

## ОТЗЫВ

на автореферат диссертационной работы Медведевой Юлии Сергеевны «Полисистемная оценка генетически обусловленной радиочувствительности организма (экспериментальное исследование)», представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 14.03.03 – патологическая физиология

### **Актуальность работы.**

В настоящее время организм человека повсеместно сталкивается с источниками ионизирующих излучений: в связи с широким распространением в мире атомной промышленности, возникновением техногенных катастроф на ядерных объектах и радиоактивным загрязнением прилежащих территорий, с более высокой частотой использования медицинского облучения в диагностических и терапевтических целях. Почти на порядок более высокие уровни космических излучений воздействуют на космонавтов (около 200 мЗв/год) при осуществлении орбитальных космических полетов. Все это значительно увеличивает контингент людей, контактирующих с источниками ионизирующих излучений.

Вопрос о биологической эффективности повторных воздействий ионизирующих излучений в малых дозах, индивидуальных генотипически обусловленных реакций животных в ближайшем и отдаленном периодах после облучения до настоящего времени окончательно не разрешен, в связи с противоречивостью данных. За прошедшее десятилетие объемные документы по эффектам малых доз были изданы всеми авторитетными международными и национальными организациями, связанными с радиационным воздействием, что указывает на актуальность исследований в данной области радиационной медицины.

В условиях пилотируемых орбитальных полетов на станциях «МИР» и МКС участники экспедиции подвергаются сочетанному воздействию различных стрессорных факторов: вибрации, значительным перегрузкам, невесомости, гипокинезии, измененному химическому составу воздушной среды, сложному по характеру воздействию радиационного фактора, изоляции, а также психоэмоциональному стрессу. Нерадиационные факторы полета могут существенно модифицировать радиационные эффекты, увеличивая радиационные риски снижения работоспособности космонавтов в процессе полетов и риски неблагоприятных отдаленных последствий.

Учитывая новые данные о существенно более высоких значениях суммарного радиационного риска в течение жизни космонавтов в расчете на единицу дозы, были приняты новые принципы нормирования предельных уровней радиационного воздействия на космонавтов, когда за основу были приняты не только риски снижения работоспособности космонавтов в процессе полета, а особенно обращено внимание на высокие значения рисков

возможных неблагоприятных отдаленных последствий. В нормативном документе 2004г Методические указания МУ 2.6.1.44-03-2004«Ограничение облучения космонавтов при околоземных космических полетах (ОКОКП-2004)» предельное значение дозы за всю карьеру космонавтов было обосновано снижено в 4 раза по сравнению с прежним документом ГОСТ 25645. 215-85. Доза за карьеру в нем ограничена значением 1,0 Зв, как в атомной промышленности и в наземных нормативах по радиационной безопасности НРБ 99/2009. При этом в качестве неблагоприятной радиационной патологии учитывали расчетные на основе обобщенной дозы значения суммарного радиационного риска в течение всей жизни космонавтов, включающего не только возможный риск смертности в результате развития канцерогенных опухолей в течение жизни, но особенно риск развития сердечнососудистых болезней, нейродегенеративных болезней из-за недостаточности мозгового кровообращения. Учитывали также повышенный риск инфарктов и инсультов. Было показано, что суммарный радиационный риск более чем в 3 раза превышает риск от канцерогенеза.

На современном этапе развития космонавтики существенно увеличивается длительность полетов и сложность выполняемых полетных программ. Кроме того космические станции будут располагаться на более удаленных от Земли орбитах более 500 км и с большими наклонениями плоскости орбиты по сравнению с МКС. При осуществлении подобных длительных орбитальных полетов уровни радиационного воздействия от источников космических излучений существенно возрастут.

Важно отметить, что уровни радиационного воздействия на мышей при полете на биоспутнике «БИОН-М №1» (рассматриваемый в диссертации наземный и сам космический эксперимент) в 6 раз превышают те, которые имели место на орбитальной станции «МИР» и в 4 раза выше, чем на МКС. За полет биоспутника длительностью 30 суток суммарная поглощенная доза составила 0,05 Гр, а эквивалентная доза от космических излучений 0,1 Зв, что соответствует накопленным дозам космонавтов за полеты продолжительностью 6 месяцев. В связи с вышесказанным становится понятной **актуальность и новизна** проведения исследований по дальнейшему изучению длительного действия на мелких лабораторных животных сочетанного действия ионизирующих излучений и комплекса других нерадиационных факторов полета на биоспутниках серии БИОН-М №1 и БИОН-М №2, которые находились и будут находиться на более удаленных от Земли и высокоширотных орбитах с более высокими наклонениями плоскости орбиты и более высокими уровнями радиационного воздействия.

