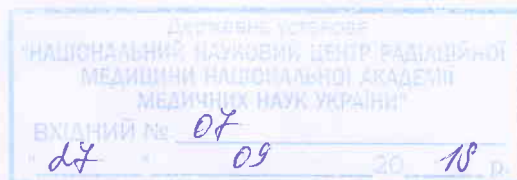


ВІДГУК

офіційного опонента на дисертаційну роботу Прохорової Євгенії Михайлівни на тему «Особливості радіобіологічних ефектів у потомства щурів, що зазнали впливу інкорпорованого ^{131}I », подану на здобуття наукового ступеня кандидата біологічних наук зі спеціальності 03.00.01 – радіобіологія

1. Актуальність роботи. Розповсюдження ядерних технологій, загроза позаштатних ситуацій на об'єктах ядерної промисловості та радіофармацевтичних підприємствах, можливість терористичних актів, а також широке застосування радіоїоду з діагностичною та лікувальною метою, – все це створює небезпеку ураження систем організму людини та її нащадків. Результати дослідження медичних наслідків Чорнобильської катастрофи переконливо свідчать про погіршення стану здоров'я нащадків опромінених батьків внаслідок інкорпорації ^{131}I , а також опромінених *in utero*. Щодо шляхів реалізації радіобіологічних (стохастичних та нестохастичних) ефектів у нащадків, існує певна невизначеність можливості трансгенераційного механізму; при тому слід враховувати також вплив негативних чинників нерадіаційної природи, здатних спричинити не спадкові, а набуті порушення. Принципи моделювання та оцінки спадкових наслідків опромінення методологічно розроблені, сформульовані і експериментально реалізовані на підґрунті дослідження ефектів гамма - та рентгенівського опромінення статевих клітин щурів. Водночас у випадку інкорпорації радіонуклідів, зокрема, ^{131}I , проблема пострадіаційних ефектів у нащадків, сформованих з двох опромінених статевих клітин, тобто опромінених батьків, - батька і матері, або одного з батьків, залишається досі не вирішеною і являє собою фундаментальну наукову значущість. Серед невирішених проблем залишається мало вивченим питання впливу ^{131}I на головний мозок за умов внутрішнього пренатального опромінення. Вивчення особливостей проявів біологічних ефектів у нащадків



опромінених ^{131}I батьків, а також радіобіологічних ефектів внаслідок внутрішньоутробного опромінення ^{131}I є доцільним у разі застосуванням експериментальної моделі, що виключає вплив нерадіаційних чинників, чому і присвячено представлене дисертаційне дослідження.

2. Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Виконання роботи у межах планових тем «Дослідження впливу інкорпорованого ^{131}I на ендокринну систему у першому та другому поколіннях (експериментально-клінічні дослідження)» (№ держреєстрації 0109U007155, 2015-2016 рр.); «Експериментально-клінічне визначення впливу пренатального опромінення ^{131}I на нейрогенез та розвиток когнітивних і емоційно-поведінкових розладів» (№ держреєстрації 0115U002697, 2015-2017 рр.). в Інституті експериментальної радіології Державної установи «Національний науковий центр радіаційної медицини НАМН України» підтверджує фундаментальний характер дисертаційного дослідження та його практичну значимість.

3. Наукова новизна одержаних результатів.

На підставі досліджень, виконаних автором дисертаційної роботи, вперше отримані нові дані, у тому числі, досліджені особливості віддалених радіобіологічних ефектів в двох поколіннях нащадків опромінених батьків внаслідок одноразового введення радіоізоотопу ^{131}I з активністю 27,35 кБк на тварину за добу до спаровування, тобто вперше визначені ефекти опромінення гамет ^{131}I . Вперше, застосовуючи створену експериментальну модель, авторкою дослідження встановлено, що з найвищою частотою стохастичні ефекти (рак ЩЗ – фолікулярна карцинома) та генетичні (збільшення постімплантаційної та загальної летальності, репродуктивних втрат), а також хромосомні порушення, вроджені вади розвитку виявляються у самок – нащадків обох опромінених батьків. Вперше надано порівняльну характеристику функціонального стану

