

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора биологических наук, профессора

Гераськина Станислава Алексеевича

на диссертационную работу Кузьминой Нины Станиславовны «Изучение отдаленных генетических и эпигенетических нарушений у облученных лиц и их потомков», представленную на соискание учёной степени доктора биологических наук по специальности 03.02.07 – генетика

Актуальность темы. Анализ отдаленных последствий облучения важен как с точки зрения фундаментального изучения механизмов биологического действия ионизирующего излучения, так и с точки зрения прикладных проблем радиационной безопасности. Результаты эпидемиологического исследования разных когорт облученных лиц продемонстрировали отсутствие явных доказательств влияния облучения на наследственность человека. Статистически значимое увеличение частоты цитогенетических нарушений и минисателлитных мутаций были выявлены в хронически облучаемых популяциях населения загрязненных радионуклидами территорий. Однако последствия облучения родителей для здоровья их потомства остаются предметом научных дискуссий. Поэтому диссертационное исследование Кузьминой Н.С., в рамках которого исследованы отдаленные генетические и эпигенетические нарушения у облученных лиц и их потомков, обладает несомненной актуальностью.

Научная новизна. Впервые проведено изучение частоты и спектра цитогенетических нарушений в двух поколениях жителей загрязненных радионуклидами в результате аварии на ЧАЭС территорий. Впервые выполнено комплексное изучение по цитогенетическим и иммуногенетическим критериям состояние генома лимфоцитов у ликвидаторов аварии на ЧАЭС и их детей, у необлученных потомков ликвидаторов выявлено состояние генетической нестабильности. Впервые изучен полиморфизм 5 мини- и 11 микросателлитных локусов у детей

профессионалов-атомщиков г. Сарова и установлена тенденция к повышенной частоте микросателлитных мутаций. Впервые на двух независимых выборках облученных лиц в отдаленный период после радиационного воздействия изучено метилирование CpG-островков промоторов генов защитных систем клетки.

Практическая значимость. Результаты работы указывают на необходимость комплексной оценки состояния генома населения, подвергшегося облучению в широком диапазоне доз, что даст возможность своевременного выявления лиц с повышенным риском развития радиационно-индуцированных патологий.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, их достоверность. Достоверность результатов диссертационной работы определяется применением современных экспериментальных методик и большим объемом экспериментальных данных, использованием современного вычислительного и статистического инструментария. Все положения диссертации базируются на результатах собственных исследований.

Полнота изложения основных результатов диссертации в рецензируемых научных изданиях. Основные результаты диссертации опубликованы в 34 статьях, в том числе в 23 статьях в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ для опубликования основных научных результатов диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук. Результаты диссертации апробированы на многочисленных научных и научно-практических конференциях.

Содержание работы. Во введении четко обоснована актуальность, сформулированы цели и задачи исследования, определена научная новизна и практическая значимость работы. Целям и задачам исследования соответствует структура состоящей из четырех разделов работы.

Первый раздел, состоящий из четырех глав, представляет собой аналитический обзор литературы, в котором подробно описана степень разработки проблемы и определен круг задач, которые необходимо решить в диссертационной работе. Первая глава посвящена анализу имеющейся информации о цитогенетических эффектах у лиц, облученных в результате аварии на ЧАЭС. Вторая глава посвящена анализу иммуногенетических эффектов у облученных лиц, третья – радиационно-индуцированных мутаций в мини- и микросателлитных локусах, четвертая – радиационно-индуцированным изменениям метилирования ДНК. В целом, обзор оставляет хорошее впечатление как своей полнотой, так и обозначением нерешенных вопросов в избранном диссертантом направлении.

Второй раздел диссертации посвящен изложению материалов и методов. Представлена подробная характеристика обследованных групп лиц, изложены методы цитогенетического анализа, проточной цитофлуориметрии, анализа мутаций в мини-/микросателлитных локусах, метилирования CpG-отрезков промоторов генов и методы статистического анализа экспериментальных данных.

Представленные в **третьем разделе** результаты экспериментальных исследований являются компонентами единой, хорошо продуманной исследовательской программы. Представлены данные о цитогенетических эффектах у населения загрязненных радионуклидами территорий, в семьях ликвидаторов аварии на ЧАЭС, иммуногенетических эффектах в обследованных группах, мутациях в tandemных повторах ДНК у профессионалов-атомщиков, работавших с тритием и его окисью, и эпигенетических эффектах в обследованных когортах.

