

ВІДГУК

На дисертацію Генрик-Березовської Софії Олександрівни «Значення поліморфізму генів репарації ДНК *XRCCI* та *XPB* у дестабілізації геному соматичних клітин у хворих на рак щитоподібної залози, які зазнали дії іонізуючої радіації внаслідок аварії на Чорнобильській АЕС», представлену на здобуття наукового ступеню кандидата медичних наук (доктора філософії) за спеціальністю 03.00.01 – радіобіологія (медичні науки).

Актуальність теми дисертаційної роботи.

Протягом останніх десятиріч збільшилася кількість хворих на рак щитоподібної залози серед тих, хто зазнав радіаційного впливу внаслідок аварії на ЧАЕС. В зв'язку з цим вельми актуальним є прогноз здоров'я населення, що зазнало радіаційного опромінення та визначення особливостей тиреоїдного канцерогенезу. Радіогенний рак у дітей, індукований наслідками аварії на ЧАЕС є безсумнівним, але виникнення цієї патології у дорослих є суперечливою і потребує подальшого спостереження за контингентом постраждалих осіб. Особливо важливим є встановлення зв'язку канцерогенного фактору з дестабілізацією геному на молекулярному та хромосомному рівнях. Особливе місце мають гени ексцизійної репарації ДНК – *XRCCI* та *XPB*. Встановлено, що поліморфні варіанти цих генів репарації ДНК при впливі радіації та інших ДНК-тропних агентів здатні призводити до мутагенезу і підвищують ризик розвитку онкологічної патології. Тому визначення особливостей поліморфізму генів репарації ДНК *XRCCI* та *XPB* в осіб, які зазнали дії іонізуючої радіації і захворіли на рак щитоподібної залози, має важливе значення, по-перше для розкриття механізмів виникнення онкологічної патології в осіб, які зазнали дії іонізуючої радіації (ліквідатори аварії на ЧАЕС та евакуйовані із радіоактивно забруднених районів), по-друге для запровадження на науковій основі заходів її запобігання.

Робота виконана в рамках науково-дослідної роботи ННЦРМ «Дослідження значення поліморфізму генів репарації ДНК *XRCCI* та *XPB* у дестабілізації геному соматичних клітин в осіб, які зазнали дії іонізуючої радіації внаслідок аварії на Чорнобильській АЕС і захворіли на рак щитоподібної залози», № держреєстрації 0111U000756, 2011-2013 рр.

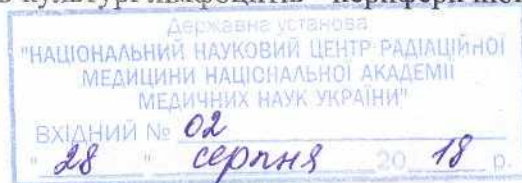
Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації.

Дисертаційна робота Генрик-Березовської С.О. виконана на високому науковому рівні. Методичні підходи є сучасними та адекватними. Матеріали дисертаційного дослідження були отримані здобувачем особисто. Автором проведений пошук, збір і аналіз літератури вітчизняних та зарубіжних авторів з питань значення поліморфізму генів репарації ДНК у дестабілізації геному соматичних клітин у хворих на рак щитоподібної залози.

Дисертантом складений план досліджень, виконано весь комплекс експериментальних досліджень, проведений аналіз фактичного матеріалу, написана і оформлена дисертаційна робота.

Наукова новизна.

Наукова новизна полягає в тому, що на новому рівні дана характеристика радіаційно-асоційованного раку щитоподібної залози в осіб, опромінених внаслідок аварії на ЧАЕС на основі узагальнення результатів комплексного дослідження цитогенетичних і молекулярно-генетичних показників асоціації поліморфізмних генів репарації ДНК з рівнем спонтанних аберацій хромосом та рівнем мітотичної активності в культурі лімфоцитів периферичної крові.



А саме, визначено, що для осіб із радіаційно-асоційованим раком щитоподібної залози притаманні такі цитогенетичні особливості (дицентрики, ацентричні і центричні кільцеві хромосоми), які відмежовують їх від групи хворих зі спонтанним раком, а також визивають пригнічення функціональної активності лімфоцитів периферичної крові.

