

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Блохиной Таисии Михайловны
«Повреждение ДНК лимфоцитов периферической крови и спленоцитов
млекопитающих при моделировании воздействия космического ионизирующего
излучения», представленной на соискание учёной степени кандидата биологических
наук по специальности 1.5.1 – «Радиобиология»

Одной из актуальных проблем на стыке космической медицины и радиобиологии является исследование влияний условий космического полёта на организм человека, включая изучение гипогравитации и ионизирующего излучения (элементарных частиц, фотонов и ядер атомов, движущиеся с высокими энергиями в космическом пространстве). Диссертационная работа Блохиной Т.М., направленная на оценку влияния ионизирующего излучения при моделировании условий космического полёта на повреждение лимфоцитов периферической крови и спленоцитов млекопитающих с использованием животной модели, является важной для развития как радиобиологии, так и дальнейшему прогрессу в освоении космического пространства.

Соискателем выполнены трудоёмкие оригинальные исследования с клетками приматов и мышей, облучёнными внешним ионизирующим излучением по разным схемам (облучение тицикомпа головного мозга ядрами криптона-84, облучение всего организма животного проницаемым пучком с высокой энергией без и с использованием защиты, а также облучение организма животного смешанным вторичным излучением, состоящим из гамма-квантов и адронов). Полученные результаты, показывающие зависимости степени повреждения лимфоцитов и спленоцитов от условий, моделирующих пребывание человека в космосе, являются, несомненно, новыми и важными для понимания механизмов изменения состояния иммунной системы в условиях космического полёта.

Автореферат диссертации написан логично и научным языком, даёт ясное представление о выполненных соискателем исследованиях. Результаты работы опубликованы в виде рецензируемых статей в двух научных журналах Российской Федерации и 1 международного журнала второго квартиля Q2, в двух сборниках научных трудов (2 статьи), а также прошли апробацию на международных конференциях различного уровня в 2017-2021 гг. К сожалению, в автореферате не представлен полный список работ соискателя, отражающий полноту опубликования материалов работы (например, результатов главы 3.2), а также в работе не достаточно эффективно использованы методы статистического анализа данных (например, не использованы дисперсионный анализ ANOVA и методы множественного сравнения).

Заключение. Диссертационная работа Блохиной Таисии Михайловны «Повреждение ДНК лимфоцитов периферической крови и спленоцитов млекопитающих при моделировании воздействия космического ионизирующего излучения», представленной на соискание учёной

внход № 4191
24.09.2022

степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.1 «Радиобиология», судя по её
автореферату, соответствует требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а её
автор заслуживает присуждения искомой степени по специальности 1.5.1 «Радиобиология».

Заведующий лаборатории биопсекции,
ГНУ «Институт радиобиологии НАН Беларусь»
д.б.н., доцент

Стародубцева М. Н.

Безпись
вер. отч. по подгра.
Сергей АЛЕКСЕЙ
КАДЫКОВ
ГНУ «Институт радиобиологии НАН Беларусь» № 09.222.



ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Блохиной Таисии Михайловны «Повреждение ДНК лимфоцитов периферической крови и спленоцитов мlekопитающих при моделировании космического ионизирующего излучения», представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.1 – Радиобиология

Диссертационная работа Т.М. Блохиной посвящена мало изученному и сложному вопросу: особенностям влияния космического излучения на ДНК клеток млекопитающих. В таких исследованиях необходимо учитывать эффекты от комплекса воздействия нескольких видов излучения в сочетании с нерадиационными факторами. Результаты исследований являются актуальными и особенно значимыми не только для фундаментальных исследований в радиобиологии, но и для проблем космической безопасности.

Цель и четыре задачи, поставленные автором, определены ясно и лаконично, в соответствии с ними была реализована вся разносторонняя программа исследований. Работа выполнена на высоком научно-методическом уровне с использованием разработок отечественных и зарубежных ученых в области радиобиологии, молекулярной и клеточной биологии и биофизики. Приведены радиобиологические эксперименты как на приматах: макак резус (*Macaca rufa*), так и на аутбредных мышах с использованием современных методов исследований и статистической обработкой. В работе впервые изучено влияние локального облучения гиппокампа гимниного мозга макак-резус (*Macaca rufa*) высоконергетическими ядрами ^{34}Kr на ДНК лимфоцитов периферической крови.

