

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Комиссия из членов диссертационного совета по предварительному рассмотрению диссертационной работы выполненной научным сотрудником лаборатории Радиационной биофизики Федерального государственного бюджетного учреждения «Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр имени А. И. Бурназяна» Пустоваловой Маргаритой Витальевной 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 Радиационной биофизики и экологии Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт химической физики им. Н.Н. Семенова Российской академии наук на тему: «Ранние и отдаленные эффекты воздействия рентгеновского излучения в малых дозах в мезенхимальных стволовых клетках человека» и представленную к рассмотрению и защите в диссертационный совете Д 462.001.04 при Федеральном государственном бюджетном учреждении «Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна» на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.01.01 – Радиобиология в составе: доктора биологических наук Нуиса В.Ю.(председатель), доктора биологических наук Котерова А.Н. (член комиссии), доктора биологических наук Рождественского Л.М. (член комиссии).

Диссертационная работа Пустоваловой М.В. посвящена одной из наиболее дискутируемых и спорных проблем в современной молекулярной и клеточной радиационной биологии - изучению эффектов облучения в малых дозах (10-100 мГр) в стволовых клетках, в частности в мультипotentных мезенхимальных стволовых клетках (МСК). Это связано с тем, что МСК обладают высоким пролиферативным потенциалом и возможностью

накопления нарушений и мутаций с их последующей передачей более высокодифференцированным клеточным потомкам, в частности при трансплантации.

Среди различных повреждений, вызываемых ИИ, наиболее критическими для дальнейшей судьбы клетки являются двунитевые разрывы (ДР) ДНК. Клеточный ответ на воздействие ИИ напрямую зависит от числа накопленных ДР ДНК и может включать такие процессы, как остановка клеточного цикла, активация процессов репарации ДНК, индукция клеточного старения, канцерогенез и запуск программ клеточной гибели по механизмам апоптоза или аутофагии.

Исследование эффектов воздействия ИИ в малых дозах в МСК может внести вклад в понимание биологических процессов, происходящих в этих клетках в ответ на повреждения и оценить эффекты, получаемые в результате облучения в малых дозах, в том числе и при прохождении медицинских диагностических процедур.

Научная новизна исследования заключается в получении оригинальных данных о характере изменений количества и колокализации фокусов γ H2AX (маркер ДР ДНК) и фокусов активной киназы pATM в МСК человека, подвергшихся воздействию рентгеновского излучения в малых (20, 40, 80 мГр) и средних дозах (160, 250 и 1000 мГр) в ранние временные сроки после облучения (0,5 ч, 4 ч, 24 ч).

Впервые была проведена дифференцированная оценка количества фокусов γ H2AX в пролиферирующих и покоящихся длительно культивируемых (до 22 пассажа) необлученных МСК при использовании маркера клеточной пролиферации белка Ki67. Также была определена биологическая значимость остаточных фокусов γ H2AX, позволяющая опровергнуть гипотезу, связывающую их повышенное содержание в клетках после облучения в малых дозах с неэффективной репарацией или индуциальным характером репарации ДР ДНК в МСК человека. Сопоставление динамики числа фокусов γ H2AX в контроле и через 0,5; 4 и

24 ч после облучения в дозах 80 и 1000 мГр в покоящихся и пролиферирующих клетках показало, что этот феномен обусловлен образованием новых фокусов γ H2AX в результате репликативного стресса, вызванного стимуляцией клеточной пролиферации.

Показано, что облучение МСК человека в малых дозах не приводит к эффектам, связанным с преждевременным старением и нестабильностью генома.

Работа выполнена на современном научном уровне.

Полученные автором данные обладают высокой степенью научной новизны и представляют важный научный и практический вклад в области радиационной безопасности, в понимание биологических процессов, проходящих в длительно-культивируемых МСК и могут быть использованы в клинической практике для оптимизации протоколов экспансии стволовых клеток, необходимых для клеточной терапии, а так же для адекватной оценки опасности облучения в малых дозах.

По результатам, полученным автором лично, на основе проведенных экспериментов и анализа литературных данных автором доказано, что использование фокусов γ H2AX в биодозиметрии может приводить к значительной переоценке доз и риска облучения и требует дополнительных исследований.

Полученные при проведении научного исследования результаты являются подлинными. Статистическая обработка данных подтвердила их значимость.

Проведенная проверка диссертации на отсутствие в диссертации заимствованного материала без ссылок на соавторов программой «Антиплагиат» показала 80% оригинального текста.

Комиссия пришла к заключению, что тема и содержание диссертации соответствует научной специальности 03.01.01 – «Радиобиология» и отрасли биологические науки, по которой диссертационному совету предоставлено право принимать к защите диссертации.

Материалы диссертации опубликованы в 11 печатных работах. Из них 4 статьи опубликованы в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России, входящих в базы цитирования Scopus и Web of Science. Материалы в полной мере отражают содержание диссертационной работы.

Работа Пустоваловой Маргариты Витальевны соответствует требованиям предъявляемым к диссертационным работам на соискание ученой степени пункта 9 Положения о присуждении ученых степеней и может быть принята к защите в Диссертационном Совете Д 462.001.04 при ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России по специальности 03.01.01 – «Радиобиология» биологические науки.

Председатель:

В.Ю. Нугис

Члены комиссии:

А.Н. Котеров

Л.М. Рождественский

Подписи д.б.н. Нугиса Владимира Юрьевича, д.б.н. Котерова Алексея Николаевича, д.б.н. Рождественского Льва Михайловича заверяю:

Ученый секретарь ФГБУ ГНЦ ФМБЦ
им. А.И. Бурназяна ФМБА России,
кандидат медицинских наук



Е.В. Голобородько

10.07.2018