Четвертый раздел диссертации посвящен детальному обсуждению полученных экспериментальных результатов.

В целом, изложенный в диссертационном исследовании материал свидетельствует о научной зрелости автора, его способности планировать и выполнять исследования с использованием современных экспериментальных

методов, комплексно оценивать полученные результаты и формулировать научно-обоснованные гипотезы. Диссертация логично структурирована, иллюстрирована 33 таблицами и 39 рисунками, а представленные в ней материалы полностью обосновывают основные положения, выносимые автором на защиту. Автореферат полностью отражает содержание диссертации.

Я высоко оцениваю теоретическое и практическое значение рецензируемой работы. Представленные в диссертационном исследовании уникальные экспериментальные данные заставляют по-новому взглянуть на отдаленные генетические и эпигенетические последствия облучения в малых дозах. Я был рецензентом на апробации этой диссертации и многие мои вопросы были сняты в ходе обсуждения и переработки диссертации. Тем не менее осталось несколько вопросов, которые хочу вынести на обсуждение.

Основные вопросы и рекомендации:

1. Представленные в диссертации результаты экспериментальных исследований свидетельствуют о статистически значимом увеличении частоты генетических и эпигенетических эффектов во всех исследованных когортах и у потомков облученных лиц. Наиболее вероятной причиной наблюдаемых эффектов у непосредственно облученных лиц и, особенно, их потомков, является индуцированная облучением генетическая нестабильность. Однако уровень поглощенных исследуемыми индивидуумами доз (табл. 2-4), как правило, гораздо ниже тех, что в условиях контролируемого эксперимента на лабораторных животных способны индуцировать генетическую нестабильность. В этой связи возникает вопрос: какова, по данным настоящей работы, минимальная мощность дозы хронического облучения, способная индуцировать генетическую нестабильность в популяциях человека и как она соотносится с величиной естественного радиационного фона?

2. В связи с важной ролью генных и хромосомных мутаций, а также генетической нестабильности в индукции злокачественных опухолей, в

диссертации не хватает вывода с сопоставлением выявленных генетических и эпигенетических эффектов с частотой канцерогенных заболеваний в исследованных когортах.

Частные вопросы:

1. В изучаемых когортах, как правило, контрольные выборки меньше экспериментальных, что снижает возможность получения статистически значимых результатов (семьи ликвидаторов – 31, контроль - 9 (стр. 100-111; когорта Маяк: облученные 149 человек, контроль – 50, стр. 114-115).

2. Общая частота и частота обменных aberrаций у населения загрязненных территорий и ликвидаторов аварии значимо не различаются (стр. 171), но дозы различаются многократно. В чем причина?

3. Почему мутации в мини/микросателлитных локусах были выявлены у детей, отцы которых получили дозы до 10 сЗв, и не выявлены у детей отцов, получивших гораздо большие дозы 20-48 сЗв? (Стр. 186).

Сделанные замечания не ставят под сомнение научную значимость этой работы, полностью соответствующей требованиям, предъявляемым к докторским диссертациям.

Заключение

Диссертация Кузьминой Нины Станиславовны «Изучение отдаленных генетических и эпигенетических нарушений у облученных лиц и их потомков», является законченной самостоятельно выполненной научно-квалификационной работой, содержащей новые научные результаты и положения, выдвигаемые для публичной защиты, свидетельствующие о значительном вкладе автора в науку.

По актуальности темы исследования, степени обоснованности научных положений и выводов, их достоверности и научной новизне диссертация соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении учёных степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 года № 842, предъявляемым к диссертациям на соискание учёной степени доктора наук, а ее автор, Кузьмина Нина Станиславовна, заслуживает присуждения искомой ученой степени доктора биологических наук по специальности 03.02.07 – генетика.

