

**УТВЕРЖДАЮ**

Генеральный директор  
ФГБУ ГНЦ ФМБЦ  
им. А.И. Бурназяна ФМБА России  
доктор мед. наук, профессор,  
член-корр. РАН



А.С. Самойлов

03. 2022 г.

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

**Федерального государственного бюджетного учреждения  
«Государственный научный центр Российской Федерации –  
Федеральный медицинский биофизический центр  
имени А.И. Бурназяна»  
(ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России)**

Диссертация Усупжановой Дарьи Юрьевны «Оценка влияния малых и средних доз ионизирующего излучения на мезенхимальные стромальные клетки человека» на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.1 – Радиобиология выполнена на базе Центра биомедицинских и аддитивных технологий ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России.

В период с 2016 г. по 2021 г. соискатель Усупжанова Д.Ю. работала в должности младшего научного сотрудника лаборатории №1 Центра биомедицинских и аддитивных технологий ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, с 2022 г. является научным сотрудником данной лаборатории.

В 2015 г. Усупжанова Д.Ю. с отличием окончила Московскую государственную академию ветеринарной медицины и биотехнологии имени К.И. Скрябина по специальности «Биология» (профиль «Биохимия»), в июле 2017 года с отличием окончила магистратуру института биохимической технологии и

нанотехнологий Российской университета дружбы народов по специальности «Нанотехнологии». В 2017 г. прошла курс повышения квалификации по клинической лабораторной диагностике, в 2019 г. прошла курс повышения квалификации «Молекулярно-генетическая диагностика и современная практика: методы ПЦР и секвенирования», в 2021 г. прошла курс повышения квалификации «Основы метода проточной цитометрии и клеточного сортинга».

Удостоверение о сдаче экзаменов в объеме кандидатского минимума выдано в 2019 г. Федеральным государственным бюджетным образовательным учреждением высшего образования Московской государственной академией ветеринарной медицины и биотехнологии МВА имени К.И. Скрябина по направлению «Радиобиология».

Тема диссертации утверждена на заседании секции ученого совета по биомедицинским и клиническим технологиям ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России (протокол № 63/1 от 7 сентября 2018 г.)

Научный руководитель: доктор медицинских наук, доцент, руководитель Центра биомедицинских и аддитивных технологий заведующая кафедрой регенеративной медицины, гематологии, молекулярной цитогенетики с курсом педиатрии МБУ ИНО ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России Астрелина Татьяна Алексеевна.

По итогам обсуждения принято следующее заключение:

**Актуальность темы исследования** обусловлена необходимостью оценки рисков, связанных с малыми дозами облучения (до 100 мГр), поскольку на протяжении жизни человек неизбежно подвергается воздействию малых доз ионизирующего излучения (ИИ), в частности, фонового, в рамках медицинской диагностики и лечения, в ходе профессиональной деятельности, авиаперелетов и т.д. Международный комитет по радиационной защите (МКРЗ) обозначил критические значения малых доз ИИ в диапазоне от 20 до 50 мГр в год. Таким образом, оценка рисков, связанных с эффектами малых доз радиации – важная задача общественного здравоохранения.

В свою очередь, мезенхимальные стромальные клетки (МСК), обладая способностью к самоподдержанию и потенциями к дифференцировке, являются регенеративным резервом организма и представляют собой перспективную модель для изучения эффектов, оказываемых ИИ, поскольку изменения, произошедшие в МСК, способны отражаться на организме человека в целом. Таким образом, качественные и количественные изменения характеристик МСК могут быть рассмотрены в качестве критериев оценки рисков, связанных с воздействием на организм человека облучения малыми дозами ИИ.

Сложность оценки рисков, связанных с облучением в диапазоне малых доз ИИ, обусловлена противоречивостью результатов, получаемых в исследованиях, посвященных эффектам облучения в малых дозах. Некоторые исследования свидетельствуют о негативном влиянии малых доз ИИ, в частности, проявляющемся в накоплении двунитевых разрывов ДНК. На основании этого МКРЗ придерживается линейной концепции, согласно которой оказываемый эффект прямо пропорционален полученной дозе облучения. Однако некоторые исследователи указывают на развитие после облучения малыми дозами таких явлений, как гормезис и адаптивный ответ, на основании чего можно предположить, что в диапазоне малых доз ИИ может иметь место нелинейная зависимость радиационных эффектов от дозы облучения т.е. эффект не пропорционален полученной дозе. В целом, на сегодняшний день, результаты исследований о закономерностях развития эффектов в ответ на облучение малыми дозами радиации противоречивы, и настоящее исследование является актуальным.

