

УТВЕРЖДАЮ

Проректор – начальник

Управления научной политики

МГУ имени М.В.Ломоносова

А.А.Федягин



2021 года

## ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

на диссертацию Кузьминой Нины Станиславовны

**«Изучение отдаленных генетических и эпигенетических нарушений у облученных лиц и их потомков», представленной на соискание учёной степени доктора биологических наук по специальности 03.02.07 – генетика**

Диссертационная работа Кузьминой Нины Станиславовны посвящена исследованию генетических эффектов радиационного воздействия. Данная тема, несомненно, актуальна в связи с использованием радиационного фактора в производственной деятельности, лечебных и диагностических мероприятий, а также в результате техногенных аварий на объектах, использующих источники ионизирующих излучений. Исследование молекулярно-генетических основ ответа организма человека на повышение радиационного воздействия даст возможность оценивать роль полиморфизма на уровне цитогенетики, полиморфизма отдельно взятых генов, участвующих в формировании иммунного ответа, и на уровне эпигенетики – уровень метилирования задействованных генов. Все это, а также особенность и уникальность использованных образцов (полученных от индивидов после взаимодействия с радиацией, а также детей подобных людей), указывает на уникальность представленного исследования и важность его проведения, в том числе по причине сложности подбора выборки и получения биоматериала. Об этом свидетельствует и достаточно небольшое количество научных коллективов, работающих в данном направлении. Важность исследований в данном направлении – генетические эффекты радиационного воздействия – обоснована

необходимостью проведения оценок риска как для индивида, подверженного радиационному воздействию, так и для его потомства.

Все вышесказанное позволяет утверждать о несомненной актуальности проведённой диссертантом работы.

Диссертационная работа Кузьминой Нины Станиславовны изложена на 386 страницах, содержит 33 таблицы и 40 рисунков, а также приложения (ещё 2 таблицы и схема) и благодарности.

Работа включает подробное оглавление, введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты исследования и заключение, в котором представлены краткие итоги результатов исследований и достаточно объёмное обсуждение полученных результатов, а также выводы. Список использованной литературы содержит 589 ссылок на работы российских и зарубежных авторов, 169 из которых изданы на русском языке. Отдельно представлен список работ Кузьминой Н.С., опубликованных по теме диссертации.

Раздел «Введение» достаточно чётко описывает актуальность проводимого исследования, а также включает описание степени разработанности темы. Также в разделе представлены цель и задачи (7) исследования, имеется краткое описание методологии и методов исследования, представлены степень достоверности и апробация результатов, описывается личный вклад автора. Заканчивается «Введение» указанием выносимые на защиту основных положений, описанием научной новизны полученных результатов и кратким описанием теоретической и практической значимость работы.

Далее следует раздел «Обзор литературы», представленный на 92 страницах и в 2 больших таблицах и схеме отнесённых в приложение.

Первая часть «Обзора литературы» посвящена исследованиям цитогенетических эффектов у лиц, пострадавших в результате аварии на ЧАЭС. Описаны результаты исследований цитогенетических эффектов (микроядра, aberrации хромосом, скрытая хромосомная нестабильность и др.) у ликвидаторов аварии и родившихся от них детей, у взрослых лиц, проживающих на территориях с радионуклидными загрязнениями, и их детей. Автором рассмотрены имеющиеся в литературе результаты,

полученные в основном в течение первых 10-15 лет после аварии на ЧАЭС. Диссертант отмечает, что отсутствуют исследований, посвящённых сравнительному изучению цитогенетических эффектов у детей – жителей территорий с радионуклидными загрязнениями: родившихся до аварии на ЧАЭС, в первые годы и через десятки лет после катастрофы. Что является одной из задач работы диссертанта.

Вторая часть обзора посвящена иммуногенетическим эффектам у облучённых лиц. Описаны подходы к оценке радиационно-индуцированных эффектов в организме человека – анализ генных мутаций и готовности клеток к апоптозу. Отдельные графы удалены описанию и методам определения мутаций по двум генным локусам: гликофорина А (GPA-мутации) и Т-клеточного рецептора (TCR – мутации). Также описаны подходы оценки апоптотической активности лимфоцитов у облучённых лиц.

