ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА 68.1.003.01, СОЗДАННОГО НА БАЗЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО БЮДЖЕТНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ «ГОСУДАРСТВЕННЫЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ – ФЕДЕРАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ БИОФИЗИЧЕСКИЙ ЦЕНТР ИМЕНИ А.И. БУРНАЗЯНА», ПО ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ КАНДИДАТА НАУК

аттестационное дело № _____

решение диссертационного совета от 22 июня 2022 № 5

О присуждении Соколовой Александре Борисовне, гражданке России, ученой степени кандидата биологических наук.

Диссертация: «Разработка и обоснование эффективных методов декорпорации хелатами при поступлении соединений плутония в организм человека», по специальности 1.5.1. Радиобиология принята к защите 18.04.2023 г. (протокол заседания № 3) диссертационным советом 68.1.003.01, созданным на базе Федерального государственного бюджетного учреждения «Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна» (123182, г. Москва, ул. Живописная, 46; приказ №502/нк от 24.05.2017 г.).

Соколова Александра Борисовна 21.10.1973 года рождения, в 1995 г. окончила Челябинский государственный технический университет (квалификация: инженер-технолог).

Соискатель, Соколова А.Б. с 1995 г. работала в должности лаборанта, с 1996 г. – инженер, с 2006 г. – младший научный сотрудник, с 2009 г. – научный сотрудник, с 2011 г. – работает в должности научного сотрудника и и.о. руководителя группы программно-информационного обеспечения и поддержки лаборатории №3 отдела Радиационной безопасности и дозиметрии Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Южно-Уральский институт биофизики» Федерального медико-биологического агентства по настоящее время.

Апробация диссертации состоялась на расширенном заседании ученого совета Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Южно-Уральский институт биофизики» Федерального медико-биологического агентства (Протокол № 16 от 09.12.2022 г.).

Диссертационная работа выполнена на базе отдела Радиационной безопасности и дозиметрии Федерального государственного бюджетного

учреждения науки «Южно-Уральский институт биофизики» Федерального медико-биологического агентства.

Кандидатские экзамены сданы.

Все разделы диссертации являются несекретными.

Научный руководитель: Романов Сергей Анатольевич – кандидат биологических наук, директор Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Южно-Уральский институт биофизики» Федерального медико-биологического агентства, г. Озёрск.

Оппоненты:

1. Лукашенко Сергей Николаевич - доктор биологических наук, главный научный сотрудник лаборатории радиохимии и аналитической химии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Всероссийский научно-исследовательский институт радиологии и агроэкологии» Национальный исследовательский центр "Курчатовский институт" г. Обнинск;

2. Жуковский Михаил Владимирович – доктор технических наук, профессор, главный научный сотрудник радиационной лаборатории Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института промышленной экологии Уральского отделения Российской академии наук, г. Екатеринбург.

Ведущая организация: Федеральное бюджетное учреждение науки «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт радиационной гигиены имени профессора П.В. Рамзаева» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, г. Санкт-Петербург, в своем положительном отзыве, утвержденном директором ФБУН НИИРГ им. П.В. Рамзаева, доктором медицинских наук, профессором, академиком РАН Романовичем Игорем Константиновичем, подписанным, доктором биологических наук, руководителем отдела здоровья Репиным Виктором Степановичем, указала, что диссертационная работа Соколовой А.Б. является законченной научной работой, которая характеризуется рядом новых научных результатов, имеющих научное и практическое значение. Результаты работы опубликованы в реферируемых журналах. Достоверность и обоснованность результатов диссертационной работы не вызывают сомнений. Автореферат полно и правильно отражает содержание диссертации.

Диссертационная работа «Разработка и обоснование эффективных методов декорпорации хелатами при поступлении соединений плутония в организм человека» полностью соответствует требованиям «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 года №842 (в редакции постановлений Правительства РФ от 30.07.2014 №723, от 21.04.2016 №335, от 02.08.2016 №748, от 29.05.2017 №650, от 28.08.2017 № 1024, от 01.10.2018 № 1168), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а её автор, Соколова Александра Борисовна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.1. Радиобиология.

Соискатель имеет 45 опубликованных работ, в том числе по теме диссертационной работы 6 публикаций, из них 5 входят в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России (К3-4 публикации, К2-1 публикация), 1 публикация в журнале, входящем в международные базы цитирования: PudMed, Scopus, JCR.