Научная новизна работы несомнена и сформулирована в пяти выводах, которые основаны на распространении оригинальном материале и показали в первую очередь многогранный подход к изучению такого сложного вопроса как изучение повреждений ДНК лимфоцитов периферической крови и спленоцитов млекопитающих в экспериментах по моделированию воздействия космического излучения. Автором впервые в экспериментах на макаках-резус исследовано комбинированное действие ионизирующего излучения и моделируемой невесомости на ДНК лимфоцитов периферической крови в отдаленный период после облучения, что приводит к статистически значимому увеличению доли лимфоцитов с повышенным уровнем повреждений ДНК, регистрируемого в течение длительного времени после окончания воздействия. Впервые проведены эксперименты по оценке генотоксических эффектов вторичного излучения, образующегося при прохождении пучка высокочернильных протонов через бетонную преграду толщиной 20-80 см, что может вызывать негативные биологические эффекты на клеточном уровне.

Результаты диссертационной работы имеют важное теоретическое и практическое значение при решении проблем радиационных рисков при нахождении млекопитающих и в том числе человека в условиях глубокого космоса и важны для оценки опасности облучения в сочетании с условиями моделируемой невесомости и гипокапии населения а также могут быть рекомендованы для выработки защитных мероприятий в условиях пребывания в космосе.

Автореферат Т.М. Блохиной иллюстрирован 8 рисунками. Апробация результатов диссертации прошла на 5-ти международных и российских конференциях. Объем опубликованных работ автором по теме диссертации включает 5 работ, из них 3 статьи из списка ВАК РФ, входящие в рецензируемые российские издания и международные базы данных.

В заключении следует подчеркнуть, что рассматриваемая диссертация является целостным фундаментальным научным исследованием, полностью раскрывает поставленные задачи, содержит новые обоснованные результаты, имеет важное теоретическое и практическое значение и отвечает требованиям ВАК РФ, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата биологических наук, а ее автор

с оценкой органами Госкомиссии УЧТ РБК
23.08.22

БХСД №	3684
ДАТА	12 АВГ 2022
КОЛ-ВО ЛИСТОВ:	2
ФГБУ ГНИ ОМБ	

Блохина Тaisia Mihailovna заслуживает присуждения ей ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.1 – Радиобиология.

Ведущий научный сотрудник отдела радиоэкологии
Института биологии ФИЦ Коми НЦ УрО РАН
доктор биологических наук,
специальность 03.01.01 – радиобиология,
биологические науки
167982, г. Сыктывкар, ул. Коммунистическая, 28
тел: 8212-31-28-75, e-mail:kud@ib.komisc.ru
Телефон: 8212-31-28-75
E-mail: kud@ib.komisc.ru

Кудашева Александра Григорьевна

Зав. отделом радиоэкологии
Института биологии ФИЦ Коми НЦ УрО РАН
кандидат биологических наук,
специальность 03.01.01 – радиобиология,
биологические науки
167982, г. Сыктывкар, ул. Коммунистическая, 28
тел: 8212-31-28-75, e-mail:raskosha@ib.komisc.ru
Телефон: 8212-31-28-75
1 августа 2022 г.

Раскоша Оксана Вениаминовна

Подписи доктора биологических наук,
старшего научного сотрудника А.Г. Кудашевой,
кандидата биологических наук,
зав. отделом радиоэкологии Раскоши О.В.
заверяю:
ученый секретарь Института биологии ФГБУН
ФИЦ Коми НЦ УрО РАН
кандидат биологических наук заверяю:
167982, г. Сыктывкар, ул. Коммунистическая, 28

Шубина Татьяна Павловна



с огорожен. факсимиле Библиотека УМН № 23 от 22

Отзыв

на автореферат диссертации Блохиной Таисии Михайловны "Повреждение ДНК лимфоцитов периферической крови и спленоцитов млекопитающих при моделировании воздействия космического ионизирующего излучения", представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности: 1.5.1 – Радиобиология.

