

ВІДГУК

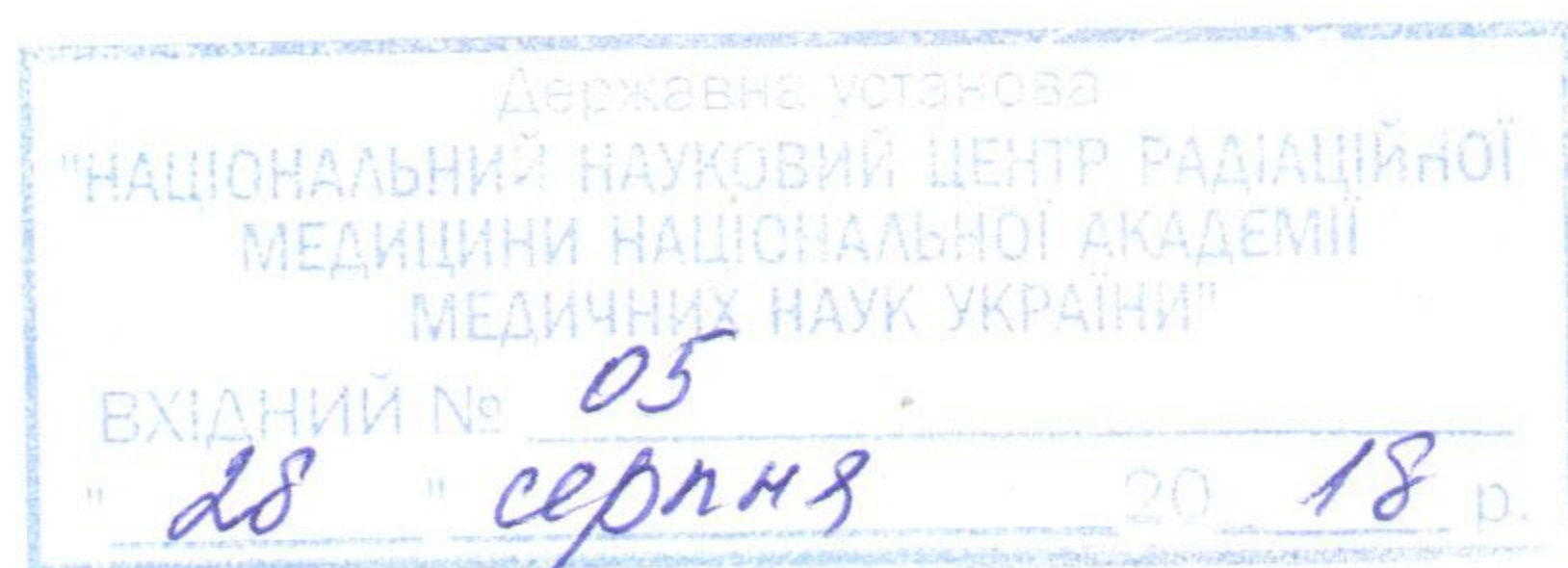
офіційного опонента на дисертаційну роботу ЦИБУЛІНА Олександра Сергійовича «Біологічні ризики низькоінтенсивного мікрохвильового випромінювання та метаболічні шляхи їх реалізації на моделі ембріогенезу», яка представлена на здобуття наукового ступеня доктора біологічних наук за спеціальністю 03.00.01 – радіобіологія.

Актуальність теми дисертації.

Електромагнітне випромінювання радіодіапазону є невід'ємним фактором зовнішнього середовища, яке оточує людину у сучасному світі. Збільшення ризиків можливих негативних наслідків технології бездротового зв'язку для здоров'я людини пов'язане саме з неймовірно швидкими темпами впровадження її у щоденне життя людини. Питання безпечності радіовипромінювання стільникових телефонів залишається актуальним для пересічного користувача мобільного зв'язку, а також викликає певне занепокоєння у профільних фахівців, зокрема онкологів. Епідеміологічні дані останніх років, засвідчують зростання ризиків розвитку деяких видів пухлин при тривалому користуванні стільниковим телефоном.

При розробці міжнародних стандартів біобезпеки радіовипромінювання передбачалося, що дія випромінювання на людину буде становити не більше 30 хв на добу. Крім того, обмеження дози електромагнітного випромінювання базуються виключно на концепції теплової дії неіонізуючого випромінювання та не враховують нетеплові ефекти радіохвиль.

