

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА 68.1.005.01,
СОЗДАННОГО НА БАЗЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО
БЮДЖЕТНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ «НАУЧНО-КЛИНИЧЕСКИЙ ЦЕНТР
ТОКСИКОЛОГИИ ИМЕНИ АКАДЕМИКА С.Н. ГОЛИКОВА
ФЕДЕРАЛЬНОГО МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКОГО АГЕНТСТВА», ПО
ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ ДОКТОРА НАУК**

аттестационное дело № _____

решение диссертационного совета от 07.02.2023 № 9

О присуждении Крийту Владимиру Евгеньевичу гражданину Российской Федерации ученой степени доктора биологических наук.

Диссертация «Молекулярно-генетические критерии устойчивости организма к профессионально обусловленному воздействию токсичных продуктов горения» по специальности 3.3.4. Токсикология принята к защите 18.10.2022 года (протокол заседания № 6) диссертационным советом 68.1.005.01, созданным на базе Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-клинический центр токсикологии имени академика С.Н. Голикова Федерального медико-биологического агентства» (ФГБУ НКЦТ им. С.Н. Голикова ФМБА России), 192019, г. Санкт-Петербург, ул. Бехтерева д. 1 (Приказ Рособнадзора от 10.09.2010 № 2296-576, Приказ Министерства науки и высшего образования от 03.06.2021 № 561/нк).

Соискатель Крийт Владимир Евгеньевич, 14 августа 1985 года рождения. Диссертацию на соискание ученой степени кандидата химических наук «Взаимосвязь транспортных характеристик и структуры щелочных боратных и фосфатных стеклообразных композиций» по специальности 02.00.21 – химия твердого тела защитил в 2012 году в диссертационном совете Д 212.232.41, созданном на базе Федерального государственного бюджетного образовательного

учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет», работает руководителем отдела комплексной гигиенической оценки физических факторов 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 (ФБУН «СЗНЦ гигиены и общественного здоровья» Роспотребнадзора).

Диссертация выполнена в отделе комплексной гигиенической оценки физических факторов ФБУН «СЗНЦ гигиены и общественного здоровья» Роспотребнадзора.

Научный консультант - доктор медицинских наук, доцент Рейнюк Владимир Леонидович, ФГБУ НКЦТ им. С.Н. Голикова ФМБА России, врио директора.

Официальные оппоненты:

Кравцов Вячеслав Юрьевич, доктор биологических наук, профессор, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Национальный исследовательский университет ИТМО» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, научно-образовательный центр инфохимии, профессор - исследователь;

Малышев Михаил Евгеньевич, доктор биологических наук, Государственное бюджетное учреждение «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи имени И.И. Джанелидзе», Городская лаборатория иммуногенетики и серодиагностики, заведующий;

Черный Валерий Станиславович, доктор медицинских наук, доцент, Федеральное государственное казенное военное образовательное учреждение высшего образования «Военный институт физической культуры» Министерства обороны Российской Федерации, кафедра медико-биологических дисциплин, заведующий,

дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация 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, г. Екатеринбург в своем положительном отзыве, подписанном **Минигалиевой Ильзирой Амировной**, доктором биологических наук, отдел токсикологии и биопрофилактики, заведующий, указала, что диссертация Крийта 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 Крийта отвечает всем требованиям, предъявляемым к докторским диссертациям, изложенным в пунктах 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 Крийт Владимир Евгеньевич заслуживает

присуждения искомой степени доктора биологических наук по специальности
3.3.4. Токсикология.

Соискатель имеет 59 опубликованных работ, в том числе по теме диссертации опубликовано 25 работ, из них в рецензируемых научных изданиях - 13 работ, из них 11 в журналах, входящих в библиографическую базу данных Scopus, 8 публикаций в сборниках материалов научно-практических конференций. В работах представлены результаты оценки действия токсичных продуктов горения на организм и молекулярно-генетические критерии устойчивости к действию факторов пожаров. В диссертации отсутствуют недостоверные сведения из опубликованных соискателем ученой степени работ. Авторский вклад соискателя состоял в анализе данных научной литературы, разработке концепции и дизайна исследования, выполнении всех экспериментальных исследований, анализе полученных результатов и их интерпретации. Наиболее значимые работы по теме диссертации:

1. Крийт, В.Е. Оценка концентрации диоксинов в липидах крови пожарных в зависимости от полиморфных вариантов генов детоксикации ксенобиотиков / В.Е. Крийт, Ю.Н. Сладкова, М.В. Санников, А.О. Пятибрат // Здоровье населения и среда обитания. – 2020. – № 10 (331). – С. 65–74.