В третьей части обзора автор уделяет внимание радиационно-индуцированным мутациям в мини-/микросателлитных локусах. Достаточно подробно описаны характеристики tandemных повторов, их возможные роли в поддержании структуры геномов и выполнении функциональных эффектов. Отдельно описаны возможные эффекты мутаций в мини-/микросателлитных локусах как возможных маркёров радиационного воздействия, указана описанная в литературе возможность использования анализа мини-/микросателлитных локусов для оценки генетических последствий радиационного воздействия на популяции человека. Последний параграф третьей части обзора посвящён описанию полученных другими исследователями из разных стран данных о возможном использовании мини-/микросателлитных локусах для оценки эффектов радиационного облучения.

Четвёртый раздел обзора посвящён связи метилирования геномной ДНК с радиационным воздействием. Кратко описано метилирование ДНК и эпигенетические эффекты. Основная часть раздела посвящена радиационно-индуцированным нарушениям метилирования в эксперименте и у человека, а также эффектам радиационно-индуцированных нарушений метилирования, их механизмам и последствиям. Отдельно описаны эффекты радиооблучения на культуры

клеток и лабораторных животных. Описано сходство метилирования как при старении, так и при радиационном воздействии.

В целом, представленный обзор литературы даёт информацию об имеющихся подходах по генетическим анализам эффектов радиооблучения, а также описанным в литературе данным.

В следующей главе – «Материалы и методы исследований» – в первом разделе подробно описаны характеристики исследованных групп. Затем идут разделы, подробно описывающие использованные в исследовании методики: цитогенетические исследования, метод проточной цитофлуориметрии, оценка полиморфизма мини-/микросателлитных локусов генома человека, анализ гиперметилирования CpG-островков промоторов генов. Раздел, посвященный статистическому анализу полученных данных, краток, но содержит достаточную информацию с указанием использованных в работе программ. В целом, в данной главе предоставлена вся основная информация по методическим подходам, использованным в исследованиях.

Глава «Результаты исследований» содержит информацию о полученных в работе данных о цитогенетических и иммуногенетических эффектах, анализе мутаций в гипервариабельных tandemных повторах ДНК, эпигенетических эффектах. Полученные данные оформлены диаграммами и таблицами, что облегчает их рассмотрение.

Автором показано, что у всех детей – жителей территорий с радионуклидными загрязнениями, и родившихся сразу после (сроком до 5 лет) и в более отдаленный период после аварии на ЧАЭС, существенно повышенные частоты индуцированных радиацией цитогенетических нарушений. А у облучённых родителей частоты цитогенетических нарушений выше, чем у детей. Также диссертантом показано, что нет зависимости частоты aberrаций хромосом у детей обследованных групп (родившихся спустя 8-19 лет после облучения их родителей в 1986 году) от средней эффективной дозы облучения. Для иммуногенетических эффектов показано повышение частоты aberrаций хромосом, мутаций T-клеточного рецептора и предикторов апоптоза у отцов ликвидаторов аварии на ЧАЭС, при этом для их детей корреляции нет. В целом, потомки облучённых

индивидуов имели индивидуальные вариабельности дестабилизации генома, по всей видимости, не связанные с полученными их родителями патологическими дозами. Между тем, у потомков профессионалов-атомщиков выявлена тенденция к повышенной средней частоте мутаций в микросателлитных локусах, что является ценными данными для их генетического анализа. Отдельно хочется отметить полученные диссертантом данные по уровню метилирования CpG-островков промоторов ряда генов. Показано, что метилирование сохраняется долгие годы даже после отстранения индивидов от радиации, а также уровень метилирования зависит от получаемой индивидом дозы. Для этого был исследован ряд подверженных метилированию промоторных регионов генов *p16/INK4a*, *p53*, *GSTP1*, *SOD3*, *ATM*, *ESR1* – гиперметилирование которых чётко ассоциировано с радиационным воздействием.