Відкритим також залишається питання щодо механізмів фізико-хімічної взаємодії мікрохвильовго випромінювання нетеплових інтенсивностей з біологічними об'єктами. Тому тема дисертаційної роботи Цибуліна О.С. яка присвячена дослідженню біологічних ефектів мікрохвильового випромінювання є актуальною.



Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Дисертаційна робота тісно пов'язана з дослідженнями, що виконувалися автором у межах участі у науково-дослідній роботі Інституту експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є.Кавецького (ІЕПОР) «Вивчення молекулярних механізмів рецепції та мутагенної дії низькоінтенсивного електромагнітного випромінювання надвисокочастотного діапазону», № державної реєстрації 0112U004719 та «Вивчення метаболічних ефектів низькоінтенсивного мікрохвильового випромінювання та оцінка потенційних ризиків його канцерогенності», № державної реєстрації 0110U006645.

Достовірність та ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків та рекомендацій, сформульованих у дисертації.

Достовірність та обґрунтованість викладених у дисертації наукових положень забезпечена коректним плануванням експериментів та використанням достатнього спектру методів дослідження, адекватних конкретно сформульованій меті та задачам дослідження, а також використанням сучасних методів статистичного аналізу отриманих даних.

Висновки відповідають меті та задачам дослідження, достатньо обґрунтовані, правомірні, оскільки випливають із змісту дисертації, базуються на аналізі та узагальненні отриманих власних даних.

Наукова новизна та значимість одержаних результатів.

Наукова новизна дисертаційної роботи Цибуліна О.С. полягає у тому, що вона являє собою багатопланове експериментальне дослідження біологічних ефектів мікрохвильового випромінювання стандарту GSM 900 МГц із залученням моделі розвитку перепелиних ембріонів (*Coturnix coturnix japonica*).

Зокрема, автором доведено, що мікрохвильове випромінювання стандарту GSM 900 МГц для мобільного сотового зв'язку другого покоління, проявляє

регулюючий ефект на ранній ембріональний розвиток перепелиного ембріону. При цьому напрям нелінійного радіобіологічного ефекту залежить більшою мірою від тривалості опромінення, ніж від інтенсивності випромінювання мікрохвильового випромінювання.

Як показано у проведених автором роботи дослідження одним з найперших та найбільш виражених біологічних ефектів радіовипромінювання виявляється стійке порушення перебігу вільнорадикальних процесів із порушенням про/антиоксидантної рівноваги. Виявлено також захисний ефект червоного світла світлодіодів від оксидативної дії надвисокочастотного електромагнітного випромінювання.

Також автором дисертаційної роботи встановлено різноспрямований дозозалежний ефект опромінення перепелиних ембріонів *in ovo* мікрохвильовим випромінюванням на рівень одно- та двониткових розривів ДНК ембріональних клітин.

Отримані експериментальні результати дозволяють розширити сучасні уявлення про радіобіологічну дію радіохвиль.

Оцінка наукової та літературної якості, складу матеріалу і стилю написання дисертації та автореферату.

Дисертаційну роботу оформлено згідно усіх існуючих вимог. Вона складається зі вступу, огляду літератури, розділу «Матеріал і методи дослідження», 8-и підрозділів, у яких висвітлені результати власних досліджень, розділу присвяченому аналізу, узагальненню та обговоренню отриманих даних, висновків та списку використаних джерел. Дисертація викладена на 270 сторінках друкованого тексту, проілюстрована 34 рисунками та 59 таблицями. Список використаних джерел налічує 715 посилань, у тому числі 629 зарубіжних авторів.

Вступ повною мірою окреслює сучасний стан проблеми дослідження впливу мікрохвильового випромінювання радіодіапазону на біологічні об'єкти, а також уявлення щодо механізмів біологічної дії радіохвиль. Переконливо обґрунтовано актуальність дослідження тематики та висвітлено новизну проведеної наукової роботи.

Мета роботи повністю відповідає темі дисертації, а сформовані завдання відображають спектр експериментальної роботи.

В огляді літератури представлено інформаційний аналіз стосовно проблем: базових принципів та стандартів біобезпеки систем бездротового зв'язку, епідеміологічні дослідження з оцінки ризиків мікрохвильового випромінювання для здоров'я людей, експериментальних модельних дослідження щодо біологічних ефектів низькоінтенсивного мікрохвильового випромінювання та первинних механізмів взаємодії мікрохвильового випромінювання з біологічними структурами.

Зауваження, питання та пропозиції.

1. Не наведена інформація класифікації електромагнітного випромінювання згідно ДСТУ 3264-95.

2. Лише фрагментарно відображено нетепловий спіновий біологічний механізм дії неіонізуючого електромагнітного випромінювання.