Официальный оппонент –
Заведующий лабораторией радиобиологии и экотоксикологии растений
ФГБНУ ВНИИ радиологии и агроэкологии
(249032; Калужская обл., г. Обнинск, Киевское шоссе, 109 км
e-mail riarae@riar.obninsk.org; web-сайт <http://www.riarae-raas.ru>)
доктор биологических наук, профессор

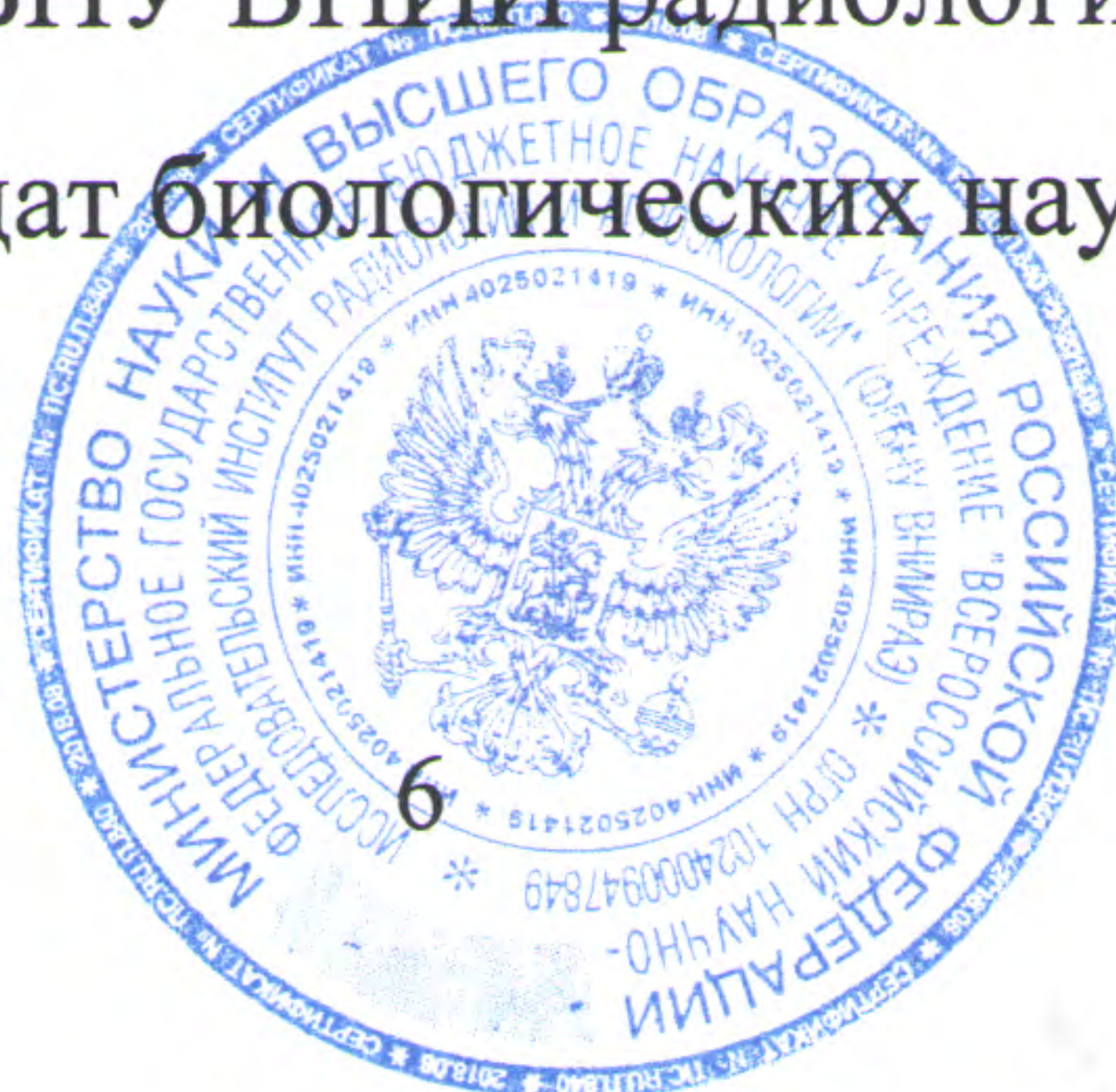


Гераськин С.А.

Подпись доктора биологических наук, профессора Гераськина С.А.

ЗАВЕРЯЮ

Учёный секретарь ФГБНУ ВНИИ радиологии и агроэкологии
кандидат биологических наук



О.А. Шубина

«02» июня 2021 г.