

на дисертаційну роботу **СОВИ Олени Анатоліївни «Кінетика ^{131}I в організмі лабораторних щурів, дозоутворення та біологічні ефекти опромінення за перорального надходження»**, подану на здобуття наукового ступеня кандидата біологічних наук за спеціальністю 03.00.01 - радіобіологія

Актуальність роботи. Здавна проблема радіойоду посідає особливе місце у дозиметрії, радіобіології та радіаційній гігієні. У першу чергу це пов'язано із унікальною властивістю цього хімічного елемента – надзвичайною тропністю до щитоподібної залози (ЩЗ), невеликого за масою органу, накопичення у якому навіть порівняно помірних кількостей (активності) радіонукліда призводить до надзвичайно високих доз опромінення. Крім того, від 1957 року – важкої радіаційної аварії у Віндскейлі (Великобританія) - стало очевидним, що у випадку аварії ядерного реактора основним дозоутворюючим радіонуклідом на ранньому етапі аварії стає йод, зокрема радіонуклід ^{131}I , що постійно утворюється у величезних кількостях у ході кампанії реактора під час ланцюгової реакції ділення ядер урану, який є надзвичайно рухливим й біологічно доступним та має період напіврозпаду, достатній для того, щоб цей радіонуклід пройшов за усім ланцюжком «викид-випадіння-трава-корова-молоко-організм людини» та знаходився в організмі людини достатній для формування помітних доз час. Визначна роль ^{131}I була підтверджена також у інших реакторних аваріях – Тримайл Айленд (1979), Чорнобиль (1986) та Фукусіма (2011).

Відтак, пік інтересу до цього радіонукліду, вивчення його радіаційних та біологічних властивостей прийшовся на 1960-ті роки та увінчався фундаментальними працями, які містили багатий матеріал, зокрема, стосовно біокінетики, камерних моделей, дозових закономірностей тощо. Здавалось би це наукове питання є вичерпаним та стан проблеми не залишає простору для оригінальних досліджень. Водночас, розвиток радіобіології та фокус уваги на більш тонких ефектах опромінення, ніж рак чи радіаційний некроз (наприклад молекулярні механізми біологічної дії іонізуючої радіації, «ефект свідка» тощо), виявив потребу у більш детальному вивченні механізмів та закономірностей формування доз при змішаному гамма/бета внутрішньому опроміненні, яке, зокрема, є притаманним опроміненню ізотопами йоду. У випадку опромінення щитоподібної залози за рахунок ^{131}I невизначеності додає непересічна роль цього органа ендокринної системи та її вплив на функціонування усього організму, а відтак – на виникнення інших ефектів опромінення, начебто безпосередньо не пов'язаних з локалізованим опроміненням ЩЗ. З огляду на сказане, виявилось, що у масиві знань про механізми впливу ^{131}I на ЩЗ усе ще існують білі

плями, а відтак – наявний простір для оригінальних наукових досліджень. Роботу О.Сови присвячено саме експериментальному вивченню особливостей біокінетики ^{131}I у організмі щурів, дослідженню дозиметричних аспектів впливу цього радіонукліда на організм тварини у більш широкому сенсі, вивченню дозових залежностей ефекту утримання та виведення ^{131}I з організму. Актуальність та новизна роботи полягає саме у дослідженні та кількісному описі тонких механізмів біокінетики радіойоду в організмі лабораторних тварин (щурів), даючи, у свою чергу, новий погляд на поведінку ^{131}I у організмі людини. Робота в цілому та у окремих її аспектах, безумовно, є радіобіологічною за суттю та конкретикою отриманих результатів.

Дисертаційна робота виконувалась у рамках планових науково-дослідних робіт Інституту ядерних досліджень НАН України.

Робота викладена на 161 сторінці та побудована за класичною схемою: складається зі вступу, аналітичного огляду літератури, розділів опису матеріалів та методів досліджень, двох розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення одержаних результатів, висновків. Робота ілюстрована 44 рисунками, містить 40 таблиць, не містить додатків. Список використаних джерел нараховує 138 найменувань, із яких 50 – латиницею. Слід відзначити дуже ретельне ставлення автора до оформлення рукопису, яке мало наслідком практично повну відсутність друкарських помилок, невідповідностей чи інших вад, часто притаманних об'ємним друкованим роботам.