Актуальность диссертационной темы Блохиной Т.М. не вызывает сомнений. Работа выполнена на хорошем методическом уровне. По теме диссертации опубликовано 3 статьи в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России.

В диссертационной работе Т.М. Блохиной представлены новые экспериментальные данные о повреждении ДНК лимфоцитов периферической крови при локальном облучении гиппокампа головного мозга макак-резус (*Macaca mulatta*) высокозергетическими ядрами ^{113}Kr . Установлено, что локальное облучение животных в дозе 3 Гр приводит к росту уровня повреждений ДНК (γH2AX -позитивных клеток) в течение 42 суток исследования. Наиболее выраженный характер изменений отмечали через 17 часов после облучения.

При комбинированном воздействии ионизирующего излучения (ионы ^{12}C и γ -излучение (источник ^{137}Cs , доза 1 Гр, мощность дозы 2,34 сГр/ч)) и моделируемой невесомости достоверные изменения значений показателя регистрировали на 1-е, 19-е и 42-е сутки исследования. В тоже время в условиях моделируемой невесомости (животных течением 7 суток фиксировали с наклоном в сторону головы под углом 6°) доля γH2AX -позитивных клеток в периферической крови макак-резус (*Macaca mulatta*) достоверно возрастала на 1-е сутки после прекращения моделируемой невесомости.

Определенное внимание в диссертационной работе уделяли исследованию защитных свойств оболочки проектируемого космического корабля. Для этого аутбредных самок-мышей ICR CD-1 облучали протонами с энергией 163 МэВ. При этом доза облучения животных составила 0,5 Гр при мощности дозы излучения 0,5 Гр/мин. Наибольшую эффективность защитных свойств оболочки проектируемого космического корабля выявили при следующем сочетании: 4 мм алюминия + трехслойная конструкция каркаса проектируемого космического корабля + плексиглас толщиной 50 мм или водный фантом толщиной 160 мм.

При оценке эффектов вторичного излучения, образующегося при прохождении пучка протонов с энергией 650 МэВ через бетонную преграду разной толщины (20-80 см), установлено увеличение поврежденных и апоптотических клеток селезенки аутбредных самок-мышей ICR CD-1.

Результаты диссертационной работы Блохиной Т.М. вносят определенный вклад в развитие космической радиационной биологии и медицины и могут быть использованы при проектировании физической защиты космических кораблей.

Слушатель докторской программы УН РАН
20.08.2021

БДОД №	3935
ДАТА	30.08.2021
КОЛ-ВО ЛИСТОВ:	2
ФГБУ ГНЦ ФМБи, и А.И. Борисевича ФМБи, Россия	

медицины и могут быть использованы при проектировании физической защиты космических кораблей.

Пожелание:

1. В материалах и методах исследования схему проведения экспериментов (количество групп животных, количество животных в группе), характеристику подопытных животных (вид, масса тела, возраст, пол) и условия облучения (доза, мощность дозы излучения) желательно объединить. Это позволит исключить повтор этики проведения биомедицинских исследований.

2. Отсутствие в автореферате главы Заключение, где обобщаются полученные результаты исследования, не позволяет в полной мере оценить информативность оценки γН2АХ-позитивных клеток в периферической крови облученных животных.

На основании вышеизложенного, считаю, что по новизне, полученных результатов, их практической и теоретической значимости диссертационная работа Т.М. Блохиной отвечает критериям, установленным в пунктах 9 – 14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842, а её автор Блохина Таисия Михайловна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.1 – Радиобиология.

Доктор биологических наук,
заведующий кафедрой радиобиологии и
биофизики имени академика А.Д. Белова
ФГБОУ ВО МГАВМиБ - МВА имени К.И. Скрябина

109472, г. Москва, улица Академика Скрябина, д. 23.

Научные специальности:

03.01.01 – Радиобиология

03.02.08 – Экология.