гіпофізарно–тиреоїдної, гіпофізарно-гонадної ланок ендокринної регуляції, стану про– та антиоксидантної рівноваги, ліпідно-ліпопротеїнового спектру сироватки крові, концентрації глюкози крові у нащадків першого і другого покоління обох опромінених батьків, опромінених самок та інтактних самців, опромінених самців та інтактних самок. Показано, що у нащадків першого покоління зміни балансу тиреоїдних та гіпофізарних гормонів віддзеркалюють дискоординацію функціонування гіпофізарно-тиреоїдної ланки ендокринної регуляції (з порушенням взаємозв'язку між гормонами щитоподібної залози та гіпофізу) та свідчать про наявність прихованого гіпотиреозу. У нащадків другого покоління розвивається гіпертиреоз, при тому зберігається взаємозв'язок між гормонами щитоподібної залози та гіпофізу, коли підвищення концентрації вільного тироксину у сироватці крові закономірно гальмує секрецію тиреотропного гормону гіпофізу.

Вперше на створеній експериментальній моделі внутрішньоутробного опромінення щурів ^{131}I шляхом одноразового перорального введення радіонукліду на 14-ту добу гестації досліджені віддалені стохастичні ефекти (фолікулярна карцинома, оксифільноклітинний варіант папілярний раку у поєднанні з фолікулярним). Встановлено компенсаторне підвищення концентрації тиреотропного гормону гіпофізу у сироватці крові на тлі зниження концентрації вільного тироксину, що вказує на наявність гіпотиреозу. Вперше в експерименті досліджені віддалені нейрофізіологічні ефекти пренатального опромінення ^{131}I . Зміни у поведінкових реакціях, зокрема, зниження виробки умовно-рефлекторних реакцій за тестом активного уникання у човниковій камері свідчить про погіршення когнітивних властивостей мозку опромінених *in utero* ^{131}I тварин.

4. Теоретичне і практичне значення результатів дослідження. За результатами роботи розширено уявлення щодо радіобіологічних ефектів у нащадків внаслідок одноразового надходження ^{131}I до організму батьків за добу до

спаровування, тобто визначені негативні ефекти впливу ^{131}I на гамети. Показано, що надходження радіонукліду на 14-ту добу гестації індукує розвиток стохастичних наслідків та негативно позначається на когнітивних властивостях мозку опромінених тварин. Отримані результати мають фундаментальну значущість. Теоретичне обґрунтування небезпеки негативних наслідків впливу ^{131}I на гамети та опромінення ^{131}I *in utero* визначає необхідність врахування при плануванні і проведенні профілактичних та запобіжних заходів захисту. Розроблено патент на корисну модель «Спосіб визначення поглиненої дози від інкорпорованого ^{131}I на щитоподібну залозу плоду лабораторних щурів».

5. Ступінь обґрунтованості та достовірності положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації (аналіз змісту дисертації). Дисертація написана за класичним зразком, Дисертацію викладено на 165 сторінках машинописного тексту. Робота містить вступ, огляд літератури, опис матеріалів і методів досліджень, три розділи власних досліджень, аналіз і узагальнення отриманих результатів, висновки, список використаних джерел (121 кирилицею, 112 латиницею). Роботу проілюстровано 23 таблицями і 14 рисунками.

У вступі дисертації чітко та лаконічно викладена актуальність теми, коректно сформульовані мета та завдання дослідження, об'єкт, предмет та методи досліджень, їх наукова новизна та практичне значення, а також висвітлено особистий внесок здобувача у виконання дисертаційної роботи, наведено перелік наукових форумів, на яких апробовані результати, та публікації за матеріалами дисертації.

Розділ 1 - «Радіобіологічні ефекти у нащадків батьків, які зазнали дії інкорпорованого ^{131}I (аналітичний огляд наукової літератури)» складається з двох підрозділів, у яких наведено аналіз сучасної наукової літератури з питань біологічних ефектів у нащадків опромінених ^{131}I батьків (1.1) та біологічних ефектів внаслідок внутрішньоутробного опромінення ^{131}I (1.2). Авторкою

проаналізовано значний масив сучасних літературних джерел, які стосуються вищезазначених питань. Розділ написаний стисло, він являє собою дійсно аналітичний огляд, що свідчить про наукову ерудицію авторки, її обізнаність як з широкого кола радіобіологічних знань, так і конкретних питань з біологічних ефектів внутрішньоутробного опромінення, зокрема, ^{131}I . Розділ завершується відповідним висновком з формулюванням конкретного завдання, яке має вирішити дисертаційне дослідження.

