

## ВІДГУК

офіційного опонента на дисертацію ПИЛИПЧУК Олени Петрівни  
«Особливості впливу комутагенів на радіочутливість хромосом периферичної  
крові людини», представлену на здобуття наукового ступеня кандидата  
біологічних наук за спеціальності 03.00.01 – радіобіологія.

**Актуальність теми.** Проблема радіочутливості людини посідає основне місце в радіобіології, оскільки з'ясування механізмів її формування, модифікації, регуляції надає можливість прогнозувати та керувати відповідями на променеві реакції організму. Поглиблене вивчення даної проблеми пов'язано з Чорнобильською катастрофою, внаслідок якої хронічне опромінення низькими дозами малої потужності – постійний діючий екологічний фактор на окремих радіаційно-забруднених територіях, що може призводити до дестабілізації геному людини. Підвищений рівень радіаційно-індукованих структурних пошкоджень в клітинах людини, можливо, слугує передклінічним показником радіогенного раку. Чинне місце у вирішенні цієї проблеми займає вивчення закономірностей дії комутагенів, які можуть підсилювати канцерогенну дію опромінення. На сьогодні практично відсутні дослідження, які передбачали б визначення впливу комутагенів на радіочутливість соматичних клітин людини, тому вважаю обрану тему дисертаційної роботи Пилипчук О.П. актуальною та перспективною, яка сприяє вирішенню ряду як фундаментальних, так і практичних питань.

**Зв'язок роботи з науковими та галузевими програмами.** Дисертаційна робота виконана в Інституті експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є.Кавецького НАН України в рамках планових НДР «Дослідження комбінованої дії оксидів азоту та малих доз іонізуючої радіації на перебіг вільнорадикальних процесів, розвиток генетичної нестабільності та підвищення ризику онкологічних захворювань» (№ держреєстрації 0109U007155, 2010–2012 рр.); «Дослідження ролі NO-опосередкованих реакцій в реалізації дії екзогенного оксиду азоту та іонізуючого випромінювання при рості та

метастазуванні пухлин» (№ держреєстрації 0112U004716, 2013–2015 рр.).

**Новизна та практичне значення одержаних результатів.** Наукова новизна дисертації полягає у тому, що в ній розширено уявлення про формування явища комутагенезу на хромосомному рівні опромінених клітин людини. Новизна дисертаційної роботи полягає в тому, що автор вперше на підставі широкого спектру досліджень визначила закономірності формування комутагенних ефектів на хромосомному рівні в лімфоцитах крові умовно здорових осіб за дії блокатору кальцієвих каналів верапамілу та антиоксиданту аскорбінової кислоти в залежності від променевого навантаження, концентрації препаратів та ступеню радіочутливості досліджених клітин. Завдяки залученням генетичних, молекулярних та імуноцитохімічних методів досліджень показано, що процеси хромосомної та мікросателітної нестабільності, проліферація клітин, а також апоптоз відіграють важливу роль у формуванні комутагенних ефектів в опромінених клітинах людини.

Практичне значення роботи полягає в тому, що отримані експериментальні дані дозволили визначити роль комутагенезу у підвищенні радіочутливості генетичного апарату соматичних клітин людини при опроміненні в широкому діапазоні доз. Дисертантом визначено особливості формування комутагенних ефектів в немалігнізованих клітинах онкологічних хворих, що відкриває перспективи для подальшого проведення цитогенетичних досліджень в радіаційній онкології з метою зниження частоти і тяжкості променевих ускладнень в здорових тканинах, що зазнали опромінення, а також сприятиме запобіганню розвитку вторинних пухлин радіаційного генезу. Основуючись на одержаних результатах дисертаційної роботи розроблено та запропоновано цитогенетичний спосіб виявлення комутагенних властивостей хімічних чинників в умовах впливу малих доз іонізуючих випромінювань.

**Оцінка наукової якості, складу матеріалу і стилю написання дисертації та автореферату.** Дисертація оформлена із дотриманням існуючих правил, побудована за традиційним планом з використанням науково-фахової термінології, ілюстрована 30 рисунками і 15 таблицями. Вона

складається із вступу, огляду наукової літератури, опису матеріалів і методів досліджень, 5 розділів власних досліджень, узагальнення результатів, висновки, практичні рекомендації. Список використаних джерел літератури включає 215 найменувань (із них 130 англомовних). Все це дозволяє сприймати дисертацію як закінчене наукове дослідження.