Статьи, опубликованные в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК:

1. Соколова А.Б., Ефимов А.В., Суслова К.Г. Уточнение коэффициента ускорения выведения плутония с мочой под влиянием пентацина для интерпретации результатов контроля внутреннего облучения при хроническом ингаляционном поступлении промышленных соединений плутония // Вопросы радиационной безопасности. – 2015. – № 2 (78). – С. 60-66. (К-3), (личное участие автора диссертации - 90%)

2. Соколова А.Б., Ефимов А.В. Современное состояние системы дозиметрического сопровождения случаев острого поступления актинидов у работников ПО «Маяк» // Вопросы радиационной безопасности. – 2018. – №3. – С. 56-65. (К-3), (личное участие автора диссертации - 90%)

3. Соколова А.Б., Ефимов А.В. Эффективность неотложной хелатотерапии для работников ПО «Маяк» в случае поступления актинидов через поврежденные покровы кожи // Вопросы радиационной безопасности. – 2019. – №3. – С. 74-82. (К-3), (личное участие автора диссертации - 80%)

4. Соколова А.Б., Ефимов А.В. Декорпорация плутония: эффективность отложенной хелатотерапии в случаях острого поступления через поврежденные покровы кожи у работников ПО «Маяк» // Вопросы

радиационной безопасности. – 2021. – №2. – С. 70-80. (К-3), (личное участие автора диссертации -80%)

5. Баталов В.Р., Соколова А.Б., Ефимов А.В., Джунушалиев А.Б. Оценка применимости метода масс-спектрометрии с индуктивно связанной плазмой для задач специального индивидуального дозиметрического контроля // Радиационная гигиена. 2022. – Т. 15, № 4. – С. 77-87. DOI: 10.21514/1998-426X-2022-15-4-77-87 (К-2), (личное участие автора диссертации - 30%)

Публикации в международных базах цитирования

1. Sokolova A.B., Suslova K.G., Miller S.C. Urinary excretion of plutonium in Mayak workers during and after Ca-DTPA administration // Radiation Protection Dosimetry. – 2021. – 197 (2-4). – P. 154-162. (MEDLINE, PudMed, Scopus, JCR), (личное участие автора диссертации - 70%).

На диссертацию и автореферат поступили отзывы:

Ведущей организации – Федерального бюджетного учреждения науки «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт радиационной гигиены имени профессора П.В. Рамзаева» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, г. Санкт-Петербург. При общем положительном впечатлении от представленной диссертационной работы имеется ряд замечаний и вопросов: 1) В обзоре литературных данных отсутствует ссылка на публикацию МКРЗ № 141, в которой дана новая модель метаболизма плутония и ссылка на публикацию 100, описывающую новую модель желудочно-кишечного тракта; 2) Представляется, что важным было бы упомянуть о побочных эффектах применения комплексонов, в частности остеопоротических явлениях; 3) В главе 6 в качестве перспективных методов декорпорации отмечен энтеросорбент «Зостерин-Ультра», ускоряющий выведение Pu с мочой в 1,5-2 раза. В тексте диссертации применение данного сорбента не обсуждается. Отмеченные недостатки не снижают общего высокого качества выполненной работы и ценности результатов диссертации для науки и практики.

Официального оппонента – Лукашенко Сергея Николаевича, доктора биологических наук, главного научного сотрудника лаборатории радиохимии и аналитической химии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Всероссийский научно-исследовательский институт радиологии и агроэкологии» Национальный исследовательский центр "Курчатовский институт" г. Обнинск: Принципиальных замечаний к работе нет. Однако

несколько замечаний сделать целесообразно для эффективного продолжения работы в этом направлении: 1) Основные положения, выносимые на защиту, сформулированы в виде «отчета о проделанной работе» «…выполнена валидация…выполнены расчеты…разработана схема», тогда как положения целесообразней сформулировать в виде описания/представления доказанных фактов/научных положений; 2) В разделе «Материалы и методы» логичней бы смотрелось описание основных элементов методики и процедуры определения плутония в моче, так как именно на этих данных основываются все выводы, вместо описания метода определения америция-241, результаты по которому практически не используются; 3) Рисунки 15 и 16 практически повторяются (рисунок 15 излишен); 4) В таблицах 8 и 9 представлены результаты, полученные Konzen с использованием модели поведения в присутствии ДТПА и собственные результаты, полученные при помощи этого же, как я понимаю, программного кода. Представленные результаты сходятся до четвертого знака, однако это очевидно, что при использовании одной и той же программы и одинаковых входных условиях результаты совпадут. Поэтому на основании этого вряд ли можно делать выводы, что «программный код работает верно»; 5) Важнейшим элементом работы является сопоставление реальных ранее полученных экспериментальных данных по содержанию плутония в моче пациентов, подвергшихся ненормированному/аварийному поступлению плутония. В случаях 97247, 1837, 78613 представленные данные ярко показывают применимость выбранной модели и программного кода для описания этих случаев, однако в случае 112570 все не так очевидно (концентрация плутония в моче много раз резко увеличивается и падает). Вероятно, это связано со сложной схемой применения пентацина. Тогда было бы весьма целесообразно гораздо более детально описать этот случай, а также привести вводимые в Программу исходные данные. В целом в диссертации не приведены исходные данные и фактические значения различных коэффициентов, взятых для моделирования. Которые, наверняка, в данном программном продукте должны использоваться; 6) В диссертации используются следующие понятия, по всей вероятности, обозначающие формы нахождения плутония и его соединений «коллоиды, частицы, фрагменты». Для лучшего понимания материала целесообразно дать определения или описание, что под этими терминами подразумевается. Дополнительно, в порядке обсуждения, хотелось бы задать автору несколько вопросов более общего характера: 1)

