

УТВЕРЖДАЮ

Директор Федерального
государственного бюджетного учреждения науки
Института общей генетики им. Н.И. Вавилова
Российской академии наук
член-корреспондент РАН, д.б.н. А.М.Кудрявцев



«09» марта 2021 г.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института
общей генетики им. Н.И. Вавилова Российской академии наук

Диссертация «Изучение отдаленных генетических и эпигенетических нарушений у облученных лиц и их потомков» выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Институте общей генетики им. Н.И. Вавилова Российской академии наук.

В период подготовки диссертации с 2004 по 2021 год Нина Станиславовна Кузьмина работала в лаборатории экологической генетики Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института общей генетики им. Н.И. Вавилова Российской академии наук сначала в должности научного сотрудника с 2004 по 2006 год, а позже с 2006 года была переведена на должность старшего научного сотрудника.

В настоящее время работает в лаборатории экологической генетики Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института общей генетики им. Н.И. Вавилова Российской академии наук в должности старшего научного сотрудника.

В 1999 году закончила медико-биологический факультет Российского государственного медицинского университета с присуждением квалификации врача-биофизика по специальности «Биофизика».

С 1999 по 2003 гг. обучалась в очной аспирантуре Института общей генетики им. Н.И. Вавилова Российской академии наук, где в лаборатории радиационной генетики выполняла кандидатскую диссертацию. В 2003 году защитила кандидатскую диссертацию «Изучение геномной нестабильности у детей, проживающих на территориях с радионуклидными загрязнениями» в совете, созданном на базе Российского университета дружбы народов, с присвоением ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 03.00.15 – генетика.

Научный консультант – д.б.н. Александр Владимирович Рубанович, заведующий лабораторией экологической генетики Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института общей генетики им. Н.И. Вавилова Российской академии наук.

По итогам рассмотрения диссертации «Изучение отдаленных генетических и эпигенетических нарушений у облученных лиц и их потомков» принято следующее заключение:

Работа Н.С. Кузьминой посвящена комплексному изучению отдаленных генетических и эпигенетических нарушений у лиц, подвергшихся радиационному воздействию в различные стадии онтогенеза, а также у их потомков.

Актуальность исследования

Изучение отдаленных генотоксических эффектов радиационного воздействия у человека и его потомков представляет собой не только фундаментальную проблему, связанную с оценкой закономерностей действия радиации и реальных рисков облучения в широком диапазоне доз, но и важно с точки зрения прикладных аспектов радиационной медицины.

Последнее связано с необходимостью разработки панели высокопрогностических биомаркеров отдаленного радиационного воздействия, сопряжённых с преждевременным старением и риском развития тех или иных патологий. Между тем, в популяционных исследованиях имеет место проблема неоднозначности и недостаточности оценки радиационно-индуцированных повреждений генома в соматических клетках человека в отдаленный период после облучения и трансгенерационных эффектов у потомков облученных родителей, что, в первую очередь, касается анализа последствий радиационного воздействия в малых дозах. Крайне малочисленны исследования, посвященные изучению мутагенных эффектов облучения в зависимости от стадии онтогенеза, на которую пришлось воздействие радиационного фактора. Отсутствуют работы по исследованию радиационно-индуцированного гиперметилирования промоторов генов в нормальных лейкоцитах человека в отдаленные периоды после облучения, хотя, исходя из последних достижений эпигенетики, эти локус-специфические изменения метилирования могли бы иметь очевидную прогностическую ценность в отношении здоровья облученного индивида. Поэтому, актуальность диссертационной работы Н.С. Кузьминой, направленной на комплексное изучение отдаленных генетических и эпигенетических нарушений у лиц, подвергшихся радиационному воздействию в различные стадии онтогенеза, а также у их потомков, не вызывает сомнений.

Научная новизна и практическая значимость исследования

Впервые проведено изучение спектра и частоты aberrаций хромосом в двух поколениях лиц - жителей территорий, загрязненных радионуклидами в результате аварии на Чернобыльской АЭС (ЧАЭС), что позволило оценить последствия радиационного воздействия в малых дозах не только у индивидов, подвергшихся облучению в критические периоды детства, но и у их детей.

Впервые проведено комплексное изучение по цитогенетическим и иммуногенетическим критериям состояния генома лимфоцитов у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС и их детей, и выявлены отличительные особенности, характерные для индукции геномной нестабильности в организме необлученных потомков, по сравнению с отцами, перенесшими непосредственное радиационное воздействие.

Впервые проведено изучение уровня полиморфизма 5 мини- и 11 микросателлитных локусов у детей профессионалов-атомщиков г. Сарова (сотрудники РФЯЦ-ВНИИЭФ) - уникальной группы людей, начавших работать 40 - 50 лет назад с тритием и его окисью, радиобиологические особенности действия которого на организм человека окончательно не изучены. У потомков облученных родителей выявлена тенденция к повышенной частоте микросателлитных мутаций по сравнению с контролем.

