ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА Д 462.001.04, СОЗДАННОГО НА БАЗЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО БЮДЖЕТНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ «ГОСУДАРСТВЕННЫЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ – ФЕДЕРАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ БИОФИЗИЧЕСКИЙ ЦЕНТР ИМЕНИ А.И. БУРНАЗЯНА» ПО ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ КАНДИДАТА НАУК

аттестационное дело № _____

решение диссертационного совета от 31 января 2019 № 2

О присуждении Греховой Анне Константиновне, гражданке РФ, ученой степени кандидата биологических наук.

Диссертация «Особенности образования и репарации двунитевых разрывов ДНК в фибробластах кожи человека, подвергшихся воздействию рентгеновского излучения в малых и средних дозах» по специальности 03.01.01 – «Радиобиология» принята к защите 26.11.2018 года, протокол № 11 диссертационным советом Д 462.001.04 на базе Федерального Государственного бюджетного учреждения «Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна» (123182, г. Москва, ул. Живописная, 46; приказ №502/нк от 24.05.2017 г.)

Соискатель Грехова Анна Константиновна, 1988 года рождения.

В 2010 г. окончила Московскую государственную академию ветеринарной медицины и биотехнологии имени К.И. Скрябина, ветеринарно-биологический факультет, по специальности «Биофизика», работает в должности научного сотрудника лаборатории Количественной онкологии Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт биохимической физики им. Н.М. Эмануэля Российской академии наук. Также с 2014 г. по настоящее время работает по совместительству в должности младшего научного сотрудника лаборатории Радиационной биофизики Федерального Государственного бюджетного учреждения «Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр имени А. И. Бурназяна».

Диссертация выполнена на базе отдела Экспериментальной радиобиологии и радиационной медицины Федерального Государственного бюджетного учреждения «Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный

медицинский биофизический центр имени А. И. Бурназяна» и лаборатории Количественной онкологии Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт биохимической физики им. Н.М. Эмануэля Российской академии наук.

Научный руководитель: Осипов Андреян Николаевич - доктор биологических наук, профессор РАН, заведующий отделом Экспериментальной радиобиологии и радиационной медицины Федерального Государственного бюджетного учреждения «Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр имени А. И. Бурназяна».

Официальные оппоненты:

1. Петин Владислав Георгиевич – доктор биологических наук, профессор, заведующий отделом Исследования комбинированных воздействий и биофизической лабораторией Медицинского радиологического научного центра им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации;
2. Посыпанова Галина Ароновна – доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории Клеточной биологии и молекулярной медицины Курчатовского комплекса НБИКС-природоподобных технологий ФГБУ Национальный исследовательский центр «Курчатовский институт»

дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация – Федеральное Государственное бюджетное учреждение науки Институт общей генетики им. Н. И. Вавилова Российской академии наук, г. Москва. В своем положительном отзыве, утвержденным - Директором ФГБУН ИОГен РАН доктором биологических наук Кудрявцевым Александром Михайловичем, подписанным - доктором биологических наук Рубанович Александром Владимировичем, заведующим лабораторией экологической генетики ФГБУН ИОГен РАН указал, что диссертационная работа Греховой Анны Константиновны является научно-квалификационной работой, содержащей новое решение актуальной научной задачи – изучение молекулярных механизмов формирования эффектов облучения в малых (10-100 мГр) и средних (100-1000 мГр) дозах в фибробластах кожи человека, имеющей существенное значение для специальности 03.01.01 – Радиобиология. По

актуальности темы, научной новизне, теоретической и практической значимости диссертация полностью соответствует требованиям п. 9 Положения «О порядке присуждения учёных степеней», а её автор, несомненно, заслуживает присуждения искомой степени кандидата биологических наук по специальности 03.01.01 – радиобиология.

Соискатель имеет 54 опубликованных работы, в том числе по теме диссертации опубликовано 11 работ, из них в рецензируемых научных изданиях 4 работы, 7 работ опубликовано в материалах российских и международных конференций. В работах полностью отражены результаты диссертационного исследования, авторский вклад 70%, общий объем публикаций по теме диссертации в рецензируемых научных изданиях 6 печатных листах.

