

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертацию Бычковой Таисии Михайловны
«Радиобиологические эффекты протонов, модифицированные средствами физической и
фармакологической защиты», представленную на соискание ученой степени кандидата
биологических наук по специальностям:

14.03.08 – авиационная, космическая и морская медицина, 03.01.01 – радиобиология

Актуальность диссертационного исследования

Диссертационная работа Т.М. Бычковой посвящена изучению реакций организма лабораторных животных на воздействие протонного излучения и модификации радиобиологического эффекта протонов средствами физической защиты и противолучевыми препаратами. Актуальность исследования не вызывает сомнений, поскольку известно, что защита космонавтов от неблагоприятных факторов космического полета, в том числе и радиации, является первостепенной задачей. Без постановки прямых экспериментов на лабораторных животных невозможно в должной мере оценить радиобиологическое действие радиации, в данном случае протонов, которые являются основным компонентом не только солнечных космических лучей, но и галактической космической радиации. Модификация протонного излучения экранированием и защита фармакологическими средствами – основные пути обеспечения радиационной безопасности космонавтов при космических полетах. Защита противолучевыми средствами наиболее перспективна с точки зрения возможности предупреждения и минимизации негативных последствий воздействия радиационного фактора, поскольку, выполняя защитную функцию в отношении космонавта, практически не увеличивает массу космического корабля. Однако, известные в настоящее время противолучевые средства не всегда отвечают требованиям по эффективности и переносимости, что ограничивает их применение для профилактики и лечения радиационных поражений, в том числе и для защиты космонавтов от возможных солнечных событий в виде потока протонов и тяжелых заряженных частиц. Это диктует необходимость совершенствования противорадиационной защиты космонавтов, как с физической стороны, так и со стороны внедрения в космическую медицину известных и новых фармакологических противолучевых средств, что и определяет актуальность избранной темы диссертационного исследования.

Научная новизна и практическая значимость

Научная новизна диссертации Бычковой Т.М. определяется тем, что в ней впервые была оценена в эксперименте на лабораторных животных физическая защита, используемая

НМБН
ВХОД. 08/1203
от 20.04.2021

на РС МКС в качестве дополнительной защиты от радиации – изделие «Шторка защитная». Изучено модифицирующее действие на поток протонов набора пластиковых пластин – гребенчатого фильтра, формирующего расширенный пик Брэгга. Экспериментально подтверждено предположение о том, что физическая защита от корпускулярного излучения может усиливать радиобиологический эффект космического излучения.

Впервые изучена возможность применения в качестве фармакологического противолучевого средства биологически активной добавки к пище на основе меланина, получены доказательства ее эффективности при применении внутрь после кратковременного и многократного фракционированного облучения в летальных и нелетальных дозах. Доказана радиопротекторная эффективность вакцины «Гриппол» в условиях действия протонного излучения. Впервые показаны противолучевые свойства рекомбинантной формы марганецсодержащей супероксиддисмутазы на мышах, облученных протонами в сублетальной дозе.

Практическая значимость работы определяется разработкой и внедрением «Методических рекомендаций по использованию биологически активной добавки к пище, содержащей меланин, в качестве средства повышения радиорезистентности» (Методические рекомендации ФМБА России, МР 12.79–15, Москва, 2015; утверждены и введены в действие Федеральным медико-биологическим агентством 1 декабря 2015 года), а также получением патента №2551619 «Способ профилактики и лечения острой лучевой болезни в эксперименте».

Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, их достоверность и новизна

Научные положения, выносимые на защиту, и выводы работы обоснованы большим числом полученных лично автором экспериментальных данных и обладают научной новизной. Достаточное количество лабораторных животных, использованных в экспериментах, адекватное формирование опытных и контрольных групп исследования, оптимальные сроки наблюдения, корректно используемые классические радиобиологические методики исследования и методы статистической обработки полученных данных позволяют считать выносимые на защиту положения и выводы диссертации убедительными и обладающими значимой достоверностью.

Объем и структура диссертации

Диссертация оформлена традиционно, изложена на 134 страницах, включает 21 таблицу, 30 рисунков и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и

методов исследования, результатов, обсуждения, заключения, выводов и списка цитируемой литературы.

