искомой степени доктора биологических наук по специальности 3.3.4. Токсикология.



Настоящий отзыв о научно-практической значимости диссертации Крийта Владимира Евгеньевича на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности 3.3.4. Токсикология подготовлен заведующим отделом токсикологии и биофилактики, старшим научным сотрудником, доктором биологических наук Минигалиевой Ильзирой Амировной, заслушан, обсуждён и одобрен на заседании Учёного совета Федерального бюджетного учреждения науки «Екатеринбургский медицинский – научный центр профилактики и охраны здоровья рабочих промпредприятий» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека (ФБУН ЕМНЦ ПОЗРПП Роспотребнадзора), протокол № 11/2022 от «27» декабря 2022 г.

Заведующий отделом  
токсикологии и биофилактики,  
старший научный сотрудник,  
доктор биологических наук по  
специальности 14.02.01. Гигиена

И.А. Минигалиева

«27» декабря 2022 г.

Подпись заведующего отделом токсикологии и биофилактики, старшего научного сотрудника, доктора биологических наук Минигалиевой Ильзиры Амировны

ЗАВЕРЯЮ:

Начальник отдела кадров  
ФБУН ЕМНЦ ПОЗРПП Роспотребнадзора



Т.В. Борсук

Сведения о ведущей организации:

Федеральное бюджетное учреждение науки «Екатеринбургский медицинский – научный центр профилактики и охраны здоровья рабочих промпредприятий» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека (ФБУН ЕМНЦ ПОЗРПП Роспотребнадзора)

Адрес организации: 620014, г. Екатеринбург, ул. Попова, д. 30

Телефон: +7 (343) 253-87-54, +7 (343) 253-04-40

Адрес электронной почты: info@ymrc.ru