2. Крийт, В.Е. Гигиенические аспекты трудовой деятельности пожарных / В.Е. Крийт, Ю.Н. Сладкова, М.В. Санников, А.О. Пятибрат // Медицина труда и промышленная экология. – 2020. – № 60 (8). – С. 494–502.

3. Крийт, В.Е. Влияние полиморфизмов генов детоксикации ксенобиотиков и стажа работы на уровень кумуляции диоксинов в организме сотрудников МЧС России / В.Е. Крийт, М.В. Санников, Ю.Н. Сладкова, А.О. Пятибрат // Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях. – 2020. – № 2. – С. 55-68.

4. Крийт, В.Е. Результаты исследований генотоксических эффектов диоксинов в зависимости от полиморфизмов генов детоксикации ксенобиотиков и стажа работы пожарных / В.Е. Крийт, Ю.Н. Сладкова, С.Б. Мельнов, В.Л. Рейнюк, А.О. Пятибрат // Здоровье населения и среда обитания. – 2022. – Т. 30, № 5. – С. 65–75.

5. Крийт, В.Е. Наследственные особенности психофизиологической устойчивости к влиянию токсичных продуктов горения у пожарных / В.Е. Крийт, М.В. Санников, С.Б. Мельнов, Ю.Н. Сладкова, А.О. Пятибрат // Профилактическая медицина. – 2022. – Т. 25, № 3. – С. 62–72.

6. Крийт, В.Е. Особенности когнитивных психических процессов и нейродинамических свойств центральной нервной системы у пожарных в зависимости от полиморфизмов генов регуляторов моноаминовой системы головного мозга / В.Е. Крийт, Ю.Н. Сладкова, М.В. Санников, А.Б. Гудков, А.О. Пятибрат // Экология человека. – 2022. – Т. 29, №6. – С. 437–456.

На диссертацию и автореферат поступили отзывы:

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 - ведущая организация.

Отзыв положительный, содержит вопросы.

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.

Кравцов В.Ю. - официальный оппонент, доктор биологических наук, профессор. Отзыв положительный, содержит замечания и вопрос.

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

2) Во второй главе работы описание методик исследования изложено не последовательно, часто без указания 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 определенных 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.

Мальшев М.Е. - официальный оппонент, доктор биологических наук. Отзыв положительный, содержит замечания и вопросы.

Замечания:

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.

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?

Черный В.С. - официальный оппонент, доктор медицинских наук, доцент.
Отзыв положительный, содержит замечания и вопрос.

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.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается высоким уровнем их компетентности, известными научными исследованиями, публикационной активностью по специальности 3.3.4. Токсикология, наличием в ведущей организации ученых, известных своими исследованиями по теме защищаемой диссертации.

Отзывы на автореферат.

Толкач П.Г. - доктор медицинских наук, преподаватель кафедры военной токсикологии и медицинской защиты Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации». Отзыв положительный, содержит замечание и вопросы.

В качестве замечания, не влияющего на общую положительную оценку работы, следует отметить отсутствие в тексте автореферата данных по результатам оценки физической выносливости животных после комбинированного воздействия токсичных продуктов горения и гипертермии.

Вопросы:

1. В ходе проведённого исследования было показано, что у пожарных, с сочетанием генотипов, ассоциированных с преобладанием склонности к аэробному метаболизму устойчивость сердечно-сосудистой, дыхательной и центральной нервной системы выше к воздействию токсичных продуктов горения по сравнению с пожарными с сочетанием генотипов, ассоциированных с низкой аэробной производительностью. Как Вы считаете это связано с повышенной устойчивостью организма к опосредованному действию монооксида углерода или к другим продуктам горения (например, цианистому водороду)?

2. Согласно данным литературы, за 4 ч после окончания воздействия экскретируется около 96 % монооксида углерода, поступившего в организм ингаляционным путём (Зобнин Ю.В., 2011). Как Вы считаете, с чем связана столь высокая концентрация карбоксигемоглобина в крови пожарных через 3 и 8 ч после окончания пожаротушения?

3. В чем, на Ваш взгляд, заключается патогенетическая основа выявленного агонизма комбинированного действия монооксида углерода и гипертермии на организм животных?