3. Відсутня інформація про порівнянні радіобіологічні ефекти локального та тотального впливу на організм людини радіохвиль при помірній гіпертермії.

У розділі «Матеріал і методи дослідження» дисертант викладає опис умов постановки експериментальних досліджень та використаних методів. Спектр використаних методів є повним, сучасним, референтним та адекватним до поставлених завдань.

Зауваження, питання та пропозиції.

1. Які метрологічні еталони та стандарти використовувалися при виконанні дисертаційної роботи?

2. Прошу навести рівні зовнішнього електромагнітного фону в зоні електромагнітного екранування де проводилися дослідження.

Викладення результатів власних експериментальних досліджень починається з третього розділу дисертаційної роботи. **Першим підрозділом** цієї частини роботи є аналіз анонімного анкетування, проведеного серед студентів київського регіону на предмет інтенсивності використання ними стільникового зв'язку та суб'єктивних відчуттів при цьому. Автором встановлено, що у ряді випадків інтенсивність мікрохвильового випромінювання мобільних телефонів національних користувачів не відповідає національним нормам електромагнітної безпеки. За результатами анонімного анкетування студентської молоді виявлено, що рівень щоденного користування мобільним телефоном значно перевищує міжнародні рекомендаційні норми. При цьому суб'єктивні відчуття фізичного дискомфорту або болю (у голові чи вусі) під час тривалих розмов з мобільного телефону виникають у 20 – 64 % студентської молоді і корелюють з інтенсивністю щоденного користування мобільним телефоном.

Зауваження, питання та пропозиції:

1. Не наведена інформація стосовно розподілу досліджених волонтерів за наявністю супутньої патології у основній та дослідженій та контрольній групі.

2. Більшість проведених досліджень з застарілими марками мобільних телефонів Nokia, Sony Erricsson та Samsung, які на відміну від сучасних смартфонів не мали достатнього розміру діагоналі екранів до 8 дюймів (20,32см) та вище. Це принципово тому, що для сучасних мобільних телефонах припускають наявність синергетичного впливу мікрохвильового та світлового діапазонів випромінювання.

3. Не наведена інформація, чи вимірялися дві компоненти SAR - магнітна чи електрична.

4. Наведені результати опитування серед досліджених волонтерів статистично обмежені і проведені не за прийнятими у біомедичній практиці оцінками (шкалами/індексами).

5. Автор некоректно дотримує в опису роботи префікс СІ мк, часто змінюючи на μ . Останній більш використовується у міжнародних текстах.

В другому підрозділі наведені дані щодо впливу низькоінтенсивного електромагнітного випромінювання (модульованого та немодульованого) на ранній ембріональний розвиток перепела японського. Оцінка такого впливу проводилась шляхом підрахунку диференційованих пар сомітів, що сформувались на 38-у год інкубації. Автором встановлено, що незалежно від обраної інтенсивності (0,21 або 13,87 мкВт/см²) випромінювання стандарту GSM 900 МГц при часі опромінення 38 год проявляє стимулюючу дію на сомітогенез. Натомість, додаткове 5-добове опромінення перепелиних ембріонів *in ovo* до закладки на інкубацію мікрохвильовим випромінюванням стандарту GSM 900 МГц призводить до пригнічення розвитку перепелиних ембріонів, про що свідчить зменшення кількості диференційованих пар сомітів, що сформувалися на 38-у год інкубації.

Зауваження, питання та пропозиції:

1. Потребують обґрунтування обрані дози та режими опромінення. Наприклад, інтенсивність модульованого випромінювання, використана у дослідженні складає 0,21 та 13,87 мкВт/см², а немодульованого – 7,72 мкВт/см². Мабуть, для порівняльної оцінки необхідно було б використовувати аналогічні інтенсивності випромінювання.

2. Якщо ефекти впливу мікрохвильового випромінювання проявляли стохастичний характер дії на ранній ембріональний розвиток перепелиних ембріонів. Тому виникає питання, чи була залежність досліджених ефектів від умов різної активності геліо- та геофізичних факторів. Наприклад кореляційний зв'язок з швидкістю сонячного вітру, числом Вольфа або сонячним потоком на час проведення експерименту.