Впервые на двух независимых выборках облученных лиц в отдаленный период после радиационного воздействия проведено изучение гиперметилирования CpG-островков промоторов генов основных защитных систем клетки и закономерностей его индукции в нормальных лейкоцитах крови (новый аспект генотоксического действия радиации).

В целом, впервые 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.

Полученные результаты указывают на необходимость включения комплексной оценки состояния генома с учетом таких эпигенетических показателей, как гиперметилирование CpG - островков промоторов генов, участвующих в основных защитных функциях клетки, в систему регулярного мониторинга состояния здоровья индивидов, подвергшихся облучению в широком диапазоне доз, а также их потомков. Это даст возможность своевременного выявления лиц, имеющих повышенный риск развития радиационно-индуцированной патологии, предшествующей регистрации

морфо-функциональных изменений органов и систем организма с помощью клинико-лабораторных и инструментальных методов исследования.

Степень достоверности результатов проведенных исследований

Работа выполнена на высоком методическом уровне с применением современных экспериментальных подходов и охватом репрезентативных выборок обследуемых лиц, а также с использованием адекватных статистических методов обработки данных. Все сформулированные в диссертации положения, выводы, рекомендации полностью базируются на результатах исследований и всесторонне отражают огромный труд, проделанный диссертантом.

Личный вклад автора в исследование

Основные результаты работы получены лично автором, либо при осуществлении его ведущей роли в коллективных исследованиях, а именно, планирование проведения всех разделов экспериментальной работы, личное участие в них, анализ и обсуждение результатов, написание статей. Иммуногенетические исследования (анализ TCR-мутантных лимфоцитов и CD95⁺ - лимфоцитов), основанные на использовании проточной цитофлуориметрии, выполнены совместно с лабораторией иммунодиагностики и иммунокоррекции федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (заведующий лабораторией д.м.н., профессор Сускова В.С.).

Полнота изложения материалов диссертации в печатных работах

Основные положения и результаты диссертационного исследования опубликованы автором в 68 статьях в международных и отечественных журналах, в том числе в 23 статьях в рецензируемых журналах, входящих в

перечень ВАК и/или БД РИНЦ, Scopus, Web of Science, 11 публикаций являются главами книг и монографий и статьями в сборниках трудов конференций, а также опубликованы в 35 тезисах докладов, представленных на российских и международных съездах, конференциях, симпозиумах. В опубликованных работах полностью изложен материал диссертации.

Диссертация Нины Станиславовны Кузьминой на тему «Изучение отдаленных генетических и эпигенетических нарушений у облученных лиц и их потомков» является законченным исследованием, в котором впервые поставлена и решена задача, имеющая существенное значение для радиационной генетики и радиобиологии человека – многопараметровая оценка отдаленных генотоксических эффектов у лиц, подвергшихся радиационному воздействию на разных этапах онтогенеза, в том числе в критические периоды детства, трансгенерационного феномена дестабилизации генома у их потомков и анализ закономерностей индукции гиперметилирования CpG-островков промоторов ряда генов основных защитных систем клетки, выявляемого в лимфоцитах крови человека спустя годы и десятилетия после перенесенного облучения. В конечном итоге, совокупность результатов, полученных в ходе выполнения работы, существенно расширяет представления о риске пролонгированного облучения человека в широком диапазоне доз для настоящих и будущих поколений и имеет важное научно-практическое значение.

Соответствие диссертационной работы избранной специальности

Диссертационная работа Н.С. Кузьминой «Изучение отдаленных генетических и эпигенетических нарушений у облученных лиц и их потомков» является законченным исследованием, выполненным автором самостоятельно на высоком научном уровне, и соответствует избранной специальности 03.02.07 – генетика (согласно п.п. 4, 7, 8, 10, 12, 17 Паспорта номенклатуры специальностей научных работников по данной специальности). Выводы полностью представлены в публикациях автора в

рецензируемых изданиях из списка ВАК. По актуальности, новизне, практической ценности результатов, объёму, методическому уровню проведенных исследований соответствует требованиям, предъявляемым к докторским диссертациям.

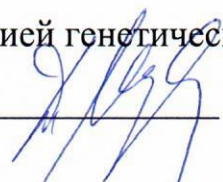
Диссертация Нины Станиславовны Кузьминой «Изучение отдаленных генетических и эпигенетических нарушений у облученных лиц и их потомков» рекомендуется к защите на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности 03.02.07 - генетика.

Заключение принято на заседании межлабораторного семинара Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института общей генетики им. Н.И. Вавилова Российской академии наук.

На заседании присутствовало 30 человек, в том числе 17 докторов наук и 6 кандидатов наук. Результаты голосования: «за» - 30 чел., «против» - 0 чел., «воздержались» - 0 чел., протокол № 1 от 25 февраля 2021 г.

Руководитель семинара,

заведующий лабораторией генетических основ биоразнообразия,

д.б.н., профессор  Д.В. Муха

01.03.2021г.