Розділ 2 – «Матеріал та методи досліджень» складається з трьох підрозділів: створення моделі опромінення тварин ^{131}I (2.1), створення експериментальної моделі опромінення *in utero* внаслідок введення ^{131}I на 14-ту добу гестації (2.2); методи дослідження (2.3), що включають кількісне визначення гормонів у сироватці крові, визначення показників стану про- та антиоксидантної систем; показників ліпідного та вуглеводного обміну; гематологічних показників складу периферичної крові; основних показників ембріогенезу; частоти та спектру хромосомних аберацій у клітинах кісткового мозку; методи дослідження когнітивних та емоційно-поведінкових реакцій; морфологічний аналіз структури щитоподібної залози; статистичний аналіз. Методи дослідження, застосовані у дисертаційній роботі, сучасні, інформативні, адекватні меті та завданням.

Розділ 3 – «Біологічні ефекти у нащадків першого та другого покоління щурів, народжених від опромінених ^{131}I батьків». Оцінка біологічних ефектів розподілена за підрозділами, де детально представлені структурно-функціональний стан гіпофізарно-тиреоїдної та гіпофізарно-гонадної систем ендокринної регуляції, надано характеристику про- та антиоксидантної рівноваги, ліпідно-ліпоротеїдного спектру сироватки крові та рівня глюкози крові, гематологічним показникам складу периферичної крові, основним показникам ембріогенезу, наведено аналіз цитогенетичних ефектів у клітинах кісткового мозку нащадків першого покоління. Авторкою детально висвітлені

особливості реалізації стохастичних і генетичних наслідків в нащадків внаслідок опромінення гамет батьків ^{131}I , що відбуваються на тлі гормонального дисбалансу у гіпофізарно-тиреоїдній та гіпофізарно-гонадній ланках ендокринної регуляції, закономірних змін про-антиоксидантної рівноваги, ліпідно-ліпопротеїдного спектру сироватки крові.

Розділ 4 – «Характеристика біологічних ефектів в опромінених in utero самців щурів Wistar внаслідок надходження ^{131}I на 14-ту добу гестації» складається з трьох підрозділів, в яких надано оцінку структурно-функціонального стану гіпофізарно-тиреоїдної системи ендокринної регуляції, про- та антиоксидантної рівноваги, ліпідно-ліпопротеїдного спектру сироватки крові. Визначено особливості стохастичних ефектів в опромінених in utero щурів, що полягають у розвитку фолікулярної карциноми, папілярного раку (оксифільноклітинного варіанту у поєднанні з фолікулярним). Встановлено компенсаторне підвищення концентрації тиреотропного гормону гіпофіза на тлі зниження концентрації вільного тироксину у сироватці крові, що свідчить про наявність гіпотиреозу. Зміни про- та антиоксидантної рівноваги характеризуються підвищенням активності каталази. Зміни ліпідно-ліпопротеїдного спектру сироватки крові відбуваються за рахунок зниження концентрації основних класів ліпідів (загального холестеролу та тригліцеролу), характеризуються атерогенною спрямованістю.

Розділ 5 – «Нейробіологічні ефекти в опромінених in utero щурів-самців Wistar внаслідок надходження ^{131}I на 14-ту добу гестаційного віку» містить результати вивчення впливу внутрішньоутробного опромінення ^{131}I на спонтанну локомоторну та дослідницьку активність шляхом дослідження емоційно-поведінкових реакцій з використанням тестів «відкритого поля», піднятого хрестоподібного лабіринту, чорно-білої та човникової камери, тесту больової чутливості щурів. Встановлено, що введення ^{131}I на 14-ту добу гестації призводило до певного підвищення рівня дослідницької активності,

проте не впливало на тривожність тварин в цілому. За результатами досліджень поведінкових реакцій тварин у човниковій камері визначено чіткий негативний вплив опромінення: зменшувалася кількість вироблених умовних рефлексів, подовжувався латентний період умовнорефлекторних реакцій, зменшувалася швидкість навчання тварин і сталість набутих стереотипів, що відображує погіршення когнітивних властивостей.