Третій підрозділ присвячений встановленню дозозалежного мутагенного ефекту мікрохвильового випромінювання стандарту GSM 900 МГц методом ДНК-комет. Опромінення перепелиних ембріонів мікрохвильовим випромінюванням

протягом перших 38 год інкубації середньою інтенсивністю $0,21 \text{ мкВт/см}^2$ приводило до статистично вірогідного ($p < 0,001$) зниження одно- та двониткових розривів ДНК у клітинах 38-год перепелиних ембріонів. Натомість, опромінення перепелиних ембріонів *in ovo* протягом 5 діб до початку та протягом перших 38 год інкубації, всього впродовж 158 год мікрохвильовим випромінюванням стандарту GSM 900 МГц, призводило до вірогідного ($p < 0,001$) зростання одно- та двониткових розривів ДНК у клітинах 38-годинних ембріонів.

Зауваження, питання та пропозиції:

1. В наведеній обробці результатів не має чіткого уявлення стосовно формалізованої апроксимуючої функції тобто залежності доза-ефект.
2. Чим пояснюється зниження одно- та двониткових розривів ДНК у I дослідній групі порівняно з контролем?
3. В Табл.3.4 на стор.118 не наведена інформація про рівні статистичної достовірності.

У **четвертому підрозділі** автор визначив вплив різних режимів опромінення мікрохвильовим випромінюванням на ембріональну смертність, виведення молодняку, динаміку маси перепелів та кінцеві показники еритроцитопоезу птиці. Показано, що регуляторна дія мікрохвильового випромінювання, яка проявлялась на ранніх етапах ембріогенезу, що було виявлено за інтенсивністю сомітогенезу та методом «ДНК-комет» впливає й на наступні етапи ембріогенезу перепела, на що вказує збільшення або зменшення ембріональної смертності та зміна маси ембріонів та добового молодняку внаслідок опромінення.

Зауваження, питання та пропозиції:

1. Наведена інформація впливу різних режимів опромінення мікрохвильовим випромінюванням на ембріональну смертність у формі таблиць, візуальна важко сприймається, крім того у ряді таблиць не наведена інформація про рівні статистичної достовірності.

2. Як ви вважаєте, чи не пов'язане зниження ембріональної смертності перепелиних ембріонів за інтенсивності мікрохвильового випромінювання

стандарту GSM 900 МГц $0,21 \text{ мкВт/см}^2$, саме з тепловою дією мікрохвиль, адже відомо, що ембріон птиці досить чутливий до зміни температури?

П'ятий підрозділ присвячений дослідженню впливу мікрохвильового випромінювання на стан антиоксидантної системи у тканинах перепелиних ембріонів та добового молодняку. Автором виявлено виражені ознаки оксидативного стресу у тканинах перепелиних ембріонів за дії надмалих інтенсивностей мікрохвильового випромінювання стандарту GSM 900 МГц. Зміни носили системний характер і включали стійке зростання рівнів продукції супероксидного радикалу, оксиду азоту, інтенсивності пероксидного окиснення ліпідів та рівня окисного ушкодження ДНК за пригнічення активності ключових ензимів антиоксидантного захисту. Методом індукованої хемілюмінесценції було підтверджено виражений прооксидантний ефект мікрохвильового випромінювання стандарту GSM і встановлено значимість модуляції випромінювання для прояву біологічного ефекту.

Зауваження, питання та пропозиції:

1. В ряді таблиць наведені значення цифр після нуля тризначними незначущим цифрами, які треба було округлити до значущих.

2. Чи враховувався різниці розміру /ваги органів у ембріонів при їх опромінюванні.

3. У мене не склалося остаточного розуміння з наведених даних, як антиоксидантна система змінювалася в системі мозок-печінка-серце.

4. Вміст церулоплазміну краще було б виражати у г/л, а не у мг%.

У шостому підрозділі автор визначив рівень парамагнітних центрів у тканинах добових перепелів за мікрохвильового випромінювання. Показано, що мікрохвильове випромінювання стандарту GSM 900 МГц інтенсивністю $0,21 \pm 0,014 \text{ мкВт/см}^2$ протягом 5 діб до та починаючи від закладки на інкубацію (всього 456 годин) пригнічує функціонування енергетичної системи молодняку, отриманого з опромінених яєць, що виявляється при оцінці показників молекулярних переносників електронів у мітохондріях тканин печінки, серця та

головного мозку. Зокрема, методом ЕПР в умовах низькотемпературної стабілізації зразків ($T=77\text{ K}$) встановлено зниження рівня вільних радикалів семіхінонного типу та концентрації залізо-сірчаних кластерів у досліджуваних тканинах добового молодняку дослідної групи порівняно з відповідним контролем.

Зауваження, питання та пропозиції:

1. На рис.3.27- 3.29 не показані величини магнітного поля та інтенсивність ЕПР сигналу.