Вперше в Україні визначені частоти поліморфних алелей генів білків репарації пошкоджень ДНК, показано достовірне зменшення мітотичного індексу при наявності поліморфних мінорних алелей генів *XPB Lys 751 Gln* та *XRCC1 Arg 399 Gln*, виявлено статистично вірогідне підвищення ризику розвитку раку щитоподібної залози у гомозиготних носіїв мінорного алеля гена *XPB Lys 751 Gln*, які зазнали дії іонізуючої радіації.

Доказано, що носійство вказаних мінорних алелей генів репарації ДНК в групі української популяції є фактором ризику розвитку раку щитоподібної залози.

Практичне значення одержаних результатів.

В дисертаційній роботі розроблені заходи щодо генетичного тестування схильності до розвитку радіаційно-асоційованого раку щитоподібної залози. А саме—визначення носійства гомозиготних мінорних алелей генів репарації ДНК *XRCC1* та *XPB*. Запропоновано обмеження променевого навантаження на організм носіїв мінорних алелей генів репарації ДНК.

Матеріали дисертаційної роботи впроваджено в практику лікувальних установ ННЦРМ НАМН України, відділені хірургії Українського науково-практичного Центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, Львівському медико-генетичного центрі при інституті спадкової патології НАМН України, що підтверджено актами впровадження.

Апробація результатів.

Основні положення дисертаційної роботи доповідалися та обговорювалися на VI з'їзді Радіобіологічного Товариства України (м.Київ, 2013), Міжнародній науково-практичній конференції «Мінімальна залишкова хвороба при солідних пухлинах» (м. Київ, 2015), XXIII щорічній науково-практичній конференції Інституту ядерних досліджень НАН України (м.Київ, 2016), Міжнародній науково-практичній конференції «Радіологічні та медичні наслідки Чорнобильської катастрофи – тридцять років потому» (м. Київ, 2016), XXIV щорічній науково-практичній конференції Інституту ядерних досліджень НАН України (м. Київ, 2017).

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 12 наукових праць і 6 статей у фахових наукових журналах, із них 3 – в журналах міжнародної науко-метричної бази даних *Scopus*, 6 тез у матеріалах відчизняних та міжнародних конференцій.

Апробація результатів свідчить про те, що вони широко відображені в публікаціях і обговорювалися на наукових конференціях різного рівня.

Відповідність дисертації профілю спеціалізованої ради.

Дисертація Генік-Березовської С.О. є самостійною завершеною працею, в якій на основі теоретичних та аналітичних досліджень визначені особливості алельного поліморфізму генів репарації ДНК *XRCC1* та *XPB* та рівень аберацій в культурі лімфоцитів периферичної крові у хворих на рак щитоподібної залози, які постраждали внаслідок аварії на ЧАЕС, та розроблені рекомендації щодо генетичного тестування схильності до розвитку радіаційно-асоційованого раку щитоподібної залози.

Мета, завдання, методи дослідження, основні результати та висновки роботи відповідають спеціальності 03.00.01 – радіобіологія та профілю спеціалізованої вченої ради Д 26.562.01 при ДУ «Національний науковий центр радіаційної медицини Національної академії медичних наук України».

Структура та обсяг роботи.

Дисертаційна робота має традиційну структуру. Вона складається із анотації, вступу, огляду літератури, розділу «Матеріали і методи дослідження», із 4 підрозділів власних досліджень, розділу «Аналіз і узагальнення результатів дослідження», висновків, списку використаних джерел літератури, що налічує 208 посилань і додатків. Текст дисертації ілюстрований 24 таблицями та 18 рисунками.

Характеристика змісту окремих розділів дисертації.

У ВСТУПІ автор розкриває актуальність роботи і вказує на її зв'язок з науково-дослідною роботою ННЦРМ НАМН України «Дослідження значення поліморфізму генів репарації ДНК *XRCCI* та *XPD* у дестабілізації геному соматичних клітин в осіб, які зазнали дії іонізуючої радіації внаслідок аварії на Чорнобильській АЕС і захворіли на рак щитоподібної залози», № держреєстрації 0111U000756, 2011-2013 рр.