У «Вступі» наведено відомості стосовно актуальності дослідження, зв'язку роботи з науковими програмами, планами і темами, мети і завдань дослідження, наукової новизни в контексті одержаних результатів, їх практичного значення, особистого внеску автора дослідження по темі дисертації, апробації результатів дослідження, публікації по темі дослідження, структури та обсягу дисертаційної роботи. Все це зроблено згідно існуючих вимог і рекомендацій. Все ж таки, автор проявила мабуть, певну скромність стосовно визначення наукового значення даної дисертаційної роботи, а саме теоретичного значення. Справа в тому, що в роботі проведено ряд досліджень, які мають не тільки практичну цінність, але і фундаментальне значення. Насамперед, це встановлення закономірностей формування комутагенних ефектів в опромінених клітинах умовно здорових осіб та онкологічних хворих з використанням показників тест-системи культури лімфоцитів периферичної крові.

В розділі «Огляд літератури» розглянуто і представлено інформацію стосовно формування явища комутагенезу за дії хімічних чинників. Автор підкреслює, що на сьогодні в науковій літературі відсутні систематизовані дані стосовно формування комутагенезу в опромінених клітинах людини, що в свою чергу ще раз свідчить про актуальність даної роботи. Дисертант детально розглядає основні механізми впливу малих доз іонізуючого випромінювання на клітинні компоненти, представлені сучасні дані щодо участі хромосомної та мікросателітної нестабільності у розвитку радіаційно-індукованої онкопатології, розглянуто системи захисту геному людини від шкідливого впливу іонізуючої радіації.

Аналіз відомостей, наведених в розділі «Огляд літератури» свідчить

про високу наукову компетентність автора дисертаційної роботи, розуміння проблеми дослідження. Безумовним позитивним моментом цього розділу є критичний аналіз. Саме це дозволило авторіві роботи визначити невирішені питання, які стали основою створення схеми досліджень та їх проведення.

Надзвичайно добре враження справляє розділ «Матеріали і методи дослідження». Чітко, з описом основних положень, викладена вся сукупність використаних методів і методичних підходів, деякі з них мають уточнення стосовно модифікацій, які запропоновані автором роботи. Використанні цитогенетичні, молекулярні та імуноцитохімічні методи дослідження. З одного боку це сучасні методи, а з іншого – добре апробовані. Це, а також обрана схема досліджень, дозволили автору роботи досягнути мети досліджень і вирішити поставлені задачі.

Безумовно, найоригінальнішою є «Експериментальна частина» дисертаційної роботи Пилипчук О.П., яка становить 5 взаємопов'язаних розділів (розділи 3-7).

У першому з них викладено результати цитогенетичного аналізу радіаційно-індукованих хромосомних перебудов при опроміненні культури лімфоцитів периферичної крові умовно здорових осіб в широкому діапазоні доз (0,3; 0,5; 1,0 та 2,0 Гр) в залежності від стадії радіочутливості клітин. Дисертантом побудовані власні калібрувальні криві, яким характерна лінійна залежність.

Інший розділ цієї частини роботи присвячено дослідженню формування комутагенних ефектів медичних препаратів верапамілу та аскорбінової кислоти на хромосомному рівні опромінених *in vitro* клітинах крові здорових осіб. Представлено залежності «доза – ефект», «концентрація – ефект». Визначено підвищення радіочутливості хромосом в умовах комутагенної модифікації (верапамілом та аскорбінової кислотою) променевих ефектів. Автор показала, що найбільше на радіочутливість впливають вискі концентрації комутагенів за умов опромінення в малій дозі 0,3 Гр.

Наступний розділ присвячено з'ясуванню особливостей формування комутагенних ефектів верапамілу та аскорбінової кислоти в опромінених *in vitro* в малих дозах клітинах первинних онкологічних хворих. Автором показано, що верапаміл, будучи блокатором кальцієвих каналів, здатний впливати на перебіг процесів апоптозу; аскорбінова кислота обумовлює зміни у структурній організації ДНК опромінених клітин онкологічних хворих, тим самим підвищує мікросателітну нестабільність ДНК.

