

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Осипова Андрея Андреевича
на тему: «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.

Фибробласты являются основной популяцией клеток соединительной ткани, выполняющих одну из ключевых ролей в регуляции состояния тканевого микроокружения, локального гомеостаза внеклеточного матрикса, иммунного ландшафта, процессов регенерации и формирования фиброзных ниш. Принимая активное участие в ключевых физиологических и патофизиологических процессах, фибробласты могут реагировать на временные или постоянные стимулы окружающей среды стереотипными алгоритмами изменений функционального фенотипа с выраженными индуктивными свойствами в отношении клеточных и внеклеточных структур, в том числе на ионизирующее излучение (ИИ). Поскольку лучевое воздействие широко используется как в диагностике, так и лечении ряда онкологических заболеваний, актуальность выбранной темы диссертационной работа Осипова А.А. не вызывает сомнения. Существующий недостаток в радиобиологии реализованных проектов подобной направленности подчеркивает своевременность и востребованность выполненного анализа для функциональной морфологии тканевого микроокружения, в том числе при онкогенезе, формировании воспаления и фиброза. Несомненным преимуществом исследования является проведенная работа по оценке вероятности отдаленных эффектов радиации для потомков облученных фибробластов, включая поиск и обоснование дозовых порогов ИИ.

В результате проведенных экспериментов Осипов А.А. установил закономерности биологии фибробластов после действия ИИ в дозах от 0,1 Гр до 5 Гр, позволивших определить дозо-зависимые изменения некоторых функциональных классов протеинов в различные моменты постлучевого воздействия. При этом в качестве важного положительного аспекта дизайна эксперимента следует отметить рассмотрение с точки зрения функциональной морфологии сенсорных, трансдукторных, медиаторных и эффекторных свойств белков DDR при анализе γ H2AX, pATM, 53BP1 и p-p53(Ser15) фокусов соответственно.

В отношении всех исследованных белков к 0,5 и 4 часам постлучевого периода при достижении дозы ИИ 1 Гр по определяемым показателям формировался эффект «насыщения». Наиболее радиосенситивными и радиорезистентными белками через 24 и 72 часа после воздействия ИИ оказались γ H2AX и p-p53 (Ser-15) соответственно. При этом пороговые дозы для остаточных фокусов γ H2AX и 53BP1 оказались близки к квазипороговой дозе D_q , условно характеризующей возможность эффективной регенерации облученных клеток. Следует отметить оценку популяции фибробластов с учетом анализа профиля β -галактозидаза⁺, каспаза-3⁺, LC3-II⁺ клеток, пролиферирующих клеток и их взаимосвязи с детекцией остаточных фокусов белков репарации ДНК. Это позволило обнаружить в фибробластах

аддитивные эффекты старения и аутофагии по критерию экспрессии цистеиновой эндопептидазы каспазы 3.

Важной новизной работы стало выявление дозозависимого порога в отношении развития отдаленных клеточных и молекулярных эффектов в фибробластах при использовании рентгеновского излучения. В частности, автор выявил отдаленные эффекты облучения в дозе 5 Гр (до 5 пассажа) в форме стабильно повышенного уровня фокусов белков репарации ДНК, что сочеталось с возрастанием относительного содержания β -галактозидаза⁺ и LC3-II⁺ фибробластов и снижением митотической активности. В то же время, при воздействии ИИ в дозе 2 Гр выявить нежелательные эффекты, связанные с признаками клеточного старения, удалось только на 15 пассаже постлучевого периода, а величина облучения 0,1 Гр не оказывала влияния на фибробласты по исследуемым параметрам.

На основании полученных данных Осипов А.А. делает несколько выводов относительно дозо-зависимых изменений фокусов белков репарации ДНК через 0,5 и 24-72 ч после воздействия рентгеновского излучения (различная радиочувствительность у каждой функциональной группы DDR белков с наибольшей у сенсорной и наименьшей у эффекторной групп). Постулируется, что с возрастанием дозы облучения фибробластов увеличение количества остаточных фокусов γ H2AX, 53BP1 pATM и p-p53(Ser-15) сопряжено с повышением числа LC3-II⁺ и β -галактозидаза⁺ клеток и снижением числа митозов. Автор предлагает в качестве прогностического параметра репродуктивной гибели клеток после использования рентгеновского излучения ИИ использовать остаточные фокусы γ H2AX и 53BP1 (на 48 и 72 ч наблюдения).

С точки зрения теоретической и практической значимости работы необходимо отметить значимость проведенного исследования фибробластов в условиях лучевого воздействия в дозах, соизмеримых с реализацией диагностических алгоритмов или терапевтических процедур при ведении пациентов с онкологическими заболеваниями, что позволяет проецировать полученные данные на состояние тканевого микроокружения и внеклеточного матрикса. Выявление радиочувствительности фибробластов, не ассоциированных с опухолевым микроокружением, ставит новые задачи по необходимости расширения перечня молекулярных и клеточных мишеней для радиопротекции при лучевой терапии. Кроме того, данные диссертационной работы могут быть использованы при совершенствовании предельно допустимых доз в диагностике и терапии, при разработке прогностически более эффективных моделей последствий воздействия ИИ, а также при создании инновационных технологий радиотерапии. Особенно хотелось бы отметить важность проведенного исследования для космической радиобиологии и радиационной биодозиметрии, способного внести свой вклад в механизмы формирования биологических эффектов факторов космического полета на органоспецифическое тканевого микроокружение и возможности их профилактики.


Объективность представленных данных Осипова А.А. подтверждается использованием валидированных методических подходов. Научные положения и выводы убедительно аргументированы полученными результатами. Автореферат имеет классическую схему с последовательным изложением основных разделов. Научные данные для удобства восприятия автор представил в качественных микрофотографиях, графиках и таблицах. Достоверность полученных результатов обоснована необходимым для формулировки выводов объемом биоматериала,

методическим дизайном исследования, статистическим и математическим анализами данных. Основные положения отражены в достаточном количестве публикаций, в том числе в научных журналах, рекомендованных ВАК при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации для публикации материалов диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, включая публикации в журналах Q1 и Q2 квартилей (WoS).

Принципиальных замечаний к автореферату Осипова А.А. не имеется.

Таким образом, представленная работа Осипова Андрея Андрияновича на тему: «Ранние и отдаленные эффекты воздействия рентгеновского излучения в фибробластах человека: фокусы белков репарации ДНК, пролиферация, аутофагия и старение», содержит решение научной проблемы, имеющей важное теоретическое и практическое значение для радиобиологии, и отвечает 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 заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.1. – Радиобиология.

Атякшин Дмитрий Андреевич,
доктор медицинских наук, доцент, директор научно-образовательного ресурсного центра «Инновационные технологии иммунофенотипирования, цифрового пространственного профилирования и ультраструктурного анализа» (НОРЦ Молекулярная морфология) ФГАОУ ВО "Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы"
адрес: 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 10, к. 2
<https://www.rudn.ru/>
адрес электронной почты: atyakshin-da@rudn.ru
телефон: +79036501583



«06» сентября 2024 года

Подпись директора НОРЦ Молекулярная морфология, д.м.н.
Атякшина Д.А.

УДОСТОВЕРЯЮ

Учёный секретарь Учёного совета ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы»



Курылев К.П.

«06» сентября 2024 г.

117198, Россия, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6
Телефон +7 499 936 8787
e-mail: information@rudn.ru
<https://www.rudn.ru/>