Важно, что для исследования механизмов, определяющих индивидуальную радиочувствительность и индивидуальные реакции мышей разных линий, диссертант

проанализировала генетически-обусловленные особенности восстановительных и компенсаторные процессов на разных уровнях биологической интеграции при воздействии как сублетальных доз, так и в диапазоне малых доз, наиболее практически важных для решения вопросов радиационного нормирования на Земле и в космосе.

Это все определяет высокую актуальность представленной Медведевой Юлией Сергеевной диссертационной работы, направленной на исследование индивидуальной генетически обусловленной радиочувствительности мышей разных линий, особенно при полисистемном анализе эффектов на разных уровнях биологической организации.

Радиационному воздействию более высоких уровней, чем на Земле, подвергаются кроме космонавтов летчики, осуществляющие полеты на больших высотах. Исследование, проведенное Медведевой Юлией Сергеевной, актуально и для решения отбора и проведения очередных освидетельствований состояния здоровья как летчиков, так и космонавтов. Длительный и напряженный характер работы компенсаторных систем у людей этих профессий может приводить к снижению и даже истощению генетически обусловленного объема функциональных резервов организма у отдельных индивидуумов, что может быть выявлено по индивидуальным реакциям при применении дополнительных функциональных нагрузок.

В последнее время стало возможно использование новых современных методик, связанных с анализом экспрессии генов, протеомным анализом изменения содержания белков в сыворотке крови или в моче испытуемых с целью определения функциональных резервов организма. Фактически появилась возможность исследовать более тщательно состояние организма на молекулярном и клеточном уровнях. В частности применяемый диссертантом метод с использованием лазерной корреляционной спектроскопии позволил ей на молекулярном уровне исследовать состояние белкового обмена и изменение интенсивности катаболических и синтетических процессов в организме на основе анализа характера трансформации размера частиц в плазме крови мышей разных линий при воздействии на них гамма-излучения в больших и малых дозах.

На клеточном уровне диссертантом была апробирована также современная методика по исследованию индивидуальной реактивности и индивидуальной радиорезистентности с использованием метода клонирования лимфоцитов крови *in vitro* с анализом цитогенетических повреждений и интенсивности апоптоза клеток у мышей разных линий при постановке схемы радиоадаптивного ответа (РАО).

Использование этих двух методик и исследования по изменению реактивности и изучению состояния мышей разных линий на молекулярном, клеточном, органом и

организменном уровнях после облучения в различных дозах представляют определенную новизну диссертационной работы Медведевой Юлии Сергеевны.

Комплексное применение интегральных методов расширяет понимание индивидуальной радиочувствительности организма и позволяет проследить отличия в реакциях в ответ на острое облучение и оценить тяжесть течения возникшего патологического процесса. В работе впервые были показаны изменения, происходящие в субфракционном составе плазмы крови мышц при действии факторов космического полета. В опытах на клетках костного мозга при радиационно-индуцированном адаптивном ответе показано, что пребывание мышц в течение 30 суток на околоземной орбите приводит к изменению их адаптационной реактивности к действию радиации, что проявилось в снижении апоптотического индекса.

#### **Теоретическое и практическое значение работы.**

Многолетними результатами медицинского обеспечения безопасности при осуществлении длительных орбитальных полетов на станциях «Мир» и МКС доказано, что в орбитальных полетах разной продолжительности в сердечно-сосудистой, сенсомоторной и скелетно-мышечной системах происходят структурно-функциональные изменения, сравнительно быстро нормализующиеся в послеполетный период. Большинство исследователей эти сдвиги трактуются как адаптация к условиям космического полета. Тем не менее расчеты, проведенные на основе оценок среднетканевой эквивалентной дозы космонавтов при проведении годового полета на станциях «Мир» и МКС с использованием модели радиационной скорости смертности млекопитающих, показали, что суммарный дополнительный радиационно-обусловленный риск смертности в течение жизни космонавтов составит около 2-х процентов, а возможное сокращение продолжительности предстоящей жизни на 0,5-0,7 лет (Григорьев и др. Космическая радиобиология за 55 лет. Изд. Экономика. 2013). При будущих межпланетных полетах вне магнитосферы Земли уровни доз возрастут и будет увеличена радиационная опасность при длительных экспедициях.