Долгих О.В. - доктор медицинских наук, доцент, заведующий отделом иммунобиологических методов диагностики Федерального бюджетного учреждения науки «Федеральный научный центр медико-профилактических

технологий управления рисками здоровью населения», г. Пермь. Отзыв положительный содержит вопрос.

В каких случаях автор предлагает проводить оценку генотоксичности?

Ложкина О.В. - доктор технических наук, профессор, профессор кафедры физико-химических основ процессов горения и тушения Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский университет государственной противопожарной службы Министерства Российской Федерации по делам гражданской обороны, чрезвычайным ситуациям и ликвидации последствий стихийных бедствий имени героя Российской Федерации генерала армии Е.Н. Зиничева». Отзыв положительный, содержит замечания:

1. Из материалов автореферата непонятно, проводилось ли сопоставление результатов оценки генетической устойчивости или предрасположенности к воздействию опасных факторов пожара с данными медицинских осмотров, которые сотрудники ГПС МЧС России регулярно проходят, в т.ч. с целью выявления профессионально обусловленных заболеваний.

2. В автореферате автор справедливо отмечает, что исследованию токсического действия продуктов горения, в т.ч. монооксида углерода, посвящено немало работ отечественных и зарубежных исследователей. В связи с этим, желательно акцентировать, чем полученные результаты натуральных экспериментов по оценке негативного влияния монооксида углерода, проведенных с участием лабораторных животных, отличаются от уже известных данных.

3. Желательно приводить расшифровку аббревиатур, понятных профессиональному сообществу, но не являющихся общеупотребимыми, как например в табл.3 автореферата: ПХДД, ПХДФ, ПХБ.

Дрыгина Л.Б. - доктор биологических наук, профессор, ведущий научный сотрудник Научно-исследовательского центра Федерального государственного бюджетного учреждения «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины имени А.М. Никифорова» МЧС России. Отзыв положительный, замечаний и вопросов не содержит.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

разработана и научно обоснована новая концепция молекулярных механизмов генетической устойчивости организма к профессионально обусловленному действию токсичных продуктов горения и других вредных факторов пожаров;

предложены оригинальные методы оценки устойчивости организма к профессионально обусловленному воздействию токсичных продуктов горения в зависимости от полиморфных вариантов генов детоксикации ксенобиотиков;

доказана целесообразность скринингового исследования полиморфизма генов EPHX1, CYP1A1, GSTT1, GSTM1, GSTP1, ACTN3, TFAM, PPARA, PPARGC1A, COMT, 5HTT, 5HT2A, DRD2 при проведении профессионального отбора среди пожарных, подвергающихся высокой химической нагрузке;

введены цитогенетические критерии высокого риска возникновения кариопатологии под действием диоксинсодержащих продуктов горения и обоснована их взаимосвязь с генотипами генов, ассоциированных с низкой активностью ферментов первой и второй фаз детоксикации.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

доказана зависимость полиморфных вариантов генов, ассоциированных преимущественно с аэробным типом метаболизма, обеспечивающим высокий уровень резистентности организма пожарных к действию монооксида углерода;

изложены доказательства реализации молекулярно-генетических механизмов через систему генов регуляторов, ассоциированных преимущественно с аэробным типом метаболизма, обеспечивающих устойчивость организма при действии повышенных концентраций монооксида углерода;

раскрыты механизмы сочетанного действия токсикантов и гипертермии на регуляцию функциональных систем организма с помощью экспериментальной модели на лабораторных животных;

изучены особенности изменений гуморальной регуляции и нарушений центральной нервной системы при сочетанном действии монооксида углерода, шума и вибрации;

проведена модернизация существующих методических подходов к персонализированной профилактике негативных последствий действия токсичных продуктов горения при выполнении задач, связанных с пожаротушением, а также цитогенетических методов оценки уровня резистентности организма к действию вредных факторов пожаров.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что:

разработаны и внедрены методы молекулярно-генетической оценки устойчивости к влиянию токсических продуктов горения для профессионального отбора и диспансеризации личного состава подразделений МЧС России, участвующих в пожаротушении:

– в образовательный процесс кафедры терапии и интегративной медицины института ДПО «Экстремальная медицина» ФГБУ ВЦЭРМ им. А.М. Никифорова МЧС России при подготовке аспирантов, ординаторов и повышении квалификации медицинского персонала МЧС России, в рамках Приказов МЧС России об организации обучения по программам высшего и дополнительного профессионального образования (акт внедрения материалов диссертационной работы от 19.07.2022 г.);

