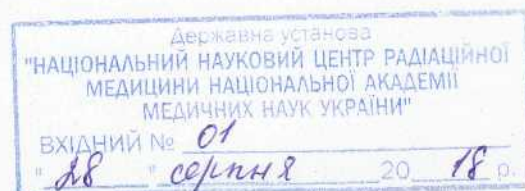


ВІДГУК

офіційного опонента д.мед.н., проф. Л. І. Сімонової-Пушкар,
головного наукового співробітника лабораторії радіаційної онкології Державної
установи «Інститут медичної радіології ім. С.П. Григор'єва Національної
академії медичних наук України» на дисертаційну роботу Геник-Березовської
Софії Олександрівни «Значення поліморфізму генів репарації ДНК *XRCC1* та
XPB у дестабілізації геному соматичних клітин у хворих на рак щитоподібної
залози, які зазнали дії іонізуючої радіації внаслідок аварії на Чорнобильській
АЕС» подану на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за
спеціальністю

03.00.01 – радіобіологія (медичні науки)

Захворюваність на рак щитоподібної залози (РЩЗ) осіб, які зазнали
радіаційного опромінення внаслідок аварії на Чорнобильській АЕС зросла
протягом останнього десятиріччя, що обумовлює актуальність питання
прогнозування цього захворювання та важливість дослідження особливостей
тиреоїдного канцерогенезу. Накопичений фактичний матеріал щодо механізмів
радіаційного канцерогенезу свідчить про ключову роль радіаційно-індукованої
дестабілізації генетичного апарату в злоякісній трансформації клітин.
Ретроспективні та аналітичні епідеміологічні дослідження вказують на
існування радіогенного РЩЗ. При різних формах РЩЗ можливий різний рівень
дестабілізації геному лімфоцитів периферичної крові. Особливе місце серед
генів-модифікаторів займають гени репарації ДНК, які відповідають за
відновлення пошкоджень ДНК, що виникають в результаті внутрішніх та
зовнішніх впливів, зокрема дії іонізуючого випромінювання (ІВ), канцерогенів,
ксенобіотиків та ін. Серед генів, що кодуєть білки ексцизійної репарації основ,
привертають увагу гени *XRCC1* та *XPB*. Показана асоціація носійства
поліморфних алелей гену *XRCC1* з ризиком розвитку ряду злоякісних
новоутворень (рак молочної залози, рак шлунка, колоректальний рак, рак
легень, неходжінська злоякісна лімфома. Поряд з цим визначено асоціацію



поліморфізмів гена *XPB* з ризиком розвитку раку молочної залози саме в умовах дії ІВ, а не в популяції в цілому.

Захворюваність на рак щитоподібної залози віддзеркалює наслідки радіаційного опромінення цього органу за рахунок радіоактивного йоду. В Україні найбільша реалізація стохастичних ефектів у щитоподібній залозі відзначається в учасників ліквідації наслідків аварії на ЧАЕС 1986–1987 рр. та групах евакуйованих із радіоактивно забруднених районів, що обумовлює важливість проведених досліджень саме у даного контингенту осіб.

Актуальність проведених досліджень обумовлена необхідністю розробки рекомендацій щодо генетичного тестування схильності до розвитку радіаційно-асоційованого раку щитоподібної залози в Україні та запровадженні запобіжних заходів щодо розвитку цієї патології, а отримані результати доповнюють знання про центральні механізми виникнення онкологічної патології в осіб, які зазнали дії іонізуючої радіації.

Отже, дисертація С. О. Генік-Березовської “Значення поліморфізму генів репарації ДНК *XRCC1* та *XPB* у дестабілізації геному соматичних клітин у хворих на рак щитоподібної залози, які зазнали дії іонізуючої радіації внаслідок аварії на Чорнобильській АЕС” присвячена вирішенню важливої наукової проблеми в галузі сучасної радіобіології, а саме вивченню особливостей алельного поліморфізму генів репарації ДНК *XRCC1* і *XPB* та рівня хромосомних аберацій в лімфоцитах периферичної крові у хворих на рак щитоподібної залози, які постраждали внаслідок аварії на Чорнобильській АЕС та є актуальною як з наукової так і медичної точки зору.

Дисертаційна робота виконана в рамках науково-дослідної роботи ННЦРМ «Дослідження значення поліморфізму генів репарації ДНК *XRCC1* 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. Автором виконувався окремий фрагмент досліджень, що відображено в планах і наукових звітах.

