

УТВЕРЖДАЮ

Генеральный директор

ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна

ФМБА России

д.м.н., член-корреспондент РАН

Самойлов А.С.

«10» 06 2022 г.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Федерального государственного бюджетного учреждения «Государственный научный центр Российской Федерации - Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна» ФМБА России

Диссертация Блохиной Таисии Михайловны на тему: «Повреждение ДНК лимфоцитов периферической крови и спленоцитов млекопитающих при моделировании воздействия космического ионизирующего излучения» на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.1 – Радиобиология выполнена на базе отдела Экспериментальной радиобиологии и радиационной медицины Федерального государственного бюджетного учреждения «Государственный научный центр Российской Федерации - Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна» ФМБА России и отдела динамики химических и биологических процессов Федерального государственного бюджетного учреждения науки Федерального исследовательского центра химической физики им. Н.Н. Семёнова Российской академии наук.

Блохина Т.М. в 2013 г. окончила магистратуру Федерального Государственного Бюджетного Образовательного Учреждения Высшего Профессионального Образования «Московский педагогический

государственный университет» (ФГБОУ ВПО МПГУ) по специальности «Биология». В 2017 прошла курс повышения квалификации "Проточная цитометрия в иммунологии и биотехнологии". В 2021 закончила аспирантуру Федерального государственного бюджетного учреждения науки Федерального исследовательского центра химической физики им. Н.Н. Семенова Российской академии наук по специальности 03.01.02 - Биофизика.

С 2016 года Блохина Таисия Михайловна работает в должности научного сотрудника сначала лаборатории радиационной биофизики, а с марта 2022 года лаборатории фармакологии противолучевых средств отдела экспериментальной радиобиологии и радиационной медицины Федерального Государственного бюджетного учреждения «Государственного научного центра Российской Федерации – Федерального медицинского биофизического центра имени А.И. Бурназяна» ФМБА России.

Кандидатские минимумы сланы в полном объеме.

Тема диссертации утверждена на заседании секции №1 Ученого совета ФГБУ ГПЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России (протокол №1 от 10.03.2021 г.).

Научный руководитель: Осипов Андреян Николаевич – доктор биологических наук, профессор РАН, заведующий отделом экспериментальной биологии и радиационной медицины.

По итогам обсуждения принято следующее заключение:

Актуальность темы исследования обусловлена тем, что вопрос о биологических эффектах негативных факторов космических полетов (ионизирующее излучение и невесомость) до сих пор являются одной из наиболее дискутируемых и спорных проблем в современной радиационной и космической биологии и медицине.

Концепция космических радиобиологических исследований требует понимания характера радиационной обстановки в космосе и изучения влияния радиационных рисков на планирование полетной миссии, ее сроки и

принятие оперативных решений. В космическом пространстве космонавты подвергаются воздействию различных негативных факторов, к которым, помимо состояния невесомости (микрогравитации), можно отнести воздействие космического излучения. Среди компонентов космического излучения, представляющих наибольшую опасность, выделяют галактические космические лучи и солнечные космические лучи, особенно, во время солнечных протонных событий. Солнечные космические лучи состоят на 90% из протонов и на 10% из других ионов. Помимо первичного космического излучения, космонавты также подвергаются воздействию вторичного излучения (вторичные протоны, нейтроны, мезоны, гамма-кванты и т.д.), образующего при взаимодействии космического излучения с обшивкой и материалом конструкции космического корабля. Во время миссий, связанных с освоением дальнего космоса, космическое излучение будет являться одним из критических факторов. Предполагается, что во время трехлетнего полета на Марс космонавты получат поглощенную дозу ионизирующего излучения более 1,5 Г μ Р, что значительно превышает дозовый предел, установленные действующей системой радиологической защиты Роскосмоса и NASA. В настоящее время международные космические программы также нацелены на исследования и последующую колонизацию планет, в частности Марса. Последнее требует изучения защитных свойств доступных материалов для возведения укрытий и организации планетарных баз.

Космическое излучение, а в особенности его плотноионизирующая компонента, вызывает повреждения различных биологических макромолекул, в том числе и таких жизненно важных для успешного функционирования клетки информационных структур, как ДНК. Среди различных типов повреждений ДНК, вызываемых ИИ, наиболее значимыми являются двунитевые разрывы (ДР). Репарация ДР ДНК происходит преимущественно (около 80 %) некорректно путем негомологичного

соединения концов с образованием микроделений и цитогенетических нарушений, что, в конечном счете, может привести к онкотрансформации или инициировать гибель клетки по различным механизмам (апоптоз, аутофагия, сенесценция и т.д.).