– в научно-исследовательскую работу МЧС России, в рамках выполнения ФГБУ ВЦЭРМ им. А.М. Никифорова государственного задания в ходе НИР «Совершенствование профилактической работы по снижению заболеваемости болезней органов дыхания у сотрудников МЧС России, осуществляющих свою профессиональную деятельность в изолирующих средствах индивидуальной защиты органов дыхания», (номер государственной регистрации 121062300159-0) по Плану научно-исследовательских и опытно-конструкторских работ МЧС России на 2021 год, утвержденного Приказом МЧС России от 29.01.2021 г. № 37 п. 3 раздела VIII, (акт внедрения материалов диссертационной работы от 19.07.2022 г.);

– в образовательный процесс кафедры экстремальной медицины, травматологии, ортопедии и военно-полевой хирургии Федерального

государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (акт внедрения материалов диссертационной работы от 02.06.2022 г.);

– в научно-методическую работу Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-клинический центр токсикологии имени академика С.Н. Голикова Федерального медико-биологического агентства» (акт внедрения материалов диссертационной работы от 25.03.2022 г. № 1-22);

– в клиническую работу Поликлиники № 1 Федерального казенного учреждения здравоохранения «Медико-санитарная часть МВД России по Санкт-Петербургу и Ленинградской области» (акт внедрения материалов диссертационной работы от 18.05.2022 г.);

определены перспективы использования методических подходов, разработанных на основе молекулярно-генетических критериев устойчивости организма пожарных к действию основных токсичных продуктов горения;

создана система практических рекомендаций, позволяющая использовать обоснованные молекулярно-генетические критерии при профессиональном отборе и медицинском сопровождении профессиональной деятельности пожарных;

представлены предложения по дальнейшему совершенствованию методов определения у пожарных маркеров высокого риска развития профессионально обусловленной патологии.

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

результаты получены на сертифицированном оборудовании, использованы репрезентативная выборка, современные физиологические, биохимические, психофизиологические, молекулярно-генетические и клинические методики, показана воспроизводимость результатов исследования в различных условиях, теория согласуется с опубликованными ранее экспериментальными данными по теме диссертации;

идея базируется на анализе опыта, полученного при оценке маркеров генетических детерминант, ассоциированных с высокой активностью ферментов детоксикации ксенобиотиков и моноаминовых систем головного мозга;

использовано сравнение авторских данных с результатами, представленными в независимых источниках по данной тематике;

установлено качественное совпадение авторских результатов с результатами, представленными в научной литературе по данной области исследования;

использованы современные методики сбора и обработки исходной информации, репрезентативные выборки оценки влияния физических и химических факторов пожаров на организм.

Личный вклад соискателя состоит в проведении анализа данных научной литературы по проблеме исследования, обосновании цели и задач исследований, разработке дизайна исследований, выполнении экспериментальных работ, обработке полученных результатов, формулировке положений, выносимых на защиту, написании диссертации, подготовке научных публикаций и докладов.

В ходе защиты диссертации были высказаны следующие критические замечания:

д.м.н., профессора **Ивницкого Ю.Ю.** о недостаточно четком представлении автора о формулировке понятия резистентности организма к действию продуктов горения;

д.м.н., профессора **Головко А.И.**, который обратил внимание на то, что в диссертации не указано, в какой степени полиморфизмы кодирующей части гена (экзона) и некодирующей части гена (интрона) определяют устойчивость организма к действию продуктов горения;

д.м.н., доцента **Лодягина А.Н.** об отсутствии оценки влияния на организм пожарных цианосодержащих продуктов горения.

Соискатель **Крийт Владимир Евгеньевич** согласился с высказанными замечаниями, ответил на заданные в ходе заседания вопросы, привел собственную аргументацию по оценке влияния вредных факторов пожаров на организм.

На заседании 07.02.2023 г. диссертационный совет принял решение за решение актуальной для токсикологии научной проблемы по обоснованию молекулярно-генетических критериев устойчивости организма к профессионально обусловленному действию токсичных продуктов горения, имеющей важное социально-экономическое значение, присудить Крийту В.Е. ученую степень доктора биологических наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 22 человек, из них 7 докторов наук по специальности 3.3.4. Токсикология (биологические науки), участвовавших в заседании, из 28 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за 22, против 0, недействительных бюллетеней 0.

Председатель
диссертационного совета



Баринов Владимир Александрович

Ученый секретарь

диссертационного совета

Луковникова Любовь Владимировна

« 8 » февраля 2023 г.