Дисертація викладена на 154 сторінках комп'ютерного друку, з яких 114 — основного тексту, що відповідає вимогам ДАК України, які надаються до обсягу кандидатських дисертацій.

Структура дисертації С. О. Генік-Березовської відповідає вимогам ДАК України і містить такі розділи: анотація, вступ, огляд літератури, розділ «Матеріали і методи дослідження», розділ «Результати дослідження» із 4 підрозділами власних досліджень, розділ «Аналіз і узагальнення результатів дослідження», висновки та практичні рекомендації, список використаних джерел літератури, що налічує 208 посилань, додаток. Дисертацію написано державною мовою. Текст дисертації ілюстрований 24 таблицями та 18 рисунками, які суттєво спрощують сприйняття матеріалу. Зауважень до оформлення дисертації немає.

У вступній частині викладено актуальність, мету та завдання роботи, її наукову новизну та практичну значимість, особистий внесок здобувача, її структуру та обсяг. Мета дослідження сформульована чітко, має достатню теоретичну обґрунтованість та відповідає основному змісту проведених досліджень. Завдання дисертації, які поставлені здобувачем для досягнення мети, конкретні, спрямовані на комплексне вирішення проблеми, що досліджувалася.

В огляді літератури автором критично проаналізовано існуючий спектр даних щодо важливої проблеми захворюваності на рак щитоподібної залози (РЩЗ) серед тих, хто зазнав радіаційного опромінення внаслідок аварії на Чорнобильській АЕС. Захворюваність на рак щитоподібної залози віддзеркалює наслідки пост-Чорнобильського радіаційного опромінення за рахунок радіоактивного йоду. В Україні найбільша реалізація стохастичних ефектів у цьому органі відзначається в учасників ліквідації наслідків аварії на ЧАЕС 1986–1987 рр. та групах евакуйованих із радіоактивно забруднених районів. Представлено сучасні погляди на механізм радіаційного канцерогенезу, в якому ключову роль відіграє радіаційно-індукована дестабілізація генетичного апарату, що приводить до злоякісної трансформації клітин. Використані

літературні джерела сучасні, інформативні та повністю відповідають тематиці дисертаційної роботи. Розділ закінчується узагальненням, яке логічно обґрунтовує обраний дисертантом напрямок роботи.

У розділі «Матеріали і методи дослідження» викладено обґрунтування та характеристику методологічних підходів, використаних в процесі виконання дисертаційної роботи. Досить детально описана методика цитогенетичного аналізу та молекулярно-генетичного - метод визначення поліморфізмів генів репарації ДНК *XRCC1* та *XPB*. Об'єкт і предмет дослідження означені вірно. Контингенти обстежених осіб відібрані і включені до основної та контрольної груп адекватно до мети та завдань дисертації. Залучення дисертантом до дослідження 102 хворих з РЩЗ, є достатнім для отримання обґрунтованих висновків. Слід підкреслити, що значну частину сучасних, високо інформативних досліджень виконано автором особисто.

Розділ 3 – результати власних досліджень, поділений на 4 підрозділи, в яких з вичерпною повнотою викладені основні результати дисертації, їх всебічний аналіз та систематизація, авторська інтерпретація та обговорення у контексті сучасної онкологічної літератури. В підрозділі 3.1 наведено дані щодо рівня хромосомних аберацій в лімфоцитах периферичної крові хворих на РЩЗ та здорових осіб контрольної групи. На основі отриманих результатів автор показала, що частота хромосомних аберацій (ХА) у групі хворих із впливом іонізуючого випромінювання в анамнезі достовірно підвищена порівняно з частотою ХА в групі хворих на спонтанний РЩЗ та у контрольній групі у здорових осіб. Встановлено, що у хворих на РЩЗ, які були евакуйовані з радіоактивно забруднених територій або є мешканцями цих територій (група ІВ) зафіксовано найвищий рівень хромосомних аберацій в лімфоцитах периферичної крові серед усіх досліджених груп. Досить широко описано особливості каріотипу клітин, частота та спектр виявлених аномалій у всіх обстежених групах хворих. Порівняльний аналіз частоти та спектру аберацій хромосом між досліджуваними групами, спектр хромосомних аберацій в групах

дослідження, види метафазних пластинок для кращого сприйняття подано у вигляді таблиць та рисунків, що значно збагачує роботу.