Анализ состояния проблемы свидетельствует о том, что вопрос об особенностях влияния моделирования космического излучения на ДНК клеток млекопитающих остается актуальным, что во многом обуславливается сложностью и дороговизной космических экспериментов. Наземные исследования с использованием организмов, стремящиеся смоделировать биологические эффекты космической радиации, должны учитывать не только воздействия протонов и источников тяжелых ионов, но и эффекты вторичного излучения вкупе с нерадиационными факторами, такими как пониженная гравитация. Этот подход более точно прояснит влияние космического излучения на ДНК клеток человека и окажет помощь в развитии радиологических контрмер для космонавтов.

Научная новизна исследований

В работе впервые изучено влияние локального облучения гипокампа головного мозга макак-резус (*Macaca mulatta*) высоконергетичными ядрами ^{81}Kr на поврежленность ДНК лимфоцитов периферической крови. Впервые в экспериментах на макак-резус исследовано комбинированное действие ионизирующего излучения и моделируемой невесомости на поврежденность ДНК лимфоцитов периферической крови в отдаленный период после облучения до 446 суток. Продемонстрировано, что комбинированное воздействие ионизирующего излучения и моделируемой невесомости, имитирующие условия космического полета, приводит к статистически значимому увеличению доли лимфоцитов с повышенным уровнем повреждений ДНК, регистрируемого в течение длительного времени после окончания воздействия. Впервые на мышах линии ICR CD-1 проведено исследование защитных антирадиационных свойств оболочки

проектируемого космического корабля в комбинации с традиционными защитными материалами. Обнаружено, что оболочка проектируемого транспортного корабля не позволяет существенно снизить ДНК-повреждающий эффект 163 МэВ протонного излучения. Впервые проведены эксперименты по оценке генотоксических эффектов вторичного излучения, образующегося при прохождении пучка высокознергетических протонов через бетонную преграду толщиной 20-80 см. Однако с увеличением толщины преграды и расстояния от центра пучка с 0 до 20 см существенно меняется спектр вторичного излучения и увеличивается доля нейтронной компоненты, что так же вызывает негативные биологические эффекты, выражющиеся в увеличении доли поврежденных и апоптотических клеток селезенки.

Научно-практическая значимость работы

Полученные данные вносят важный вклад в понимание биологических процессов, происходящих в организме космонавтов во время космических миссий и могут быть использованы для оптимизации защитных условий от компонентов вторичного излучения.

Результаты можно использовать для оценки генотоксических эффектов негативных факторов космических полётов, проектирование эффективной физической защиты космических кораблей и баз. Результаты работы будут востребованы при чтении курса лекций по космической биологии и медицины для студентов профильных специальностей.

Личное участие автора в получении научных результатов, изложенных в диссертации

Автор принял непосредственное участие в выполнении исследований по всем разделам диссертации, включая подбор методических приемов, организацию и проведение экспериментов, статистическую обработку полученных данных, обобщение, анализ результатов и литературных данных, обоснование выводов. Все проточнно-цитометрические исследования по

оценке доли γH2AX и TUNEL клеток проводились диссидентом лично (личный вклад 100 %). Личный вклад автора в диссертационном исследовании составил не менее 80%.

Степень обоснованности научных положений, выводов, рекомендаций

Диссертационная работа выполнена на современном научном уровне с применением современных методов исследования. Полнота и объём материала в достаточной мере обосновывают выводы, вытекающие из полученных соискателем результатов и отвечающие на поставленные в диссертации задачи. Научные положения и выводы чётко обоснованы и логично вытекают из данных, полученных автором. Все полученные результаты соответствуют имеющемуся и полученному соискателем первичному материалу, достоверны и не вызывают сомнений.

Достоверность полученных результатов обеспечивается проведением большого количества экспериментов с достаточной воспроизводимостью; статистической обработкой полученных данных с заданной вероятностью и необходимым количеством повторных исследований; сопоставлением результатов, полученных разными методами, а также сравнением с аналогичными результатами, полученными другими авторами.

Полнота опубликования в печати

По теме диссертации опубликовано 5 печатных работ, в том числе 3 статьи в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России.

1. Blokhina T.M., Yashkina E.I., Osipov A.N., Belyaeva A.G., Petryvczentsev A.A., Shtemberg A.S. Long-term persistence of increased number of γH2AX+ peripheral blood lymphocytes in monkeys exposed to negative factors of space flights: ionizing radiation and simulated hypogravity. //

Bulletin of Experimental Biology and Medicine. 2021. V. 172. № 1. P. 81-84. doi: 10.1007/s10517-021-05336-8 Web of Science. Scopus. Q3