### **Научная новизна исследований**

Основными положениями научной новизны диссертации Усупжановой Дары Юрьевны являются:

Впервые показано изменение экспрессии поверхностных антигенов МСК (CD90, CD73, CD105, CD117, CD44) под влиянием рентгеновского излучения в диапазоне малых (50 и 100 мГр) и средних (250 и 1000 мГр) доз и предложено использование данного критерия для оценки рисков, связанных с воздействием ИИ на организм человека.

Впервые установлено, что эффекты, развивающиеся в МСК слизистой ткани десны человека под влиянием рентгеновского излучения в диапазоне малых доз (50 и 100 мГр), в отдаленные сроки культивирования после облучения сопоставимы с эффектами, развивающимися под влиянием рентгеновского излучения в диапазоне средних доз (250 и 1000 мГр).

Впервые показано, что эффекты, развивающиеся в необлученных клетках под влиянием факторов кондиционированных сред, полученных от МСК слизистой ткани десны человека, облученных в малых дозах ИИ, отличаются от эффектов, развивающиеся под влиянием факторов кондиционированных сред, полученных от МСК, облученных в средних дозах ИИ.

### **Научно-практическая значимость работы**

Практическая значимость работы обоснована необходимостью оценки воздействия облучения в малых дозах на организм человека. Культура клеток МСК слизистой ткани десны человека благодаря своей биологической доступности и стабильности получаемой клеточной линии может быть предложена в качестве удобной модели для изучения эффектов, оказываемых облучением малыми дозами ИИ, а также, с целью прогнозирования развития лучевых реакций – оценки индивидуальной радиочувствительности человека. Помимо этого, благодаря доступности, стандартизации и точности метода проточной цитофлуориметрии, экспрессия поверхностных антигенов МСК может выступить в качестве перспективного критерия оценки рисков, связанных с воздействием облучения в малых дозах ИИ на организм человека.

### **Личное участие автора в получении научных результатов, изложенных в диссертации**

Автор провел комплексный анализ опубликованных литературных данных, посвященных функциональной характеристике МСК из различных источников, а также эффектам облучения, в частности, в малых дозах; разработал схему эксперимента, осуществлявшегося непрерывно в течение 64 дней; осуществил выделение культуры МСК из образца слизистой ткани десны человека, ее дальнейшее культивирование и характеристику согласно минимальным критериям,

предъявляемым Международным обществом клеточной терапии; провел облучение МСК на рентгеновской установке и оценку всех исследуемых параметров их функциональной активности – экспрессию поверхностных антигенов, концентрацию в кондиционированной среде растворимых факторов и пролиферативную активность; статистически обработал и проанализировал полученные результаты. Материалы диссертационной работы были представлены автором на многочисленных профильных международных и российских конференциях.

#### **Степень обоснованности научных положений, выводов, рекомендаций**

Диссертационная работа выполнена на высоком научном уровне с использованием современных и обоснованных методов исследований, расчетов и анализа. Полнота и объем материала в достаточной мере обусловливают выводы, вытекающие из полученных соискателем результатов и отвечающие на поставленные в диссертации задачи. Научные положения и выводы четко обоснованы и логично вытекают из данных, полученных автором.

#### **Степень достоверности результатов работы**

Достоверность результатов исследования подтверждается объемом фактического материала, для исследования которого использовалось высокоточное сертифицированное оборудование, проходящее регулярные контроли качества и калибровку, а также качеством проведения лабораторных исследований, валидностью получаемых количественных значений признака и использованием методов статистической обработки данных, обоснованных условиями проводимого эксперимента.

#### **Полнота опубликования в печати**

По материалам диссертации опубликовано 7 печатных работ в журналах, входящих в список ВАК Минобрнауки России.

#### **Статьи, опубликованные в рецензируемых научных журналах, определенных ВАК:**

1. Усупжанова Д.Ю., Астрелина Т.А., Кобзева И.В., Брунчуков В.А., Самойлов А.С. Мезенхимальные стромальные клетки человека:

радиочувствительность и эффекты низких доз радиации. Медицинская радиология и радиационная безопасность, 2022. Т.67, №1. С.103-110.

2. Усупжанова Д.Ю., Астрелина Т.А., Кобзева И.В., Никитина В.А., Сучкова Ю.Б., Брунчуков В.А., Растиоргуева А.А., Брумберг В.А., Бушманов А.Ю., Самойлов А.С. Анализ эффектов низких доз радиации на мезенхимальные стволовые клетки человека. Медицинская радиология и радиационная безопасность, 2020. Т.65, №6. С.5-10.