Розділ - «Аналіз та узагальнення результатів дослідження» написаний чітко, логічно, містить основні результати роботи, що співставляються та обговорюються у відповідності до результатів, отриманих іншими авторами. Цей розділ підтверджує наукову ерудицію автора, глибоке розуміння автором актуальних завдань *радіобіології* радіонуклідів, що вирішує дисертаційна робота.

Висновки дисертаційної роботи логічні, відображають результати, адекватні поставленій автором меті та вирішенню сформульованих завдань.

Таким чином, результати проведених досліджень узагальнені, викладені в основних положеннях та висновках дисертаційної роботи, які статистично обґрунтовані, аргументовані та достовірні.

6. Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях і авторефераті. Основні результати дисертаційної роботи повністю висвітлені у 18-ти наукових працях: у 12-ти статтях у наукових журналах (зокрема, у 6-ти статтях у журналах, рекомендованих ДАК України за спеціальністю «біологічні науки», 2-ох статтях у журналах, що входять до переліку наукометричної бази даних, 3-ох статтях у закордонних виданнях), у 5-ти тезах доповідей на вітчизняних та міжнародних конференціях, у патенті на корисну модель.

7. Недоліки дисертації та автореферату щодо їх змісту і оформлення. Автореферат написаний у відповідності до змісту дисертаційної роботи і

повністю віддзеркалює її суть. Основні положення дисертації та її висновки ідентичні за змістом автореферату. Оформлення дисертації та автореферату відповідає сучасним вимогам. Принципових зауважень до оформлення та змісту дисертаційної роботи та автореферату немає. Водночас, слід зауважити, що в тексті дисертації зустрічаються поодинокі помилки та невдалі стилістичні звороти. Неприпустимим є узагальнення, коли за окремими показниками, наприклад, тільки концентрації глюкози крові надається оцінка вуглеводного обміну, тільки концентрації ТБК-активних продуктів характеризується стан прооксидантної системи. Водночас, наведені зауваження спрямовані лише на покращення оформлення дисертаційної роботи і не впливають суттєво на загальне позитивне враження від її змісту та оформлення.

8. Рекомендації щодо використання результатів дослідження в практиці. Отримані результати щодо негативних наслідків у нащадків батьків, гамети яких зазнали впливу ^{131}I , та в опромінених ^{131}I *in utero*, визначають необхідність врахування при плануванні і проведенні профілактичних та запобіжних заходів з радіаційного захисту.

9. Відповідність дисертації встановленим вимогам. Дисертаційна робота Прохорової Євгенії Михайлівни «Особливості радіобіологічних ефектів у потомства щурів, що зазнали впливу інкорпорованого ^{131}I », представлена на здобуття наукового ступеня кандидата біологічних наук, є завершеною науково-дослідною роботою і відповідає профілю спеціалізованої вченої ради Д26.562.01. Робота містить нове, ефективне рішення актуальної задачі з радіобіології щодо визначення особливостей віддалених радіобіологічних ефектів у нащадків, батьки яких зазнали впливу ^{131}I на гамети, та в опромінених *in utero* тварин.

Дискусійне питання:

Які радіобіологічні критерії покладені в основу створення експериментальної моделі для визначення ролі ^{131}I у формуванні наслідків у нащадків опромінених батьків та в опромінених *in utero* ?

Висновок. Дисертація Прохорової Є. М. на тему «Особливості радіобіологічних ефектів у потомства щурів, що зазнали впливу інкорпорованого ^{131}I » за актуальністю, науковою новизною, теоретичною і практичною значимістю, достовірністю отриманих результатів, обґрунтованістю висновків відповідає вимогам постанови Кабінету Міністрів України від 24.07.2013 р. № 567 «Про затвердження Порядку присудження наукових ступенів і присвоєння вченого звання старшого наукового співробітника», що пред'являються до кандидатських дисертацій, а її авторка заслуговує присудження наукового ступеня кандидата біологічних наук зі спеціальності 03.00.01 – радіобіологія.

Завідувач кафедри лабораторної
Діагностики біологічних систем
факультету природничих наук
Національного університету
«Києво-Могилянська академія»
доктор медичних наук, професор

Н. М. Білько

Н. М. Білько