Возможно ли использование специальной модели K. Konzen et al. в случае применения в качестве хелатного комплекса препарата «цинкацин»? и 2) Препарат «пентацин» не является селективным агентом, он будет образовывать комплексные соединения с огромным количеством металлов, включая, например, железо, медь марганец. В связи с этим возникает вопрос, как изменится микроэлементный статус человека при длительном использовании данного препарата? Исследования в этом направлении были бы весьма интересны и могли бы стать одним из направлений будущей деятельности диссертанта.

В заключении сказано, что диссертационная работа Соколовой А.Б. «Разработка и обоснование эффективных методов декорпорации хелатами при поступлении соединений плутония в организм человека», представленная на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.1. Радиобиология, содержащим решение серьезной научно-практической задачи по разработке оптимальной схемы декорпорации хелатами при поступлении соединений плутония в организм человека. По актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости диссертация Соколовой Александры Борисовны соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней» постановления Правительства РФ № 842 от 24.09.2013 г. (в редакции от 26.01.2023 г.), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а её автор заслуживает присуждения степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.1. Радиобиология.

Официального оппонента – Жуковского Михаила Владимировича, - доктора технических наук, главного научного сотрудника радиационной лаборатории Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института промышленной экологии Уральского отделения Российской академии наук, г. Екатеринбург. Сделанные замечания не носят принципиального характера и не ставят под сомнение научную значимость этой работы, полностью соответствующей требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям.

При ознакомлении с текстом диссертационной работы возникли следующие вопросы и замечания: 1) Из текста диссертации не до конца ясно, описывается ли рассматриваемая модель системой линейных дифференциальных уравнений или в ней присутствуют нелинейные члены, учитывающие концентрацию пентацина в мягких тканях и внеклеточной жидкости. Вопрос обусловлен тем,

что подобная нелинейная модель была разработана для раневого поступления в Южно-Уральском институте биофизики и представлена на диссертационном совете ФМБЦ им. А.И. Бурназяна в 2010 году. В чем состоит преимущество представляемой в диссертационной работе модели по сравнению с ранее разработанной в ЮУрИБФ? 2) В главе 5 на стр. 67 указано, что: «Для расчетов использованы стандартные модели МКРЗ и НКРЗ США (системная модель Публикации 67 МКРЗ, модель дыхательного тракта Публикации 66 МКРЗ, модель ЖКТ Публикации 30 МКРЗ…)». Все эти Публикации МКРЗ были, соответственно, заменены на публикации МКРЗ 141, 130 и 100. Оппонент может согласиться с тем, что в случае поступления плутония замена старой модели ЖКТ на новую не даст практически никакой разницы. Однако расчеты по более современной системной модели уже могут отличаться от расчетов по модели Публикации 67. Особенно большие отличия будут наблюдаться в случае ингаляционного поступления радионуклида, поскольку скорости перехода плутония из легких в жидкости организма различаются многократно (например, Тип Б: МКРЗ 60 – 100 сут-1; МКРЗ 141 – 0,4 сут-1). Поэтому, по мнению оппонента, данные, представленные на рис. 22 и 23 (в особенности 22б и 23б), было бы целесообразно представить, используя более современные публикации МКРЗ; 3) 3. В таблице 12 на стр. 76 указано ошибочное значение активности плутония (тип М) при ингаляционном поступлении, приводящее к ожидаемой эффективной дозе 20 мЗв. В таблице указано 23,9 Бк, должно быть 2389 Бк.