РОЗДІЛ ПЕРШИЙ присвячений аналізу літератури щодо особливостей тиреоїдного канцерогенезу у осіб, які зазнали дії випромінювання, механізмам дестабілізації геному соматичних клітин внаслідок пригнічення процесів репарації ДНК під впливом іонізуючої радіації, розвитку раку щитоподібної залози, та його поширеності в еколого – небезпечних регіонах.

У ДРУГОМУ РОЗДІЛІ автором обґрунтовано вибір матеріалів та методів дослідження (цитогенетичних, молекулярно-генетичних, метод культури лімфоцитів периферичної крові, аналіз хромосомних аберацій, метод визначення поліморфізмів генів репарації ДНК, статистичні методи).

У ТРЕТЬОМУ РОЗДІЛІ представлені експериментальні дані цитогенетичної і молекулярно-генетичної оцінки розвитку раку щитоподібної залози у осіб, які зазнали впливу іонізуючої радіації внаслідок аварії на ЧАЕС. По-перше було визначено рівень та спектр хромосомних аберацій в лімфоцитах периферичної крові хворих на рак щитоподібної залози, які не отримували хіміо-радіойод і ретгентацію та здорових осіб (контроль). Аналогічні показники досліджувалися в групах онкохворих, які зазнали радіаційного впливу.

Було встановлено статистично достовірне перевищення рівня аберантних метафаз і аберантних хромосом під впливом радіації.

Спектр хромосомних пошкоджень також відрізнявся в досліджуваних експериментальних групах від контролю. А саме, усі види аберацій хромосом мали достовірно вищі значення в групі ліквідаторів наслідків аварії, крім того в метафазних пластинках спостерігалися дицентрики і міжхромосомні обміни, аномальні моноцентрики і кільцеві хромосоми, яких не було в контролі та у хворих із спонтанним раком.

При дослідженні мітотичної активності клітин в культурі лімфоцитів периферичної крові хворих на рак щитоподібної залози було встановлено пригнічення здатності лімфоцитів до мітоген-індукованої бласт-трансформації. Припускається, що у хворих на РЩЗ зменшення мітотичного індексу може бути обумовлена тим, що пошкоджені клітини не вступають у мітоз.

Доведено, що проліферативна активність неопромінених і стимульованих мітогеном (ФГА) лейкоцитів у пацієнтів, хворих на РІЦЗ, була меншою, ніж у здорових осіб.

Було встановлено, що значення мітотичного індексу зменшується в такому ряду : здорові особи - хворі на РІЦЗ без впливу радіації в анамнезі - хворі на РІЦЗ евакуйовані та мешканці радіаційно забруднених територій - хворі на РІЦЗ учасники ліквідації наслідків аварії на ЧАЕС.

В підрозділі про особливості поліморфізму генів репарації ДНК *XRCCI* та *XPB* у хворих на радіаційно- асоційований та спонтанний РІЦЗ визначено частоти поліморфних алелей генів білків репарації пошкоджень ДНК – *XPB Lys 751 Gln* та *XRCCI Arg 399 Gln*, а також гомозиготних носіїв алеля *Gln 751 Gln* гена *XPB* у хворих на РІЦЗ, які зазнали дії радіації внаслідок аварії на ЧАЕС та у хворих на РІЦЗ без впливу радіації в анамнезі. Встановлено, що вказані частоти були достовірно більшими у хворих на РІЦЗ, які зазнали впливу іонізуючого випромінювання.

Встановлено також достовірне зменшення мітотичного індексу і високий рівень аберацій хромосом в культурі лімфоцитів хворих на РІЦЗ при наявності поліморфних мінорних алелей генів і у гомозиготних носіїв мінорних алелей генів репарації ДНК.

Не виявлено асоціації поліморфізму гена *XPB Lys 751 Gln* з ризиком розвитку спонтанного та радіаційно- асоційованого раку щитоподібної залози.

Встановлено, що носійство гомозиготних мінорних алелей генів репарації ДНК *XRCCI Gln 399 Gln* та *XPB Gln751 Gln* в дослідженій групі української популяції є фактором ризику розвитку РІЦЗ за умов дії іонізуючого випромінювання.