Отрасль наук – биологические.

Телефон 8 (903) 8166225

E-mail: mirzoev.ed@yandex.ru

Мирзоев Эльдениз Балабек оглы
“26” августа 2022 г.

Подпись доктора биологических наук
Э.Б. Мирзоева заверяю:

Подпись

Мирзоев Э.Б.

заверяю Начальник инспектората по работе с

Мирзоев Э.Б. Дата
“26” августа



Государственная аттестация
Год: 2022
С. 05. 22

О Т З Ы В

На автореферат диссертационной работы Блохиной Таисии Михайловны на тему «Повреждение ДНК лимфоцитов периферической крови и силеноцитов млекопитающих при моделировании воздействия космического ионизирующего излучения», представленной к защите на соискание ученой степени кандидата наук по специальности 1.5.1 – радиобиология.

Работа Т.М.Блохиной посвящена решению актуальной для космической биологии задачи – защите организма от поражающего действия ионизирующей радиации при длительном пребывании в условиях открытого космоса. При этом на удалении от Земли основное значение имеет облучение тяжелыми высокозергетическими ионами, протонами, а также вторичное излучение, в том числе нейтронами, при взаимодействии космического излучения и элементов физической защиты (обшивка и защитные экраны) космического корабля. Ясно, что для получения корректной научной информации необходимы наземные эксперименты в условиях, моделирующих космические, в том числе и сниженную гравитацию.

Автор представила результаты экспериментов на разных видах животных (обезьянах, мышах), при этом облучение пучком ядер криптона, или пучком протонов проводили с использованием ускорителей. В отдельных сериях опытов ионизирующее излучение комбинировали с моделированием невесомости (антиортостаз), а также определяли экранирующий потенциал материалов, применимых для обшивки корабля или изучали защитные свойства бетонной преграды, поскольку в результате облучения бетона высокозергетическими ионами ситуация может усложниться в результате воздействия вторичного излучения. Основной критерий повреждающих эффектов радиации, использованный автором – полученные с использованием проточной цитометрии данные о доле лимфоидных клеток крови или селезенки, в которых произошли двойные разрывы ДНК. Тест оправдал, так как долгоживущая популяция лимфоцитов стандартно используется для такого анализа.

Установлено, что исследованные компоненты космического излучения уже при дозах до 3 Гр значимо повышают долю лимфоцитов с разрывами ДНК. Обшивка корабля уменьшает генотоксическую дозу радиации примерно на треть. Бетонная защита также защищает от высокозергетического протонного излучения, по регистрируется негативный биоэффект от вторичного излучения. Показано, что негативные эффекты при комбинации облучения и моделирования невесомости суммируются.

Судя по автореферату, автором проделана значительная работа, поставленные задачи решались с использованием корректных, методически грамотных

376
ДАТА 18 АВГ 2022
КОЛ-ВО ЛИСТОВ: 2

с оценкой удовлетворительно. Голосую за Раду 17.08.22

экспериментов. Положения и выводы из диссертационной работы возражений не вызывают. Результаты и их анализ представляются важными с точки зрения фундаментальной радиобиологии, а также должны учитываться при планировании и реализации проектов космической радиобиологии.

Существенных замечаний к работе, основное содержание которой отражено в автореферате, не имеется, а ее автор, Блохина Татьяна Михайловна, по моему мнению, заслуживает присвоения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.1. – радиобиология.

Рецензент – профессор НОО МРНЦ им. А.Ф.Цыба, доктор медицинских наук



Л.П. Жаворонков/. Тел 8-910-709-97-34

Подпись доктора мед. наук Л.П. Жаворонкова удостоверяю.

Ученый секретарь, зав. НОО МРНЦ им. А.Ф. Цыба В.А. Петров/

Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» МЗ РФ. Адрес: 249031, г. Обнинск Калужской области, ул. Маршала Жукова, д.10. тел. (484)399-30-25, E-mail mrrc@mrcc.obninsk.ru

5 августа 2022 г.