Наиболее значимые работы:

1. А. К. Грехова, П. С. Еремин, А. Н. Осипов, И.И. Еремин, М. В. Пустовалова, И. В. Озеров, Н. М. Сметанина, Н. Л. Лазарева, Н. Ю. Воробьёва, А. А. Пулин, О. А. Максимова, А. В. Гордеев, А. Ю. Бушманов, К.В. Котенко Замедленные процессы образования и деградации фокусов γH2AX в фибробластах кожи человека, облученных рентгеновским излучением в малых дозах. // Радиационная биология. Радиоэкология. – 2015. – Т. 55, № 4. – С. 395-401. DOI:10.7868/S0869803115040037. Scopus, SJR=0.121
2. A.N. Osipov, A.Grekhova, M. Pustovalova, I. V. Ozerov, P. Eremin, N. Vorobyeva, N.Lazareva, A. Pulin, A. Zhavoronkov, S. Roumiantsev, D. Klokov, I. Eremin Activation of homologous recombination DNA repair in human skin fibroblasts continuously exposed to X-ray radiation. // Oncotarget. – 2015. – V. 6, № 29. – P. 26876-85. DOI:10.18632/oncntarget.4946. Scopus, Web of Science, IF= 5.168
3. А. К. Грехова, М. В. Пустовалова, П. С. Еремин, И. В. Озеров, О. А. Максимова, А. В. Гордеев, Н. Ю. Воробьева, А. Н. Осипов Оценка вклада гомологической рекомбинации в репарацию двунитевых разрывов ДНК в фибробластах человека после воздействия рентгеновского излучения в малой и средних дозах. // Радиационная биология. Радиоэкология. – 2018. – Т.58, № 6. – С. -. (в печати). DOI: 10.1134/S0869803118060048. Scopus, SJR=0.121

4. А. К. Грехова, М. В. Пустовалова, П. С. Еремин, Е.И. Яшкина, А. Н. Осипов Проблема анализа пострадиационных изменений количества фокусов γH2AX в несинхронной клеточной популяции. // Радиационная биология. Радиоэкология. – 2018. – Т.58, № 5. – С. 484-489. Scopus, SJR=0.121

На диссертацию и автореферат поступили отзывы:

Ведущей организации - Федерального Государственного бюджетного учреждения науки Институт общей генетики им. Н. И. Вавилова Российской академии наук без принципиальных замечаний;

официального оппонента – доктора биологических наук Петина В.Г. (Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба –- филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации) без принципиальных замечаний;

официального оппонента - доктора биологических наук Посыпановой Г.А. (Национальный исследовательский центр «Курчатовский институт») без принципиальных замечаний.

Получено 7 отзывов на автореферат. 1) Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России», подписанный заместителем директора высшей школы молекулярной и экспериментальной медицины, к. б. н., Лариным Сергеем Сергеевичем, без замечаний; 2) Института экологии и генетики микроорганизмов – филиал Пермского федерального исследовательского центра Уральского отделения Российской академии наук, подписанный научным сотрудником лаборатории Адаптации микроорганизмов, к.б.н., Аховой Анной Викторовной, без замечаний; 3) Федерального государственного бюджетного учреждения Научно-исследовательского центра Курчатовский институт, подписанный ведущим научным сотрудником лаборатории Клеточной биологии и молекулярной медицины, д. б. н., проф. Москалевой Елизаветой Юрьевной, имеется замечание: Автор не изучала специально ни характер фосфорилирования гистона H2AX киназой ATM, ни роль ATM-киназы в поддержании фокусов γH2AX в фибробластах после их облучения в диапазоне малых доз. 4) Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего

образования «Воронежский государственный университет», подписанный заведующим кафедры биофизики и биотехнологии, д. б. н, профессором Артюховым Валерием Григорьевичем, без замечаний; 5) Федерального государственного бюджетного учреждения науки Уральский научно-практический центр радиационной медицины ФМБА России, подписанный и.о. заведующего лабораторией Молекулярно-клеточной радиобиологии, к. б. н., Блиновой Евгенией Андреевной, без замечаний; 6) Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр вирусологии и микробиологии», подписанный главным научным сотрудником, д.б.н., проф., заслуженным деятелем науки РФ Бударковым Виктором Алексеевичем, без замечаний; 7) Южно-Уральским институтом биофизики ФМБА России, подписанный и.о. заведующего лабораторией Радиационной биологии клинического отдела, д.м.н., Рыбкиной Валентиной Львовной, без замечаний.