У вступі обґрунтовується актуальність теми дослідження, чітко сформульована мета та 6 завдань для її досягнення, наукова новизна і практична значущість отриманих результатів, відомості про особистий внесок здобувача, апробацію та публікацію результатів виконаної дисертаційної роботи. В цілому вступ дає повне та адекватне уявлення про суть і зміст дисертаційної роботи.

Розділ 1 (огляд літератури) містить докладний опис масиву відомостей про різні аспекти взаємодії радіойоду з організмом ссавців – біокінетику, формування доз, ефекти опромінення (з особливою увагою до гематологічних та цитогенетичних). Сильною стороною є те, що автор сумлінно вивчає та враховує у своїй роботі увесь без винятку багатий досвід попередників, демонструє готовність продовжувати дослідження на новому, сучасному методичному рівні. Цей розділ дисертації викладений логічно та повно, що свідчить про глибоке знання автором проблематики та досягнутого рівня наукових знань у цій галузі. Зауваження до цього розділу стосуються хіба що способу подачі літературних даних (серед яких є такі, які було надруковано до остаточного переходу на одиниці СИ) – при наведенні «історичних» даних у позасистемних одиницях (рентген, кюрі) слід дублювати

відповідні значення, величинами, визначеними у сучасних одиницях. Також «хорошим тоном» є використання для позначення одиниць вимірювання часткових префіксів, кратних третьому ступеню (тобто мілі- або мікро- замість санти-). Окремі міркування стилістичного характеру були повідомлені автору особисто.

Розділ 2 (матеріали і методи дослідження) складається з п'яти підрозділів, які достатньою мірою відображають усі задіяні у роботі методичні підходи та практичні аспекти дослідження. Окрім опису (подекуди надто лапідарного) методів дослідження, у цьому розділі автор формулює план експерименту, який виглядає цілком обґрунтованим та адекватним з точки зору досягнення поставленої мети та збору матеріалу, достатнього для усебічного вивчення відповідних ефектів. Звертає на себе увагу великий обсяг досліджень, зокрема таких, які вимагають значних трудовитрат та концентрації зусиль. Без сумніву, це є привабливою рисою всієї роботи та характеризує дисертанта як відповідального дослідника, який не боїться великого об'єму роботи та без вагань витрачає на її виконання чималі зусилля. Водночас, власне до викладених у розділі відомостей є кілька уточнюючих запитань: 1) як сепарувалися органи й тканини у експерименті з визначення у них питомої активності? 2) яку частку від загальної маси матеріалу (відповідної тканини чи органа) використовували при вимірюваннях? 3) якою була геометрія гамма-спектрометричних вимірювань? 4) якою була маса зразків? 5) у тексті бракує метрологічних характеристик цих вимірювань – експозиція (час накопичення спектру), основна похибка, МДА. На нашу думку, ці дані можна було б представити (можливо у вигляді таблиці) у доповіді під час публічного захисту дисертації.

Також, у розділі роботи, який присвячено дозиметричній моделі та методу розрахунку доз перехресного опромінення органів бракує верифікації результатів розрахунків за допомогою незалежних методів (розрахунок методом Монте-Карло або прямі вимірювання доз у референтних точках тушки щура за допомогою, наприклад, ТЛ детекторів). Справа в тому, що запропонована автором методика розрахунку вимагає застосування певних спрощень геометрії опромінення, матеріального складу та щільності тканин. Відтак, справедливість цих модельних припущень варто було б підтвердити вибілковими незалежними оцінками (т.з. benchmark). В цілому ж формалізм запропонованої моделі заперечень не викликає позаяк він дозволяє вирішити поставлені експериментатором завдання.

Розділ 3 (дослідження кінетики ^{131}I в організмі тварин ...) містить основні оригінальні результати, отримані здобувачем. Розділ вміщує багатий фактологічний матеріал, що

створює доказову базу дослідження. Дуже цікавими та практично важливими видаються дані про кінетику вмісту ^{131}I у окремих органах та тканинах, їхній динамічний перерозподіл з плином часом, спостереження про роль шкіри як ще одного депо радіоїоду. Новими представляються дані щодо крос-опромінення органів й тканин, однак бажаним було б додати обговорення стосовно екстраполяції цих даних на випадок опромінення людини (з урахуванням відмінних геометричних розмірів об'єктів).