Последняя глава «Заключение», состоит из двух частей: «Краткие итоги результатов исследований» и «Обсуждение». В первой части кратко описаны все полученные автором результаты. Вторая часть – «Обсуждение» – посвящена описанию полученных результатов и сравнению их с имеющимися опубликованными результатами других научных групп. Здесь совместно с данными других исследователей обсуждаются результаты о связи aberrаций хромосом, полиморфизма ДНК и метилирования промоторных участков генов с полученными радиационными поражениями. В целом, обсуждение полученных диссертантом результатов и результатов, полученных другими исследователями, показывает уникальность и важность проделанных автором исследований, а так же формирует новые направления исследований по данной теме – эффекты радиационного облучения на уровне цитогенетики и молекулярной генетики.

Представленные «Выводы» соответствуют поставленным задачам и полученным результатам, и не вызывают сомнения.

К новизне работы в первую очередь следует отнести, что в отдаленный период после пролонгированного облучения (как правило, в малых и средних дозах) предпринят комплексный подход к оценке состояния генома/эпигенома клеток организма человека и его потомков.

К работе есть замечания/комментарии:

1. Очень не хватает списка сокращений, так как некоторые сокращения не сразу ясны, и требовалось время на поиски их в тексте работы для расшифровки и понимания.
2. Хотелось бы более подробно знать о возможности практического использования полученных в ходе выполнения работы результатов; что возможно в данном направлении?

### **Заключение.**

Работа Кузьминой Нины Станиславовны, представленная на соискание степени доктора биологических наук по специальности «генетика» (03.02.07), включает уникальные данные, полученные по направлению генетика на достаточно высоком уровне, и соответствует специальности. Диссертация хорошо написана и прекрасно оформлена, серьезных замечаний не имеет. Выводы замечаний и комментариев не имеют. Автореферат диссертации полностью соответствует всем требованиям, как по оформлению, так и по представлению материала. Диссертантом получены новые и уникальные данные, достоверность которых подтверждена публикациями: 23 статьи в индексируемых журналах (входящих в перечень ВАК), 11 главами в книгах и статей в сборниках, 35 тезисами докладов. Также результаты исследования представлены на многих российских и международных конференциях и съездах.

Диссертационная работа Кузьминой Нины Станиславовны является научно-квалификационной работой высокого уровня, в рамках которой получены новые значимые результаты. По своему содержанию, актуальности, новизне и научному уровню диссертационная работа соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утверждённого постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора биологических наук (с изменениями, утверждёнными постановлением правительства РФ от 01

октября 2018 г. № 1168), а ее автор, Кузьмина Нина Станиславовна, заслуживает присуждения степени доктора биологических наук по специальности 03.02.07 - «Генетика».

Отзыв был рассмотрен и одобрен на заседании кафедры генетики 20 мая 2021, протокол № 3-21.

Сведения о составителе отзыва:

ведущий научный сотрудник кафедры генетики  
биологического факультета Федерального  
государственного бюджетного образовательного  
учреждения высшего образования «Московский  
государственный университет имени М.В.Ломоносова»,  
специальность 03.02.07 «Генетика»

Почтовый адрес: 119234, Россия, Москва, Ленинские горы,  
д. 1, стр. 12, Биологический факультет МГУ.

Тел: +7 (495) 939-11-79,

Интернет-сайт: <http://www.bio.msu.ru/>

e-mail: klimov@mail.bio.msu.ru

доктор биологических наук, доцент  Климов Евгений Александрович

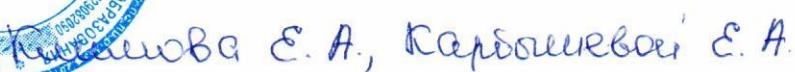
Заместитель заведующего кафедры генетики  
биологического факультета Федерального  
государственного бюджетного образовательного  
учреждения высшего образования «Московский  
государственный университет имени М.В.Ломоносова»,

ведущий научный сотрудник,  
кандидат биологических наук



Карбышева Елена Алексеевна

20.05.2021.

Подпись   
ЗАВЕРЯЮ

Документовед биологического факультета МГУ

