

УТВЕРЖДАЮ



Директор МРНЦ им. А.Ф. Цыба –  
филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии»  
Минздрава России, д.м.н.,  
профессор РАН Иванов С.А.

2022 г.

### ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии»  
Минздрава России о научно-практической ценности диссертации  
Усупжановой Дарьи Юрьевны на тему  
«Оценка влияния малых и средних доз ионизирующего излучения на  
мезенхимальные стромальные клетки человека», представленной на  
соискание ученой степени кандидата биологических наук  
по специальности 1.5.1. Радиобиология.

#### Актуальность темы диссертационного исследования

Представленная на соискание ученой степени кандидата биологических наук диссертационная работа Усупжановой Дарьи Юрьевны посвящена исследованию актуальной проблемы радиобиологической науки – эффектам, оказываемым малыми и средними дозами рентгеновского излучения на мезенхимальные стволовые клетки человека, являющиеся регенеративным резервом организма. Объектом исследования в данном случае являлись мезенхимальные стромальные клетки (МСК) слизистой ткани десны. Сегодня исследования о влиянии малых доз радиации на клетки демонстрируют неоднозначные и часто противоречивые результаты, и поскольку источники малых доз радиации окружают человека повсеместно, точная оценка рисков, связанных с облучением малыми дозами радиации, является важной задачей общественного здравоохранения, а МСК слизистой ткани десны являются общепринятой биологической моделью для изучения эффектов малых доз ионизирующего излучения.

ВХСД №	2466
ДАТА	27 МАЙ 2022
КОЛ-ВО ЛИСТОВ:	6
ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России	

С отзывом ознакомлена. *Гузманова Д.Ю.*  
2022

### **Научная новизна и практическая значимость**

В рецензируемой диссертационной работе впервые показано влияние рентгеновского излучения на профиль поверхностных антигенов МСК в диапазоне малых и средних доз: дозозависимые изменения экспрессии, что, благодаря доступности и стандартизации метода проточной цитофлуориметрии, позволило автору предложить использование данного критерия для оценки рисков, связанных с воздействием ИИ на организм человека. С учетом биологической доступности и наблюдаемым в исследовании дозозависимым изменениям функциональной активности МСК слизистой ткани десны впервые были предложены в качестве модели для оценки индивидуальной радиочувствительности у людей, в частности, задействованных в отрасли атомной промышленности. В работе впервые было установлено, что в отдаленные сроки культивирования после облучения как малыми, так и средними дозами радиации МСК слизистой ткани десны человека демонстрируют угнетение функциональной активности.

### **Достоверность полученных результатов**

Работа выполнена на современном методическом уровне. Обзор литературы, постановка цели и задач исследования, реализация эксперимента и обсуждение полученных результатов свидетельствуют о хорошей теоретической и методической подготовке автора. Выводы, сформулированные в диссертации, обеспечены тщательным изучением данных научной литературы, использованием высокоточного сертифицированного оборудования, а также адекватных статистических методов обработки данных, отвечающих условиям проводимого эксперимента.

Основные положения исследования доложены на 9 конференциях и конгрессах, в том числе международных. По теме диссертации опубликовано 7 печатных работ, входящих в перечень журналов, рекомендованных ВАК

Минобрнауки России. Пять публикаций включены в международные базы цитирования, что в известной мере свидетельствует о том, что полученные автором результаты и выводы являются обоснованными и достоверными.

### **Структура диссертации**

Диссертация включает в себя введение, четыре главы (литературный обзор, материалы и методы исследования, результаты и обсуждение, заключение), а также выводы, библиографический список литературы, состоящий из 150 источников, среди которых 147 источников на иностранных языках. Текст диссертации изложен на 120 страницах, включает 32 рисунка и 14 таблиц.

Во введении диссертации раскрыта актуальность темы исследования, определены цель и задачи исследования, сформулированы основные положения, выносимые на защиту и обладающие научной новизной.

Первая глава диссертации посвящена обзору литературы, в котором рассматриваются основные характеристики мезенхимальных стромальных клеток, в частности, источники их выделения, роль и функции, выполняемые в организме человека, области применения и радиочувствительность. Также подробно освещена область знаний об эффектах, оказываемых малыми дозами радиации. Литературный обзор в полной мере затрагивает ключевые работы по тематике исследования, хорошо читается и представляет самостоятельный интерес для круга радиобиологов и специалистов в области клеточной терапии.