Все отзывы положительные, в них подчеркивается высокий уровень выполнения диссертационного исследовании.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается их широкой известностью своими достижениями в данной отрасли науки, направлением исследований по тематике диссертации, наличием публикаций в соответствующей сфере исследования и способностью определить научную и практическую ценность диссертации.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

Впервые на несинхронизированной популяции фибробластов кожи человека путем детального (по минутам и часам в течение первых суток) изучения кинетики возникновения и репарации двунитевых разрывов ДНК установлено, что абсолютное и относительное количество фокусов γH2AX, pATM и Rad51 через 24 ч в клетках, облученных в дозах малого (20 – 80 мГр) диапазона было выше, чем после воздействия ИИ в средних дозах (160 – 1000 мГр).

Увеличение количества фокусов белков репарации через 24 ч после облучения клеток в дозах малого диапазона связано с образованием их *de novo* в результате стимуляции пролиферативной активности фибробластов. Полученные результаты

опровергают гипотезы о неэффективной, а также индуцибельной репарации ДНК после облучения в малых дозах.

Впервые показано, что репарация двунитевых разрывов ДНК, индуцированных облучением в малых дозах, происходит более «корректно», чем после облучения в средних дозах.

Теоретическая значимость исследования состоит в том, что результаты анализа пострадиационных изменений количества фокусов белков репарации с расчетом вклада гомологичной рекомбинации чрезвычайно важны для оценки эффективности репарации радиационно-индуцированных ДР ДНК, а также индивидуальной радиочувствительности.

Практическая значимость исследования состоит в том, что при изучении закономерностей индукции и репарации радиационно-индуцированных ДР ДНК в несинхронизированной клеточной популяции необходимо учитывать разнонаправленное - стимулирующее (для малых доз) или ингибирующее (для средних доз) действие ИИ в пролиферирующих клетках. Увеличение количества фокусов γH2AX, регистрируемых через «длительное» время после облучения (24 ч) за счет их образования *de novo* в результате клеточной пролиферации, может приводить к ошибочному заключению о повышенном риске при облучении в малых дозах, что может свидетельствовать о более эффективной репарации ДР ДНК после облучения в малых дозах и о возможном отсутствии негативных эффектов в результате данного воздействия. Это особенно важно при оценке воздействия ИИ в малых дозах во время проведения диагностических радиологических процедур (компьютерная томография, магниторезонансная томография, рентгенологические исследования).

Фокусы фосфорилированного корового гистона H2AX рекомендуются нами в диапазоне доз от 20-1000 мГр в качестве возможного радиационного биологического маркера для определения поглощенной дозы, поскольку установлена линейная зависимость между количеством фокусов γH2AX и дозой рентгеновского излучения.

Результаты работы могут быть использованы при чтении лекционных курсов в ВУЗах по программам «Радиобиология», «Биофизика».

Оценка достоверности результатов исследования выявила: результаты получены на сертифицированном оборудовании, с использованием современных средств

измерений высокой точности, проведением большого количества экспериментов с достаточной воспроизводимостью; статистической обработкой полученных данных с заданной вероятностью и необходимым количеством повторных исследований; сопоставлением результатов, полученных разными методами, а также сравнением с аналогичными результатами, полученными другими авторами.

Личный вклад соискателя состоит в непосредственном участии в получении исходных данных и проведении научных экспериментов в лаборатории, анализе и обработке экспериментальных, расчетных и литературных данных, получении всех основных результатов работы, подготовке публикаций и докладов для представления на конференциях.

Диссертационным советом сделан вывод о том, что диссертация представляет собой научно-квалификационную работу, соответствует специальности 03.01.01 – Радиобиология и критериям, установленным «Положением о порядке присуждения ученых степеней» Постановление Правительства РФ №842 от 24.09.2013 г., предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук.

На заседании 31.01.2019 г. диссертационный совет принял решение присудить ученую степень кандидата биологических наук Греховой Анне Константиновне на основании протокола голосования.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 19 человек, из них 11 докторов наук по профилю рассматриваемой диссертации 03.01.01 – «Радиобиология» (биологические науки), участвовавших в заседании, из 24 человек, входящих в состав совета, дополнительно введены на разовую защиту 0 человек, проголосовали: за – 18 человек, против – 1, недействительных бюллетеней – 0.

Заместитель председателя
диссертационного совета — Бушманов Андрей Юрьевич

Ученый секретарь
диссертационного совета — Шандала Наталия Константиновна

31.01.2019 г.