У ще одному розділі проаналізована мітотична активність опромінених лімфоцитів крові як здорових осіб, так і онкологічних хворих. Показано посилення проліферації опромінених клітин за умов дії комутагенів. Автор вважає, що за даних умов комутагени сприяють реалізації первинних радіаційно-індукованих пошкоджень у хромосомні аберації.

У останньому розділі цієї частини дисертації досліджено комутагенні ефекти верапамілу та аскорбінової кислоти за умов дії хімічного мутагену – оксиду азоту. В результаті проведеного дослідження, дисертант показала, що за умов дії хімічного фактора комутагенні ефекти досліджених препаратів відрізняються від таких при опроміненні. Таким чином, потенційні комутагени верапаміл та аскорбінова кислота більшим чином підвищують пошкоджуючу дію іонізуючої радіації, ніж оксиду азоту.

Заключний розділ дисертаційної роботи Пилипчук О.П.присвячений узагальненню результатів дослідження. Сформульовано твердження, що в основі явища комутагенезу, що розвивається в опромінених клітинах людини, лежать процеси формування хромосомної та мікросателітної нестабільності, апоптоз та стимуляція проліферації клітин.

Текст дисертаційної роботи викладений змістовно, послідовно та логічно.

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

**Достовірність та ступінь обґрунтування наукових положень, висновків сформульованих у дисертації.** В дисертаційній роботі адекватно

сформульовані мета та задачі досліджень. Достовірність та обґрунтованість наукових положень, викладених у дисертації, забезпечена достатньою кількістю експериментальних досліджень, їх коректним плануванням, використанням широкого спектру методичних підходів, а також статистичним аналізом отриманих даних.

Висновки повністю узгоджуються з метою та задачами дослідження, добре обґрунтовані, правомірні, оскільки базуються на аналізі та узагальненні отриманих власних даних і є логічним завершенням роботи.

**Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях і авторефераті.** В опублікованих за результатами дисертації 31-й друкованій праці повністю викладено матеріал усіх головних розділів дисертації. З цієї кількості у виданнях, які відповідають вимогам ДАК МОН України, опубліковано 6 статей (з 14), 16 тез в матеріалах наукових форумів та 1 інформаційний лист.

**Відповідність дисертації встановленим вимогам.** Дисертаційна робота Пилипчук О.П. «Особливості впливу комутагенів на радіочутливість хромосом периферичної крові людини», представленої на здобуття наукового ступеня кандидата біологічних наук за спеціальності 03.00.01 – радіобіологія є завершеною самостійною науково-дослідною роботою і відповідає профілю спеціалізованої вченої ради Д.26.562.01. Робота містить теоретичне узагальнення та нове рішення актуальної проблеми радіобіології щодо формування комутагенних ефектів на хромосомному рівні лімфоцитів периферичної крові людини за дії іонізуючої радіації в дозах 0,3-2,0 Гр, в тому числі і за злоякісних новоутворень.

**Зауваження та побажання.** Позитивно оцінюючи в цілому дисертаційну роботу Пилипчук О.П., вважаю необхідним зробити декілька зауважень, з приводу яких хотілось би почути думку автора:

1. На Вашу думку який із досліджуваних у вашій роботі факторів більше впливає на радіочутливість?
2. За рахунок чого при опроміненні культури лімфоцитів крові

умовно здорових осіб та онкологічних хворих в однаковій дозі 0,3 Гр Ви спостерігали різні ефекти комутагену аскорбінової кислоти?

3. Яким чином можна використати Ваші дослідження в практиці променевої терапії?

Вказані зауваження не носять принциповий характер і не впливають на суть роботи.

**Узагальнюючий висновок.** Вважаю, що за актуальністю, науковою новизною, обсягом проведених досліджень, практичної і теоретичною значимістю, методичним рівнем, логічністю та обґрунтованістю висновків дисертаційна робота Пилипчук Олени Петрівни «Особливості впливу комутагенів на радіочутливість хромосом периферичної крові людини» відповідає вимогам п.11 та п.13 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 кандидатських дисертацій, а її автор заслуговує на присудження наукового ступеня кандидата біологічних наук зі спеціальності 03.00.01 – радіобіологія.

Доктор біологічних наук, професор,  
провідний науковий співробітник  
Української лабораторії якості і безпеки  
продукції АПК Національного  
університету біоресурсів і  
природокористування України



В.М. Войціцький

Дізнався зосереджено  
П.В. одобривши кандидатуру  
Вікторія Корнів




В. Щеголев