Автор дисертації вказує на можливий протекторний вплив поліморфізму генів репарації ДНК за умов дії низьких доз радіації, але це потребує додаткових досліджень.

ЧЕТВЕРТИЙ РОЗДІЛ ДИСЕРТАЦІЇ автор присвячує аналізу та узагальненню результатів дослідження.

В результаті проведених досліджень автор пропонує практичні рекомендації. Пропонується визначення носійства гомозиготних мінорних алелей генів репарації ДНК *XRCCI* та *XPB* для встановлення спадкової схильності до розвитку стохастичних ефектів дії іонізуючого випромінювання на людину.

Рекомендується проведення у медико-генетичних центрах молекулярно-генетичних досліджень на предмет носійства гомозиготних мінорних алелей генів репарації ДНК *XRCCI* та *XPB* осіб, які зазнали впливу іонізуючого випромінювання, та інші.

Висновки.

Висновки дисертаційного дослідження логічно впливають з викладених у роботі матеріалів, узгоджуються з завданнями і є в достатній мірі обґрунтованими.

Повнота викладу основних результатів дисертації в наукових і фахових виданнях.

Поставлені в дисертації задачі вирішені у повному обсязі; наукові положення, висновки розробки обґрунтовані, закономірно впливають зі змісту дисертації та повністю відображені у 12 наукових роботах, серед яких 6 статей у фахових наукових журналах, рекомендованих ДАК України, із них – 3 в журналах міжнародної наукометричної бази даних *Scopus*, 6 тез у матеріалах вітчизняних та міжнародних конференцій, конгресів і з'їздів.

Результати досліджень і основні положення, які викладені в опублікованих працях і в авторефераті, ідентичні тим, що наведені в дисертації.

Загалом можна зазначити, що дисертація є закінченою науковою роботою, в якій отримано нові наукові результати, що мають наукову та практичну цінність. Матеріал в дисертації подано послідовно та чітко.

Принципових зауважень щодо оформлення дисертаційної роботи немає. Оцінюючи в цілому позитивно дисертацію Генік-Березовської С.О. необхідно зупинитися на деяких питаннях :

1. Як Ви представляєте механізм протекторного впливу поліморфізму генів репарації ДНК?
2. Якщо Ви вивчали мітотичну активність в культурі лімфоцитів, то чому не звернули увагу на особливості розподілу клітин в залежності від фази мітозу?
3. Чому Ви вибрали для забарвлення хромосом реактив Гімза, а не класичний реактив Шиффа по Фольгену?

Загальний висновок

Дисертаційна робота Генік-Березовської Софії Олександрівни «Значення поліморфізму генів репарації ДНК XRCCI та XPD у дестабілізації геному соматичних клітин у хворих на рак щитоподібної залози, які зазнали дії іонізуючої радіації внаслідок аварії на Чорнобильській АЕС» є самостійною завершеною науковою працею. Вона виконана на високому методичному рівні з використанням сучасних методів цитогенетичних та молекулярно-генетичних досліджень, в якій виконано важливе науково-практичне завдання – визначення особливості алельного поліморфізму генів XRCCI та XPD та рівень хромосомних аберацій в лімфоцитах периферичної крові у хворих на рак щитоподібної залози, які постраждали внаслідок аварії на Чорнобильській АЕС та розробка рекомендації щодо генетичного тестування схильності до розвитку радіаційно-асоційованого раку щитоподібної залози.

За основними змістовними ознаками, актуальністю, науковою новизною та ґрунтовністю положень та висновків, теоретичним і практичним значенням, дисертація в повній мірі відповідає вимогам пп. 9 та 11 «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України № 567 від 24.07.2013 р. (зі змінами), а її автор Генік-Березовська Софія Олександрівна заслуговує на присудження наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 03.00.01 – радіобіологія (медичні науки).

Офіційний опонент
Професор кафедри хімії
Національного технічного університету
«Дніпровська політехніка»
Міністерства освіти і науки України.
Доктор біологічних наук, професор

ГОРОВА А.І.