В підрозділі 3.2 подані дані щодо мітотичної активності клітин в культурі лімфоцитів периферичної крові хворих на РЩЗ та здорових осіб. За результатами проведених досліджень встановлено, що хворі на РЩЗ характеризуються значним пригніченням функціональної активності лімфоцитів периферичної крові за критерієм здатності до бласттрансформації мітогеном. На думку автора, у досліджених хворих на РЩЗ, зменшення мітотичного індексу може бути обумовлено порушенням функціональної активності лімфоцитів периферичної крові, внаслідок чого найбільш пошкоджені клітини не будуть вступати у ФГА-індукований мітоз. Це припущення підтверджується тим, що в ІА групі хворих на РЩЗ (учасники ліквідації наслідків аварії) виявлено найсильніше пригнічення мітотичного індексу, що відповідно може бути причиною зниженого значення частоти аберацій хромосом, зафіксованого при метафазному аналізі в цій групі, порівняно з ІВ групою (евакуйовані та мешканці радіаційно забруднених територій).

Підрозділ 3.3 складається з 2 пунктів, матеріал у ньому викладений чітко, оброблений за допомогою сучасних статистичних методів аналізу, результати зведено у 14 таблицях. В підрозділі охарактеризовано особливості поліморфізму генів репарації ДНК *XRCC1* та *XPB* у хворих на радіаційно-асоційований та спонтанний рак щитоподібної залози. Проведені молекулярно-генетичні дослідження вказують на ризик захворіти на радіаційно-асоційований рак щитоподібної залози у носіїв поліморфних варіантів генів репарації ДНК *XRCC1* та *XPB*, а саме у гомозиготних носіїв мінорних алелів генів *XRCC1* та *XPB* на когорті хворих з України.

Підрозділ 3.4. присвячений аналізу зв'язку поліморфізму генів репарації ДНК *XRCC1* та *XPB* з рівнем цитогенетичних порушень. Автором було проведено асоціативний аналіз частот спонтанних аберацій хромосом та мітотичної активності лімфоцитів у хворих на РЩЗ з поліморфізмом генів

репарації *XPB* Lys751Gln та *XRCC1* Arg399Gln. Важливим результатом є встановлення достовірного зв'язку між частотою аберацій хромосом та поліморфізмами генів *XPB* Lys751Gln та *XRCC1* Arg399Gln в групі хворих на РЩЗ із впливом іонізуючого випромінювання в анамнезі (евакуйовані та мешканці радіаційно забруднених територій України). Показано, що достовірно найменші значення мітотичного індексу виявлені у гомозиготних носіїв мінорних алелів *XPB* Gln751Gln та *XRCC1* Gln399Gln генів.

У розділі «Аналіз та узагальнення результатів дослідження» автор підводить підсумки своєї роботи, порівнює отримані результати з даними літератури і підходить до основних теоретичних узагальнень та практичних рекомендацій.

Результати, що отримані у кандидатській дисертаційній роботі Генік-Березовської С. О., є науково обґрунтованими та доказовими. Наукові положення дисертаційної роботи аргументовані та базуються на значному клінічному матеріалі, використанні адекватних поставленим завданням методах дослідження, а також сучасному статистичному аналізу отриманих результатів. Їх наукова новизна та практична значущість не викликають сумнівів. Автором розширено спектр наукових даних про поліморфні варіанти генів репарації ДНК *XRCC1* та *XPB* в контексті ризику розвитку радіаційно-асоційованого раку щитоподібної залози в осіб, які постраждали після Чорнобильської катастрофи. Сукупний аналіз молекулярно-генетичних та цитогенетичних показників хворих на рак щитоподібної залози, проведений дисертантом, дав змогу з'ясувати наявність збільшення частоти аберацій хромосом, рівень мітотичної активності у носіїв певних поліморфних алельних варіантів генів *XRCC1* та *XPB*. Встановлено, що для групи пацієнтів із радіаційно-асоційованим раком щитоподібної залози притаманні певні цитогенетичні особливості – специфічні маркери радіаційного впливу (дицентрики, ацентричні і центричні кільцеві хромосоми), які відмежовують їх від групи хворих зі спонтанним раком щитоподібної залози. Також встановлено, що у цієї ж групи пацієнтів (ліквідатори, евакуйовані та мешканці забруднених територій), частота

гомозиготних носіїв мінорного алеля генів *XRCC1* та *XPB* (серед всіх інших генотипів), була достовірно більшою, ніж у хворих на спонтанний РЩЗ. Заслуговує на позитивну оцінку власне викладення здобувачем наукової новизни та практичної значущості одержаних даних, які окреслено лаконічно і без повторень переліку результатів і висновків роботи.