В заключении сказано: Считаю, что диссертация Соколовой Александры Борисовны на тему «Разработка и обоснование эффективных методов декорпорации хелатами при поступлении соединений плутония в организм человека», представленная на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.1. Радиобиология, является законченной самостоятельно выполненной научно-квалифицированной работой, содержащей новые научные результаты положения, выдвигаемые для публичной защиты, и по критериям актуальности, научной новизны, обоснованности и достоверности выводов соответствует требования пп. 9-11 и п. 14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. №842 (В редакции постановлений Правительства Российской Федерации от 21.04.2016 №335, от 02.08.2016 №748, от 29.05.2017 №650, от 28.08.2017 № 1024, от 01.10.2018 № 1168, от 20.03.2021 №426, от 11.09.2021 №1539), предъявляемым к

диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а её автор Соколова Александра Борисовна заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.1. Радиобиология.

Получено 5 положительных отзывов на автореферат от:

1. Федерального государственного бюджетного учреждения науки "Северский биофизический научный центр" ФМБА России (ФГУП СБН Центр ФМБА России), подписанный Заместителем директора по научной работе, доктором биологических наук, доцентом Мильто Иваном Васильевичем. Замечания носят стилистический характер;

2. Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук» Научно-исследовательского института медицинских проблем Севера – обособленное подразделение ФИЦ КНЦ СО РАН (НИИ МПС), подписанный Ученым секретарем, кандидатом медицинских наук Холомеевой Анной Юрьевной. Без замечаний.

3. Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Научно-исследовательский институт промышленной и морской медицины» ФМБА России, г. Санкт-Петербург, утвержденный Врио директора, кандидатом медицинских наук Грабским Юрием Валентиновичем, подписан старшим научным сотрудником лаборатории №3, кандидатом биологических наук Левкиной Екатериной Васильевной. Принципиальных замечаний по содержанию автореферата нет. В то же время следует отметить, что в тексте автореферата автором допущен ряд неточностей, а именно: 1) на рисунках 4-6 корректнее было бы указать подписи «суточное количество мочи» и «суточное количество кала» вместо «моча» и «кал» соответственно; 2) список условных обозначений и сокращений представлен не всеми приведенными в тексте аббревиатурами, что несколько затрудняет чтение автореферата (особенно таких не столь очевидных аббревиатур, как, например, ККп и МТ). Также считаем целесообразным при защите диссертации в порядке дискуссии обсудить следующий вопрос. В первом выводе заявлено, что автором разработаны эффективные методы выполнения декорпорации изотопов плутония и америция-241 при помощи пентацина в случае аварийного поступления. Однако в работе была осуществлена верификация программного кода, реализующего биокинетическую модель поведения радионуклида в организме в присутствии ДТПА, только для плутония. Значит ли это, что сделанный автором вывод

предполагает одинаковый механизм метаболизма изотопов плутония и америция-241?

4. Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, подписанный профессором научно-образовательного отдела, доктором медицинских наук Жаворонковым Леонидом Петровичем. Существенных замечаний по содержанию, стилю изложения работы, выводам и положениям, выносимым на защиту, нет. Тем не менее, могу отметить, что автор, приводя данные о выгоде назначения отсроченного дополнительного курса пентацина в нескольких местах автореферата указывает, что после 7 инъекций препарата дополнительно выводится 0,3-0,5% от поступившего в организм плутония (стр.15) или 2% (стр.20). Это, как далее пишет автор, дает существенный дозиметрический выигрыш, позволяя снизить дозы на печень и кроветворные органы на 40-60%. Рекомендую обратить внимание на соотношение этих показателей. Может быть, двукратный дозовый выигрыш происходит по сравнению с контролем, т.е. с расчетным или реальным полным отсутствием терапии хелатами?

5. Федерального государственного унитарного предприятия «Горно-химический комбинат», подписанный директором, кандидатом технических наук Колупаевым Дмитрием Никифоровичем и экспертом Технического управления предприятия, кандидатом технических наук Шеленковой Вероникой Вячеславовной. Принципиальных замечаний нет.

Все отзывы на автореферат положительные, критических замечаний нет. В них подчеркивается высокий методический и профессиональный уровень выполнения диссертационного исследования. Отмечены актуальность и научная новизна диссертационной работы, а также подчёркивается, что диссертация является целостным фундаментальным научным исследованием, полностью раскрывает поставленные задачи, содержит новые обоснованные результаты, имеет важное теоретическое и практическое значение.