оформлен дипломом *Бланк № Ти* *23.08.22*

ОТЗЫВ
на автореферат диссертации Блохиной Таисии Михайловны
"Повреждение ДНК лимфоцитов периферической крови и спленоцитов
млекопитающих при моделировании воздействия космического
ионизирующего излучения", представленной на соискание ученой степени
кандидата биологических наук по специальности 1.5.1 — Радиобиология

Исследование влияния космического излучения в условиях невесомости на ДНК клеток человека представляет значительный научный интерес в связи с развитием технологий, успехами человечества в освоении ближнего космоса и перспективой длительных космических полетов с целью освоения новых планет. Параллельно с успехами в космической отрасли накапливаются научные данные о неблагоприятном влиянии плотноионизирующих космических излучений на биологически значимые макромолекулы, включая молекулы ДНК. Микрогравитация в этом случае является фактором, замедляющим процессы репарации повреждений ДНК, что увеличивает риски развития у космонавтов эффектов, опосредованных воздействием ионизирующих излучений на уровне целого организма. Выше изложенное определяет актуальность выполненной работы, в которой авторы смоделировали в наземных экспериментах и исследовали повреждение ДНК лимфоцитов периферической крови и спленоцитов млекопитающих при воздействии гамма-излучения, высокозенергетических заряженных частиц (как компонентов космического излучения), а также вторичного излучения и пониженной гравитации.

Научная новизна работы определяется тем, что впервые установлено длительное увеличение доли лимфоцитов периферической крови с повышенным уровнем повреждений ДНК после локального облучения гиппокампа головного мозга макак-резус (*Macaca mulatta*) пучком ускоренных ядер ^{84}Kr в дозе 3 Гр, а также после комбинированного воздействия ИИ и моделируемой невесомости. Впервые в исследовании на мышах линии ИСК

6034

ДАТА	10.08.2002
КОЛ-ВО ЛИСТОВ:	3
ФГБУ ГНЦ ФМБА	
им. А.И. Бурназяна ФМБА, Россия	

CD-1 установлено умеренное ослабление ДНК-повреждающего эффекта оболочками проектируемого космического корабля в комбинации с традиционными защитными материалами. Впервые показано, что бетонная преграда толщиной 20-80 см позволяет существенно снизить поток первичного протонного излучения с энергией 650 МэВ. Выраженность негативных биологических эффектов у мышей, облучаемых в центре пучка, снижается с увеличением толщины этой преграды. С увеличением толщины преграды и расстояния от центра пучка увеличивается доля нейтронной компоненты вторичного излучения и выраженность таких эффектов, как доля поврежденных и апоптотических клеток селезенки.

Теоретическая и практическая значимость работы заключается в получении новых знаний об особенностях возникновения ДР ДНК и их репарации в условиях космических полетов. Полученные результаты будут использованы при разработке новых технологических решений в области защиты экипажей космических кораблей от компонентов вторичного излучения, при проектировании защиты планетарных баз, для оптимизации методов оценки факторов риска для здоровья космонавтов в условиях реальных космических полетов.

Работа выполнена на высоком научно-методическом уровне, что позволило автору сформулировать пять выводов, соответствующих поставленным научным задачам и логично вытекающих из представленных экспериментальных данных.

По результатам работы в период с 2019 по 2021 годы опубликовано пять научных публикаций, три из которых — в изданиях, индексируемых в научной информационной базе Scopus, три — в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России.

Принципиальных замечаний и вопросов по работе нет. Представленные в автореферате материалы подтверждают, что автор решил поставленные задачи и достиг цели исследования. Положения, выносимые автором на защиту, научно обоснованы результатами собственных исследований.

Анализ автореферата диссертации Блохиной Таисии Михайловны «Повреждение ДНК лимфоцитов периферической крови и спленоцитов млекопитающих при моделировании воздействия космического ионизирующего излучения» позволяет сделать заключение о том, что данная работа является серьезным научным исследованием, и соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 года № 842 (в действующей редакции), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор, Блохина Т. М., заслуживает присуждения искомой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.1. — Радиобиология.