Во второй главе приведена схема исследования и изложены экспериментальные методы, направленные на решение задач диссертационной работы. Подробно описываются методы выделения и культивирования МСК слизистой ткани десны человека, условия облучения, а также используемые для оценки эффектов облучения методы проточной цитофлуориметрии (оценка профиля поверхностных антигенов клеток и оценка состава клеточных поколений), иммуноферментного анализа и оценки

пролиферативной активности клеток на клеточном анализаторе xCelligence RTCA.

Основные результаты экспериментальных исследований и их обсуждение представлены в третьей главе. Приводятся данные по влиянию рентгеновского излучения на уровень экспрессии поверхностных антигенов МСК слизистой ткани десны в ранние сроки культивирования после облучения, в частности, CD90, CD73, CD105, CD117, CD44. Дается оценка состава кондиционированных сред (общий белок, ИЛ-6, ИЛ-8, VEGF-A, ИЛ-10, IDO), полученных от МСК в ранние и отдаленные сроки после облучения, на основании чего делаются выводы о функциональной иммуномодулирующей активности клеток. Также отображены изменения в пролиферативной активности и составе клеточных поколений облученных групп МСК. Проводится сравнительный анализ эффектов, оказываемых малыми и средними дозами рентгеновского излучения на функциональную активность МСК.

Сделанные выводы полностью соответствуют поставленным задачам и полученным результатам исследования.

### **Замечания**

Принципиальных замечаний к работе нет. Работа изложена доступным языком. Выводы и положения, выносимые на защиту, четко аргументированы собственными данными. Имеется несколько замечаний.

Так в материалах и методах автором отмечено, что моноклональные антитела при оценке иммунофенотипа МСК вносили с учетом индивидуального титрования, однако результаты титрования и концентрации моноклонов не указаны.

Инициальный иммунофенотип МСК отражен только в виде чисел в таблицах, а конкретных примеров не представлено.

Поскольку автором сопоставляются уровни экспрессии на МСК маркеров в процессе облучения, то целесообразно было бы также

представить иллюстративный материал оценки интенсивности экспрессии антигенов в динамике, в процессе облучения МСК, что несомненно придало значимости данному исследованию. Следует заметить, что использование теста 7-AAD более правильно характеризовать как оценку количества жизнеспособных клеток, а не выживаемости. И здесь интересным представляется факт, что большинство МСК при облучении малыми и средними дозами остаются жизнеспособными. Кроме того, на одной из цитограмм, продемонстрированных автором, приведен антиген CD133, однако, в полученных результатах данный антиген не упомянут.

Автором выполнен детальный анализ динамики цитокинового профиля и получены интересные данные, однако, к сожалению, многофакторного комплексного анализа автором не проведено и фактически каждый цитокин анализируется отдельно.

Приведенные замечания в целом не влияют на, безусловно, высокую оценку диссертационной работы и полученных в ней результатов.

### **Заключение**

Таким образом, диссертационная работа Усупжановой Дарьи Юрьевны на тему «Оценка влияния малых и средних доз ионизирующего излучения на мезенхимальные стромальные клетки человека», представленная на соискание ученой степени кандидата биологических наук, является законченной научно-квалификационной работой, выполненной под руководством доктора медицинских наук, доцента Астрелиной Т.А. и содержащей новое решение актуальной научной задачи – оценки радиочувствительности человека на модели биологически доступных МСК слизистой ткани десны, имеющее существенное значение для специальности 1.5.1 Радиобиология. По актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов и обоснованности выводов диссертационная работа Усупжановой Дарьи Юрьевны соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке

присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ № 842 от 24. 09. 2013 г., предъявляемым к кандидатским диссертациям, ее автор – Усупжанова Дарья Юрьевна – заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.1 Радиобиология.

Отзыв о научно-практической ценности диссертации Усупжановой Д.Ю. на тему «Оценка влияния малых и средних доз ионизирующего излучения на мезенхимальные стромальные клетки человека» обсужден и одобрен на заседании отделения клинической иммунологии Медицинского радиологического научного центра им. А.Ф. Цыба — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России (протокол № 61 от 16 мая 2022 г.)

Заведующий отделением клинической иммунологии  
МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал  
ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России  
доктор биологических наук

 Л.Ю. Гривцова  
24 мая 2022 г.

Подпись доктора медицинских наук Д.Ю. Гривцовой «заверяю»

Ученый секретарь МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал  
ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России  
доктор медицинских наук, профессор



 В.А. Петров

Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (249031, Российская Федерация, Калужская область, г. Обнинск, ул. Маршала Жукова, д. 10, 8 (484) 399-31-30, <https://mtrc.nmicer.ru/>)