Проведенная в диссертационной работе Медведевой Юлии Сергеевны полисистемная оценка адаптации организма и, в частности, выяснение молекулярно-клеточных механизмов этой адаптации представляет определенный теоретический и практический интерес. Выявленные в ходе проведенных с участием диссертанта наземного и космического этапов работы на биоспутнике «БИОН-М» №1 сдвиги в плазменном гомеостазе и модификация радиочувствительности клеток костного мозга дополняют наше понимание процессов, проходящих в организме в ходе космического полета, и могут быть полезными для интерпретации возможных индивидуальных реакций у космонавтов и летчиков с учетом их индивидуальной радиочувствительности. Материалы, полученные в диссертационной работе

Медведевой Юлии Сергеевны, будут полезными не только для оценки риска возможного развития патофизиологии, возникающей в различных системах организма в отдаленном профессиональном периоде, решении вопросов профотбора и возможности допуска лиц опасных профессий к дальнейшей работе. Она будет также полезной и для решения вопросов общей радиобиологии.

### **Апробация работы**

Изложенные в диссертации Медведевой Юлии Сергеевны материалы широко докладывались на Международных и российских научно-практических конференциях, касающихся широкого круга вопросов, рассматриваемых в диссертации. Конференции подробно представлены в автореферате.

По теме диссертации ею опубликовано 16 печатных работ, в том числе 7 статей в рецензируемых журналах (из них 3 из перечня ВАК) и 9 тезисов в сборниках материалов научных конференций. Личный вклад автора диссертационной работы также подробно отражен в автореферате.

Диссертация Медведевой Юлии Сергеевны построена по классическому стилю. Она содержит: введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты собственных исследований и их обсуждение, заключение, выводы и библиографический указатель, включающий работы на русском (172) и иностранном (98) языках. Диссертация изложена на 133 страницах машинописного текста и содержит 14 таблиц и 31 рисунок. Она написана хорошим литературным языком и читается с интересом.

**К замечаниям можно отнести** некоторую неточность в представлении данных на рис. 1 автореферата, касающихся индекса сдвига лейкоцитарной формулы крови мышей разных линий (средне значения в опытных группах в ряде случаев не соответствуют представленному диапазону варьирования).

В целом диссертация оставляет очень хорошее впечатление. Она выполнена на достаточно высоком научном уровне. Диссертант за короткое время освоила достаточно сложные новые методики и провела значительный объем исследований. Широкий кругозор и тщательный анализ как собственных, так и большого числа зарубежных и российских исследований, посвященных изучаемым вопросам в разделе обсуждения, показал заверченный характер сложившегося научного работника, способного самостоятельно ставить научные задачи и квалифицировано их решать на основе постановки соответствующих исследований.

## Заключение

Диссертация Медведевой Юлии Сергеевны является законченной научно-исследовательской работой, актуальной по теме и задачам и имеющей большое научное и практическое значения для исследований по индивидуальной радиочувствительности и по оценке опасности воздействия на человека малых доз ионизирующих излучений. Результаты и основные научно-методические положения диссертационной работы внедрены в учебный процесс ФГБОУ ВО «МГАВМиБ им. К.И. Скрябина» по дисциплинам «Основы радиобиологии» и «Спецпрактикум» при подготовке бакалавров по направлению «Биология» (акт от 28 ноября 2016 г.).

Это позволяет заключить, что диссертация Медведевой Ю.С. «Полисистемная оценка генетически обусловленной радиочувствительности организма (экспериментальное исследование)» удовлетворяет требованиям ВАК Министерства образования и науки РФ, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук пп. 9-14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013, а соискатель Медведева Юлия Сергеевна заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 14.03.03 – патологическая физиология

Зав. лабораторией воздействия космических излучений на членов экипажей и обеспечения радиационной безопасности космических полетов  
ГНЦ РФ ИМБП РАН, доктор биологических наук

А.В. Шафиркин

Подпись д.б.н. Шафиркина А.В. заверяю  
Ученый секретарь ГНЦ РФ ИМБП РАН,  
Доктор биологических наук,

М.А. Левинских

12.05.2017 г.

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки  
Государственный научный центр Российской Федерации  
ИНСТИТУТ МЕДИКО – БИОЛОГИЧЕСКИХ ПРОБЛЕМ РАН.  
Адрес: 123007, г. Москва, Хорошевское шоссе, д.76А  
Телефон: 8 (499) 195-15-73, факс: 8 (499) 195-22-53  
E-mail: [info@imbp.ru](mailto:info@imbp.ru)