

ОТЗЫВ

на автореферат диссертационной работы

А.А. Осипова «Ранние и отдаленные эффекты воздействия рентгеновского излучения в фибробластах человека: фокусы белков репарации ДНК, пролиферация, аутофагия и старение», представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.1 Радиобиология.

Диссертационная работа А.А. Осипова посвящена актуальной проблеме современной радиобиологии – изучению ранних и отдаленных эффектов воздействия рентгеновского излучения на фибробласты человека. Целесообразность выбора этой клеточной модели обусловлена тем, что индукция радиационно-индуцированных повреждений фибробластов может быть сопряжена с развитием ряда патологических процессов (воспалительные, фиброзные изменения и др.) в нормальных тканях организма человека, что, в частности, имеет место в виде побочных эффектов при радиотерапии опухолей. Впервые в рамках одного исследования проведен детальный комплексный анализ динамики развития клеточного ответа через 0,5-72 ч после облучения клеток в широком диапазоне доз (1-10 Гр). Кроме этого, изучены отдаленные эффекты радиационного воздействия (5-15 пассажи клеток) и зависимость их индукции от дозы облучения. Отличительной особенностью рецензируемой работы является крайне широкий спектр изученных молекулярно-клеточных показателей и оценка сопряженности между ними. С использованием иммуноцитохимического метода оценено количество фокусов ключевых белков, участвующих в клеточном ответе на индукцию повреждений ДНК (DNA damage response – DDR), а именно, γ H2AX, pATM, 53BP1, p-p53(Ser15), частоты клеток, позитивных по β -галактозидазе, каспазе-3, LC3-II (маркерам старения, апоптотической гибели и аутофагии), а также непролиферирующих Ki-67 негативных клеток.

Показано, что через 0,5 и 4 ч после облучения фибробластов кривая доза-эффект для фокусов вышеперечисленных белков имеет линейный характер в диапазоне от 0,1 до 1 Гр, при более высоких дозах наблюдается эффект «насыщения». Проведен анализ количественного выхода остаточных фокусов белков γ H2AX, 53BP1, pATM и p-p53(Ser15) на единицу дозы через 24-72 ч после воздействия рентгеновского излучения. Оценены пороговые дозы для остаточных фокусов γ H2AX и 53BP1 через 48 и 72 ч после экспонирования фибробластов. Кроме того, доказано, что они близки к определенной для тех же клеток квазипороговой дозе, характеризующей ширину плечевой области на кривой клоногенной выживаемости. С применением корреляционного и кластерного анализа показано, что дозозависимое увеличение количества остаточных фокусов белков репарации ДНК в фибробластах человека, подвергшихся воздействию рентгеновского излучения, сопряжено со снижением пролиферативной активности, аутофагией и клеточным старением. Выявлено, что все эти молекулярно-клеточные изменения при облучении фибробластов в дозе 5 Гр сохраняются вплоть до 5 клеточного пассажа. При воздействии в дозе 2 Гр, но не 0,1 Гр, рассматриваемые нарушения выявлены только в клетках 15-го пассажа, что является проявлением нестабильности генома и свидетельствует о зависимости индукции этого отдаленного эффекта облучения от воздействующей дозы.

Работа выполнена на высоком методическом уровне с охватом большого экспериментального материала. Сделанные выводы полностью соответствуют цели и задачам исследования, отражают полученные результаты. Последние характеризуются научной новизной и должны оказать влияние на будущие фундаментальные и прикладные исследования в радиобиологии и радиационной медицине.

Принципиальных замечаний по автореферату нет.

Судя по автореферату, рецензируемая диссертационная работа на тему «Ранние и отдаленные эффекты воздействия рентгеновского излучения в фибробластах человека: фокусы белков репарации ДНК, пролиферация, аутофагия и старение» представляет собой квалифицированный законченный научный труд, соответствующий требованиям пункта 2.1-2.5 «Положения о присуждении ученых степеней в Московском государственном университете имени М.В. Ломоносова», предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор, Осипов Андрей Андреевич, заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.1 Радиобиология.

доктор биологических наук,
ведущий научный сотрудник
лаборатории экологической генетики
Федерального государственного
бюджетного учреждения науки
Института общей генетики
им. Н.И. Вавилова
Российской академии наук

Кузьмина Нина Станиславовна

Адрес организации: 119991, Москва, ул. Губкина 3.
Интернет сайт: www.vigg.ru
e-mail: nin-kuzmin@yandex.ru
тел.: 8 (499) 132-66-27

Подпись
удостоверяю

«02» сентября 2024 г.

Подпись Н.С. Кузьминой заверяю

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



Ирина Игоревна Горячева

УЧЕНЫЙ СЕКРЕТАРЬ

Д. Б. Н

ГОРЯЧЕВА И.И.