В отзывах указано, что диссертация Соколовой А.Б. соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении учёных степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 года № 842 (редакция от 28.08.2017 г., N 1024), предъявляемым к диссертациям на соискание учёной степени кандидата наук, а её автор Соколова А.Б. заслуживает присуждения

ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.1. Радиобиология.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается их широкой известностью своими достижениями в области радиобиологии, направлением исследований по тематике диссертации, значительным количеством публикаций в соответствующей сфере исследования и способностью определить научную и практическую ценность диссертации.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

Разработана впервые и теоретически обоснована многоэтапная схема декорпорации плутония для снижения дозовой нагрузки в случаях повышенного поступления плутония в организм.

Предложена схема выведения плутония, синхронизированная с этапами дозиметрического обследования, которая позволяет:

- уменьшать количество инъекций пентацина, получая такое же снижение дозы;
- использовать различную дозировку пентацина в зависимости от уровней поступления;
- применять пролонгированную схему декорпорации.

Впервые показана на примере реального случая раневого поступления эффективность дополнительных курсов декорпорации.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

Сформулированы вопросы, решение которых необходимо для обоснования эффективных методов декорпорации.

Выполненные теоретические расчеты являются основанием для практического использования пролонгированного курса декорпорации, при выполнении которого можно дополнительно вывести до 0,5% поступившего плутония. В результате проведения основного и дополнительного курса возможно снизить дозы на печень, ККП и ККМ на 40-60% в зависимости от пути поступления.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики:

Результаты диссертационного исследования внедрены в Методических рекомендациях ФМБА 17.065-2018 «Выполнение эффективного курса комплексонотерапии при остром поступлении актинидов в организм», авторы Соколова А.Б., Ефимов А.В., Жданов А.Н.

Результаты работы могут быть востребованы при чтении курса лекций на профильных кафедрах образовательных вузов.

Результаты работы могут использоваться в практической деятельности специалистами лабораторий дозиметрии внутреннего облучения для разработки эффективного курса декорпорации при остром поступлении актинидов в организм человека.

Результаты и выводы диссертационной работы могут быть рекомендованы для использования в медицинских учреждениях, обслуживающих работников атомной отрасли в части, касающейся сохранения здоровья лиц, подвергшихся непредвиденному аварийному поступлению актинидов в организм.

Оценка достоверности результатов исследования выявила, что:

- результаты получены с использованием большого объема фактического материала (результаты биофизических обследований работников ФГУП «ПО «Маяк»;

- результаты получены с использованием поверенных средств измерения и аттестованных методик;

- для обработки данных использовались современные методы статистического анализа.

Личный вклад соискателя состоит в том, что:

- автором осуществлялось планирование и организация исследований;

- проведен анализ отечественных и зарубежных литературных данных;

- выполнен анализ и статистическая обработка полученных данных.

Основные научные результаты и выводы, содержащиеся в диссертационной работе, получены автором самостоятельно. Личный вклад при выполнении научной работы составил 75 %.

Материалы диссертации доложены автором в виде устных докладов на конференциях. Соискателем подготовлены публикации в отечественные и международные журналы.

В ходе защиты диссертации не были высказаны критические замечания.

Диссертация соответствует п.1 паспорта специальности: Взаимодействие различных видов ионизирующих излучений с веществом. Прямое и косвенное действие ионизирующих излучений на биологические объекты. Медико-биологические последствия действия радиации и разработка методов их минимизации. Стохастические и не стохастические эффекты; зависимости: доза-

эффект и время-эффект. П.15 паспорта специальности: Радиационная защита. Проблемы радиационной безопасности; радиационная защита, радиомитигация и радиосенсибилизация. Биологическое действие радиопротекторов и радиосенсибилизаторов.

На заседании 22 июня 2023 г. диссертационный совет принял решение за разработку научной радиобиологической проблемы, а именно – важной научно-практической задачи по совершенствованию методов декорпорации хелатами при поступлении соединений плутония персоналу предприятий по производству и переработке плутония – присудить Соколовой Александре Борисовне ученую степень кандидата биологических наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 18 человек, из них 10 докторов наук по специальности 1.5.1. Радиобиология (биологические науки), участвовавших в заседании, из 21 человек, входящих в состав совета, проголосовали за 17, против 1, недействительных бюллетеней нет.

Председатель заседания:
Председатель
диссертационного совета
68.1.003.01 (Д 462.001.04)
Член-корреспондент РАН,
д.м.н., профессор — Самойлов Александр Сергеевич

Ученый секретарь
диссертационного совета
68.1.003.01 (Д 462.001.04)
д.м.н. — Шандала Наталия Константиновна

22.06.2023 г.