2. Belyaeva A.G., Kudrin V.S., Nosovsky A.N., Perevezentsev A.A., Shtemberg A.S., Koshlan I.V., Koshlan N.A., Isakova M.D., Bogdanova Y.V., Timoshenko G.N., Krasavin E.A., Blokhina T.M., Yashkina E.I., Osipov A.N. Effects of combined exposure to modeled radiation and gravitation factors of the interplanetary flight: monkeys cognitive functions and the content of monoamines and their metabolites; cytogenetic changes in peripheral blood lymphocytes. // **Life Sciences in Space Research.** 2021. V. 30. P. 45-54. doi: 10.1016/j.lssr.2021.05.004 Web of Science. Scopus. Q2
3. Штемберг А.С., Клоц И.П., Беляева А.Г., Блохина Т.М., Яшкина Е.И., Осипов А.Н., Базян А.С., Кудрин В.С., Перевезенцев А.А., Кошлань Н.А., Богданова Ю.В., Кошлань И.В., Тимошенко Г.Н., Лапин Б.А. Гематологические, биохимические и молекулярные эффекты облучения головы обезьян ядрами криптона высоких энергий. // **Авиакосмическая и экологическая медицина.** 2020. Т. 54. № 1. С. 38-45. doi: 10.21687/0233-528X-2020-54-1-38-45 Scopus. Q4

Основные положения и результаты диссертационной работы представлялись и докладывались на следующих научно-практических конференциях:

- Международной конференции «Современные проблемы общей и космической радиобиологии» (Дубна, 12-13 октября 2017 г)
 - 3-й Российской конференции с международным участием «Радиобиологические основы лучевой терапии» (Дубна, 17-18 октября 2019 г).
 - Seventh international conference on radiation in various fields of research (RAD 2019) (Herceg Novi, 10–14.06.2019, Montenegro)
 - Школе-конференции молодых ученых и специалистов "Ильинские

чтения 2020" (Москва, 22–24 декабря 2020 г.).

•Юбилейная международная научно-практическая конференция «ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И.Бурназяна ФМБА России: 75 лет на страже здоровья людей» (Москва, 16–17 ноября 2021 г.)

Первичная документация проверена и соответствует материалам, включенным в диссертацию. Присвоение пометки «Для служебного пользования» не является необходимым.

Заключение

Диссертационная работа Блохиной Т.М. на тему «Повреждение ДНК лимфоцитов периферической крови и спленоцитов млекопитающих при моделировании воздействия космического ионизирующего излучения» является законченной научно-квалификационной работой и полностью соответствует критериям, установленным в пп. 9 - 14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.08.2013 г. № 842 (в редакции постановления Правительства РФ № 335 от 21 апреля 2016 года «О внесении изменений в Положение о присуждении учёных степеней» и постановлений Правительства РФ № 1093 от 10 ноября 2017 г. и № 1168 от 01.10.2018 г.), предъявляемым к кандидатским диссертациям.

Диссертация не содержит заимствованного материала без ссылки на авторов.

Диссертация Блохиной Т.М. на тему «Повреждение ДНК лимфоцитов периферической крови и спленоцитов млекопитающих при моделировании воздействия космического ионизирующего излучения» рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.1 – Радиобиология.

Заключение принято на расширенном заседании секции №1 ученого совета ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России и группы радиационной биохимии нуклениновых кислот отдела динамики химических и

биологических процессов Федерального государственного бюджетного учреждения науки Федерального исследовательского центра химической физики им. Н.Н. Семенова Российской академии наук.

Присутствовало на заседании 22 чел., в том числе, доктор медицинских наук – 2 чел., доктор биологических наук – 4 чел., кандидат биологических наук – 6 чел., кандидат медицинских наук – 3 чел. Результаты голосования: «за» - единогласно, «против» - нет, «воздержалось» - нет. Решение принято единогласно (протокол № 2 от 02 июня 2022 г.).

Председатель совместного заседания Секции
№1 Ученого совета ФГБУ ГИЦ ФМБЦ им.
А.И. Бурназяна ФМБА России и отдела
динамики химических и биологических
процессов ФГБУН ФИЦ ХФ им. Н.Н.
Семенова РАН, главный научный сотрудник
лаборатории радиационной иммунологии и
экспериментальной терапии радиационных
поражений ФГБУ ГИЦ ФМБЦ им. А.И.
Бурназяна ФМБА России, доктор медицинских
наук, профессор



Иванов Александр
Александрович

Секретарь секции №1 ученого совета ФГБУ
ПЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА
России, заведующая лабораторией
радиационной биофизики ФГБУ ГНЦ ФМБЦ
им. А.И. Бурназяна ФМБА России, кандидат
биологических наук

Воробьева Наталья
Юревна

Подпись доктора медицинских наук
Иванова А.А. и кандидата биологических наук
Воробьевой Н.Ю. удостоверяю:
Ученый секретарь
ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА
России, кандидат медицинских наук



Голобородько Евгений
Владимирович

02.06.2022