Во введении описана актуальность исследования, поставлены цель и задачи исследования, сформулированы положения, выносимые на защиту, представлены сведения о научной новизне, теоретической и практической значимости, апробации и внедрении в практику результатов проведенного исследования.

Обзор литературы дает подробное и емкое представление о природе протонов, их радиобиологических эффектах на разных уровнях организации биосистем. В обзоре литературы также представлены сведения о физической противорадиационной защите и фармакологических противолучевых средствах, на основании чего обосновывается выбор используемых в работе лекарственных препаратов. В завершении этой главы дается заключение, отражающее адекватность поставленной цели и задач работы. Материалы, изложенные в обзоре литературы, свидетельствуют о научной состоятельности автора и его умении критически анализировать сведения, представленные в литературе.

В главе «Материалы и методы исследования» приведены источники ионизирующего излучения, методики модификации пучка протонов с помощью гребенчатого фильтра и элементов радиационной защиты МКС, дана характеристика лабораторных животных и методов их обследования, представлено подробное описание противолучевых средств, использованных в работе, а также статистических методов. В целом, данный раздел дает полное представление о дизайне работы, способах достижения поставленной цели и задач.

Глава «Результаты» посвящена данным, полученным лично автором при выполнении диссертационного исследования. Первый раздел данной главы посвящен фоторегистрации прохождения пучка протонов через тело мыши, что демонстрирует методическую корректность постановки эксперимента. Следующий раздел описывает процессы поражения центральных органов кроветворения и иммунитета, динамику цитогенетических показателей в клетках костного мозга после протонного излучения с различной линейной передачей энергии. Далее рассматривается процесс восстановления органов кроветворения и иммунитета после протонного излучения с разной ЛПЭ. Несомненным достоинством этой части главы являются элементы обсуждения полученных результатов с привлечением литературных данных, а также краткое заключение-переход к следующему разделу, посвященному влиянию физической защиты на радиобиологические эффекты протонов. В дальнейшем рассматривается эффективность двух видов экранирования: сложная физическая преграда в виде набора пластиковых пластин, установленных на пути пучка протонов с энергией 171 МэВ, и используемое на МКС для дополнительной защиты экипажа космонавтов от радиации изделие «Шторка защитная»,

состоящая из водосодержащих гигиенических салфеток. Как итог, представлены интересные экспериментальные данные, свидетельствующие о том, что невозможно полностью защититься от воздействия ионизирующей радиации с помощью физической преграды, что логично подводит к следующему разделу работы – исследованию эффективности противолучевых средств при протонном излучении. Сначала даны сведения о радиопротекторной активности противогриппозной вакцины «Гриппол», эффективно защищающей лабораторных животных от гибели, вызванной воздействием протонов, в течение 30-ти суток наблюдения за облученными животными. Далее представлены полученные автором данные по противолучевым свойствам меланина при его лечебном применении при разных дозах и режимах облучения. Завершает данную главу раздел, посвященный результатам оценки лечебного применения рекомбинантной формы марганецсодержащей супероксиддисмутазы при протонном облучении в сублетальных дозах. Каждый раздел этой главы хорошо иллюстрирован таблицами и рисунками.

В главе «Обсуждение» подробно анализируются полученные результаты, опираясь на источники литературы, после чего представлено краткое «Заключение» по работе в целом. После этого сформулировано 8 выводов, логично вытекающих из полученных автором результатов и полностью подтверждающих положения, выносимые на защиту.

Завершает диссертацию список источников литературы по проблеме, в который вошли 122 публикации на русском языке и 95 на английском языке.

Диссертация логично структурирована, написана хорошим литературным языком, хорошо иллюстрирована значительным числом таблиц и рисунков.

Автореферат в целом отражает содержание диссертации, в нем представлены все необходимые разделы, дающие полное представление о выполненной диссертации.

Личное участие автора в выполнении диссертационного исследования не вызывает сомнений: автор лично разработала план исследования, выполнила все эксперименты, провела статистическую обработку полученных данных, подготовила текст диссертации, выступила с рядом докладов на научных конференциях.