2. В підписі до табл.3.49 не вказано, що саме і у яких одиницях вимірювалися дослідженні значення. Рецензент припускає, що це є відносні значення інтенсивності ЕПР сигналу ?

3. Відсутня інформація про перерозподіл вільних радикалів під впливом мікрохвильового випромінювання у досліджених органах.

4. Для об'єктивної оцінки біологічної дії радіохвиль необхідно було дослідити рівень парамагнітних центрів у тканинах перепелиних ембріонів протягом інкубації, а не тільки у тканинах добових перепелів.

Сьомий підрозділ присвячений дослідженню поєднаної дії мікрохвильового та оптичного ($\lambda_{\text{max}}=630\text{ нм}$) випромінювань на розвиток перепелиних ембріонів. Продемонстрований виражений нормалізуючий вплив червоного світла LED на ранній розвиток ембріонів птиці та стан прооксидантно-антиоксидантної рівноваги в ембріональних клітинах на фоні мікрохвильового опромінення. Даний ефект дозволяє розглядати світло LED як потенційний засіб ефективного зменшення ризиків від надлишкового опромінення живих систем мікрохвильового випромінюванням, зокрема, від сучасних систем бездротового зв'язку.

Зауваження, питання та пропозиції:

1. Не наведена інформація про зміни температури при опроміненні червоним світлом ембріонів.

2. На чому ґрунтується вибір саме довжини хвилі оптичного випромінювання червоного світла, $\lambda_{\text{max}}=630\text{ нм}$?

У восьмому підрозділі автор описує спосіб індивідуального захисту людини від мікрохвильового випромінювання. З метою зменшення інтенсивності мікрохвильового випромінювання від мобільного телефону, яку отримують біологічні тканини користувача, пропонується розміщувати металевий екран між мобільним телефоном та тілом користувача, що являє собою сітку з неіржавіючої сталі (вічко розміром 0,04 мм, діаметр волокна 0,03 мм) або інший екрануючий чи поглинаючий випромінювання матеріал.

Зауваження, питання та пропозиції:

1. В чому різниця запропонованою автором методу електромагнітного захисту від тих, що використовують у сучасних смартфонах.

2. Дизайн на рис. 3.31 та 3.32 наведених графіків, які описують інтенсивність мікрохвильового випромінювання мобільного телефону Nokia 3120 під час розмови з екраном не інформативен.

3. Номерація розділу 3.7 повторюється двічі на стор. 183 та 198.

В останньому, четвертому розділі дисертаційної роботи, проведено остаточний аналіз та узагальнення отриманих результатів. Обговорюючи власні дані, дисертант зіставляє їх з відомостями літератури, а також висловлює власну думку з приводу певних питань. Розділ добре викладений.

Зауваження, питання та пропозиції:

1. В розділі не наведено формалізованого узагальнення результатів у математичному вигляді або у формі візуально викладеної наукової гіпотези. Це обмежує чіткого розуміння наведеної дискусії отриманих експериментальних даних.

Висновки відображають наведені результати роботи.

Зауваження, питання та пропозиції:

1. Не наведено які саме дозозалежні ефекти при опроміненні були зареєстровані, а саме лінійні чи нелінійні?

У авторефераті представлені основні положення дисертації, які повністю відповідають змісту та суті роботи.

Полемічне питання до дисертанта. Чи вважає він імовірним наявність синергетичного впливу електромагнітного мікрохвильового та світлового діапазонів на фізіологічний стан особи за участю білка кріптохрому при користуванні сучасним смартфоном?

Наведені зауваження не носять принципового характеру і не зменшують наукову цінність роботи.

Виходячи з актуальності, методичного рівня, наукової новизни, теоретичного і практичного значення, обсягу проведених досліджень, логічності та обґрунтованості висновків дисертаційна робота Цибуліна Олександра Сергійовича «Біологічні ризики низькоінтенсивного мікрохвильового випромінювання та метаболічні шляхи їх реалізації на моделі ембріогенезу» відповідає вимогам постанови Кабінету Міністрів України від 24.07.2013 р. № 567 «Про затвердження Порядку присудження наукових ступенів і присвоєння вченого звання старшого наукового співробітника», які пред'являються до докторських дисертацій, а її автор заслуговує присудження наукового ступеня доктора біологічних наук зі спеціальності 03.00.01 – радіобіологія.

Завідувач науково-дослідної
лабораторії медичної фізики та
біоінженерії Національного
інституту раку МОЗ України
доктор біологічних наук, професор

В.Е. Орел

В.Е. Орел