3. Nikitina V.A., Astrelina T.A., Kobzeva I.V., Nugis V.Y., Lomonosova E.E., Semina V.V., Brunchukov V.A., Usupzhanova D.Y., Brumberg V.A., Rastorgueva A.A., Karaseva T.V., Samoylov A.S. Cytogenetic characteristics of diploid lines of mesenchymal multipotent stromal cells. Cell and Tissue Biology, 2021. Vol.15(6). С. 604-615.

4. Никитина В.А., Астрелина Т.А., Кобзева И.В., Нуғис В.Ю., Ломоносова Е.Е., Семина В.В., Брунчуков В.А., Усупжанова Д.Ю., Брумберг В.А., Растиоргуева А.А., Карасева Т.В., Самойлов А.С. Цитогенетическая характеристика диплоидных линий мезенхимных мультипотентных стромальных клеток. Цитология, 2021. Т.63, №3. С. 207-220.

5. Nikitina V, Astrelina T, Nugis V, Ostashkin A, Karaseva T, Dobrovolskaya E, Usupzhanova D, Suchkova Y, Lomonosova E, Rodin S, Brunchukov V, Lauk-Dubitskiy S, Brumberg V, Machova A, Kobzeva I, Bushmanov A, Samoilov A. Clonal chromosomal and genomic instability during human multipotent mesenchymal stromal cells long-term culture. PLoS One, 2018. Vol. 13(2): e0192445.

6. Pustovalova M, Astrelina T, Grekhova A, Vorobyeva N, Tsvetkova A, Nikitina V, Suchkova Yu, Usupzhanova D, Brunchukov V, Kobzeva I, Karaseva T, Blokhina T, Ozerov I, Samoylov A, Bushmanov A, Leonov S, Zhavoronkov A, Osipov A. Persistent γh2ax foci induced by low dose x-ray radiation in bone marrow mesenchymal stem cells do not cause accelerated senescence in the progeny of irradiated cells. Aging, 2017. Vol. 9(11): 2397-2410.

7. Pustovalova M, Grekhova A, Astrelina T, Nikitina V, Dobrovolskaya E, Suchkova Yu, Kobzeva I, Usupzhanova D, Vorobyeva N, Samoylov A, Bushmanov A,

Ozerov I, Zhavoronkov A, Leonov S, Klokov D, and Osipov A. Accumulation of spontaneous γH2AX foci in long-term cultured mesenchymal stromal cells. *Aging*, 2016. Vol. 8(12): 3498-3506.

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

1. Школе-конференции молодых ученых «Ильинские чтения-2018»;
2. 5-ом Европейском конгрессе Международной ассоциации радиационной защиты (5<sup>th</sup> European IRPA Congress, Гаага, Нидерланды);
3. Международной научной конференция студентов, аспирантов и молодых ученых «Ломоносов-2019»;
4. II Межрегиональной молодежной научной конференции «Достижения и перспективы молодых ученых»;
5. 64-ой ежегодной встрече Общества физики здоровья (64<sup>th</sup> Annual Meeting Health Physics Society, Орландо, Флорида, США);
6. 3-й Российской научной конференции с международным участием «Радиобиологические основы лучевой терапии»;
7. Школе-конференции молодых ученых «Ильинские чтения 2019»;
8. IV Национальном конгрессе по регенеративной медицине;
9. III Научно-практической конференции с международным участием «Научный авангард», посвященной 75-летию ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России.

### **Заключение**

Диссертация Усулжановой Дары Юрьевны на тему «Оценка влияния малых и средних доз ионизирующего излучения на мезенхимальные стромальные клетки человека» рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.1 – Радиобиология.

Заключение принято на заседании секции №2 Ученого совета ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России.

Присутствовало на заседании 26 человек. Результаты голосования: «за» – 26,

«против» – нет, «воздержались» – нет. Решение принято единогласно (протокол №6 заседания секции №2 Ученого совета ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России от 16.02.2022 г.)

Председатель секции №2  
Ученого совета,  
доктор мед. наук, профессор  
Врио заведующий отделом №2  
клинической радиационной медицины

А.Ю. Бушманов

Секретарь секции №2  
доктор мед. наук, доцент  
ведущий научный сотрудник  
отдела №2  
клинической радиационной медицины

Н.А. Метляева

Ученый секретарь,  
кандидат биологических наук  
заведующий научно-организационного  
отдела

*16.02.2022 г.*



Е.В. Голобородько