Материалы диссертационного исследования нашли отражение в 10 публикациях, в том числе 7 статьях в изданиях из Перечня ВАК, а также в патенте на изобретение. Апробация работы проведена на международных и российских научных конференциях.

Вопросы и замечания

Принципиальных замечаний к работе нет. Работа хорошо продумана, элегантно выполнена, полученные в ней результаты представляют интерес как для фундаментальной, так и для прикладной науки. Однако в тексте диссертации встречаются грамматические и

стилистические ошибки, затрудняющие чтение работы, в таблицах не всегда указано число наблюдений, что не позволяет провести проверку статистической значимости различий полученных данных. В диссертации часто цитируются монографии и даже учебники, излишне подробно описываются классические радиобиологические представления о эффектах воздействия протонов. Значительная часть списка литературы представлена работами, относящимися к прошлому веку. Вероятно поэтому в тексте диссертации представлена не самая современная классификация противолучевых средств, вследствие чего в обзоре литературы отсутствуют сведения о радиомитигаторах, представляющих потенциальный интерес для космической радиобиологии и медицины.

Кроме того, при изучении диссертации возник ряд вопросов, которые предлагается обсудить в ходе публичной дискуссии:

1) В тексте диссертации не представлены сведения по выбору доз и схем применения использованных в работе противолучевых средств, что рождает ряд вопросов. Каким образом рассчитывали дозы использованных противолучевых средств для их применения у лабораторных животных? Чем обусловлен выбор именно этих доз? Есть ли у автора доказательства того, что были использованы наиболее эффективные дозы для мышей (особенно для новых препаратов – меланина и марганецсодержащей супероксиддисмутазы)? И, наконец, как контролировали дозу меланина, получаемую мышами с питьевой водой?

2) При изучении использованных противолучевых средств для каждого из препаратов автор применял разные модели лучевого воздействия, разные дозы облучения и разные показатели, по которым проводилась оценка радиозащитной и лечебной эффективности. Чем это обусловлено?

3) Классическим началом доклинического изучения радиозащитной эффективности потенциального противолучевого средства является оценка выживаемости лабораторных животных при различных дозах (а часто и различных условиях) лучевого воздействия. В случае с рекомбинантной марганецсодержащей супероксиддисмутазой эти исследования не проводились. Есть у автора собственные или литературные данные о противолучевой (радиопротекторной и/или лечебной) эффективности препаратов супероксиддисмутазы, в том числе использованной в исследовании рекомбинантной формы марганецсодержащей супероксиддисмутазы, при остром, пролонгированном и фракционированном облучении гамма-квантами и протонами?

Высказанные замечания не влияют на общую положительную оценку диссертации, а сформулированные выше вопросы носят уточняющий характер и направлены, в основном, на дальнейшее развитие этой весьма перспективной работы.

Заключение

Диссертационная работа Бычковой Таисии Михайловны «Радиобиологические эффекты протонов, модифицированные средствами физической и фармакологической защиты» является завершённой, самостоятельно выполненной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научной задачи в области авиационной, космической и морской медицины и радиобиологии – проведена экспериментальная оценка радиобиологических эффектов протонов в условиях модификации средствами физической и фармакологической защиты.

По актуальности избранной темы, научной новизне, теоретической и практической значимости полученных результатов, степени обоснованности научных положений и выводов, сформулированных в диссертации, их достоверности и новизне работа полностью соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук (пп. № 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней» ВАК, утвержденного постановлением Правительства РФ № 842 от 24 сентября 2013 года), а ее автор – Бычкова Таисия Михайловна, заслуживает присвоения ученой степени кандидата биологических наук по специальностям: 14.03.08 – авиационная, космическая и морская медицина, 03.01.01 – радиобиология.

Официальный оппонент

профессор кафедры мобилизационной подготовки здравоохранения и медицины катастроф Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова»

Министерства здравоохранения Российской Федерации

(197022, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8;

тел.: 8 (812) 338-78-95; сайт: <https://www.1spbgmu.ru/ru/>; e-mail: info@1spbgmu.ru)

доктор медицинских наук, профессор

Гребенюк Александр Николаевич

«12» апреля 2021 г.

Подпись доктора медицинских наук профессора Гребенюка Александра Николаевича заверяю.