И. о. научного сотрудника, руководитель

Центра коллективного пользования «Клеточные
и молекулярные технологии в радиобиологии»

ФГБУН УНПЦ РМ ФМБА России, доцент кафедры
радиационной биологии биологического
факультета ФГБОУ ВО "ЧелГУ",
канд. биол. наук Кодинцева / Кодинцева Екатерина Александровна

454141 г. Челябинск, ул. Воровского, 68 А

тел: +7 982 361 08 09, 8 (351) 232-79-22

e-mail: ovcharova.cat@mail.ru

«29» июля 2022 г.

Подпись Е. А. Кодинцевой заверяю:

Ученый секретарь

ФГБУН УНПЦ РМ ФМБА России,

канд. биол. наук



С. А. Большакова

Отзыв

на антреферат диссертации Т.М. Блохиной «Повреждение ДНК лимфоцитов периферической крови и спленоцитов млекопитающих при моделировании космического ионизирующего излучения», представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.1 – «Радиобиология».

Актуальность диссертационного исследования Т.М. Блохиной не вызывает сомнений. Исследование вредных для здоровья и, в особенности состояния генома, космического экипажа факторов, действующих на него во время полетов (первичное и вторичное космическое излучение, пониженная гравитация) представляется весьма важным в теоретическом и практическом отношении и недостаточно изученным. Особенно значимым является исследование генома, так как его повреждение играет большую роль в развитии отдаленных последствий облучения, в особенности злокачественных новообразований. Следует отметить, что часть исследования проведена с использованием приматов, являющихся наиболее генетически близкими к человеку.

Большое значение также имеет поиск и исследование материалов, защищающих космический корабль или станцию от ионизирующего излучения.

Цель данного исследования сформулирована четко, задачи полностью соответствуют цели исследования и отражают этапы ее достижения. Научная новизна исследования и практическая его значимость велики, в контексте планов нашей страны и других государств в исследовании околоземного космического пространства и полетов на Марс.

Диссертационная работа Т.М. Блохиной построена по традиционному плану и состоит из введения, литературного обзора, описания материалов и методов исследования, результатов исследования и их обсуждения, выводов, благодарностей и библиографии 173 источников. Работа изложена на 103 страницах, иллюстрирована 27 рисунком, содержит 1 таблицу.

Замечаний к автореферату нет.

Материалы диссертационной работы представлены в 5 печатных работах, 3 из них входят в перечень журналов рекомендованных ВАК Минобрнауки России, были представлены на конференциях в нашей стране и за рубежом. Достоверность работы подтверждена, работа выполнена автором лично.

Все вышесказанное позволяет заключить, что диссертационная работа Т.М. Блохиной «Повреждение ДНК лимфоцитов периферической крови и спленоцитов млекопитающих при моделировании космического ионизирующего излучения» является самостоятельной, законченной научно-квалификационной работой, соответствует всем требованиям программы

вход № 4007

ДАТА	05 СЕН 2022
КОЛ-ВО ЛИСТОВ:	2
ФГБУ ГНЦ ФМБЦ	
им. А.И. Бурназяна ОМБА России	

9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней» (утверждено Постановлением Правительства РФ 24 сентября 2013 г., №842), а ее автор заслуживает присуждения исковой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.1 – «Радиобиология».

Заведующая лабораторией радиационной
биологии ФГБУН «Южно-Уральский
институт биофизики» ФМБА России,
доктор медицинских наук

В.Л. Рыбкина

«17» августа 2022г.

456780, Челябинская область, г. Озёрск, Озёрское шоссе, д. 19,
e-mail: clinic@subi.su

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Южно-Уральский институт биофизики»
Федерального медико-биологического агентства России

Телефон: +7 (35130) 2-93-30
e-mail.ru: ribkina@subi.su

Подпись заведующей лаборатории радиационной
биологии Рыбкиной Валентины Львовны заверена.
Ученый секретарь Федерального государственного
бюджетного учреждения науки «Южно-Уральский
институт биофизики» Федерального медико-
биологического агентства

«17» августа 2022г.



А.Б. Кочева