Висновки дисертаційної роботи обґрунтовані, відповідають меті і завданням та впливають з результатів проведених досліджень. Чітке і однозначне їх формулювання віддзеркалює суть і новизну зробленого, а їх достовірність не викликає сумніву.

Бібліографія містить 208 першоджерел вітчизняних та іноземних авторів, які в цілому висвітлюють тему дисертації. Автореферат написаний у повній відповідності зі змістом дисертації, відповідає вимогам ДАК України. Про повноту висвітлення результатів роботи свідчить список публікацій автора, який включає 12 наукових праць - 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.

В дисертації є окремі недоліки:

1. Досить рідко, але виявляються окремі стилістичні або орфографічні помилки.
2. В анотації роботи доцільно не використовувати умовні скорочення, оскільки це ускладнює її сприйняття.
3. Іноді спостерігається термінологічна непослідовність – вживаються терміни «радіаційно-опромінені особи» та «радіаційно-експоновані особи».
4. До недоліків слід віднести переобтяженість таблицями підрозділу 3.3 «Визначення особливостей поліморфізму генів репарації ДНК *XRCC1* та *XPB*».

Наприкінці рецензії хочу поставити автору декілька запитань, на які, сподіваюсь, вона дасть відповідь під час дискусії:

1. Чи можна вважати певні цитогенетичні особливості, які Ви виявили у хворих із радіаційно-асоційованим раком щитоподібної залози, непрямим доказом порушення процесів репарації ДНК?
2. Чи можна вважати виявлені вами особливості поліморфізму генів репарації ДНК, а саме носійство поліморфних варіантів генів *XRCC1* та *XPB*, у осіб, які підвергались дії іонізуючої радіації, як специфічні маркери ризику розвитку або наявності радіаційно-асоційованого раку щитоподібної залози?
3. Якою є величина радіаційного ризику у розвитку раку щитоподібної залози - надлишковий відносний ризик у розрахунку на Грей (ERR/Gy) - у дітей та підлітків молодших 18 років на момент Чорнобильської аварії?

Висловлені зауваження, окремі стилістичні та малозначні друкарські помилки в тексті дисертації ніяким чином не впливають на вельми позитивну оцінку роботи.

ВИСНОВОК

Таким чином, дисертаційна робота Генік-Березовської С. О. на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 03.00.01 – радіобіологія «Значення поліморфізму генів репарації ДНК *XRCC1* та *XPB* у дестабілізації геному соматичних клітин у хворих на рак щитоподібної залози, які зазнали дії іонізуючої радіації внаслідок аварії на Чорнобильській АЕС» є самостійно виконаним, завершеним науковим дослідженням, в якому представлено вирішення актуальної наукової проблеми в радіобіології та генетиці. А саме – з'ясування особливостей поліморфізму генів репарації ДНК у осіб, які зазнали дію іонізуючої радіації, що розкриває один з механізмів виникнення радіаційно-асоційованого раку щитоподібної залози, а також дає можливість установити ризик захворіти на РЩЗ.

За актуальністю, науковою новизною, науково-практичною значущістю, вірогідністю висновків дисертаційна робота відповідає вимогам п.11 «Порядку

присудження наукових ступенів», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України № 567 від 24.07.2013 року (зі змінами, внесеними згідно з Постановами Кабінету Міністрів України № 656 від 19.08.2015 р. і № 1159 від 30.12 2015 р.) ДАК України до кандидатських дисертацій. Дисертація заслуговує на позитивну оцінку, а її автор – присудження наукового ступеня кандидата медичних наук.

Головний науковий співробітник лабораторії
радіаційної онкології ДУ «Інститут медичної
Сімонова-Пушкар Л.І.
радіології ім. С.П. Григор'єва НАМНУ»,
доктор медичних наук, професор,
лауреат Державної премії України

Підпис *Сімонова-Пушкар Л.І.*
ЗАВІРЕНО
Діловод ДУ «Імр ім. С.П. Григор'єва НАМНУ» місто Харків
"07" "08" 2018 р.
Л.І. Сімонова-Пушкар



Державна установа
"НАЦІОНАЛЬНИЙ НАУКОВИЙ ЦЕНТР РАДІАЦІЙНОЇ
МЕДИЦИНИ НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ
МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ"
ВХІДНИЙ № *01*
"28" "серпня" 2018 р.