До способу представлення табличних даних є певні зауваження, серед яких основне – необґрунтоване завищення реально досяжної точності визначення відповідних показників. Наприклад, у табл.3.3 наведені значення з точністю до 7 значущих цифр (!) (тобто можна очікувати похибку на рівні 10^{-7}), втім поруч наведене значення стандартного відхилення на рівні цілком реалістичних 7% (відносна похибка). Хотілось би побажати автору в майбутньому при представленні результатів не приймати за чисту монету неймовірно «точні» значення, які зазвичай видає комп'ютер, а керуватись фізичними міркуваннями та здоровим глуздом. Те ж саме зауваження стосується результатів апроксимації емпіричних залежностей (вирази 3.X та інші, табл.3.7) – з огляду на «зашумленість» експериментальних даних та обмежену точність методу апроксимації, чотири (подекуди – п'ять) значущі цифри у параметрах формул виглядають необґрунтованими. Запитання також викликають дані про кількість розпадів після надходження різних активностей радіонукліду (табл.3.11 – 3.12). Окрім вже висловленого зауваження стосовно точності (тут вже дев'ять значущих цифр!) таблицям бракує представлення даних про похибку. Крім того, більш раціональним було б представити дані у експоненціальній формі, тим більше, що у наступній таблиці 3.13 підсумкові дані наведені саме у такій зручній для сприйняття формі.

Дуже цікавими видаються результати роботи, які встановлюють зв'язок між активністю (а відтак – поглиненою дозою) та ефективним періодом напіввиведення (розділ 3.1.3). Водночас, апроксимація за трьома точками вимагає певного обговорення у тексті дисертації наявних обмежень та застережень відносно її точності. Крім того, на рис.3.7 (та інших) бракує позначення інтервалів похибки експериментальних даних.

Велике практичне значення має розділ дисертації, присвячений вивченню впливу часткового блокування ЩЗ стабільним йодом. Показано, що при тривалому перебуванні радіоїоду в організмі тварини спостерігається поступовий обмін стабільного йоду у депо ЩЗ з радіоактивним йодом у системному депо. Часова динаміка вмісту радіоїоду у нирках, печінці та крові щурів свідчить на користь цього феномену. Сімейства кривих вмісту радіоїоду у окремих органах при та без блокування ЩЗ стабільним йодом (рис.3.23) свідчать про різну біокінетику ^{131}I різних тканинах, очевидно залежно від їхньої функції та участі у метаболізмі поруч із іншими органами та тканинами. Рис.3.23 (другий з таким номером!)

Розділ 4 (біологічні ефекти опромінення) сконцентрований на описі двох основних проявів: гематологічних ефектів внаслідок дистанційного опромінення ФЕК – формених елементів крові, тимуса (як органа, розташованого поруч із ЩЗ) та цитогенетичних ефектів (геномних мутацій та хромосомних аберацій) у мієлокаріоцитах кісткового мозку та лімфоцитах периферичної крові. Цей розділ також містить цікаві нові данні, які були отримані під час масштабного та трудомісткого дослідження, однак, на наш суб'єктивний погляд, за оригінальністю та практичною значущістю отриманих результатів він (розділ 4) все ж таки дещо поступається розділу 3. Менше з тим, усі дослідження цієї частини роботи виконані на високому методичному рівні, добре представлені та проінтерпретовані, а відтак можуть бути схвально оцінені.

Висновки дисертації у лаконічній та стислій формі відображають основні результати роботи та здобутки автора. Очевидно, загальна кількість нових даних є більшою, ніж вдалося вмістити у стислі рамки висновків, однак такий підхід автора заслуговує на схвалення. Висновок 5 (відносно відсутності впливу блокади ЩЗ на кумулятивну дозу) потребує додаткового обґрунтування під час захисту (див. вище обговорення цього аспекту).

Вдалим дидактичним прийомом автора можна вважати винесення підсумування усіх різнопланових наукових знахідок до окремого розділу «**Узагальнення**». Це розділ у стислій формі містить основні положення, які автор бажає донести до читача дисертації та у вигляді тез повторює зміст розділів 3 та 4 роботи.

Підсумовуючи обговорення, можна констатувати, що робота виконана на високому методичному рівні, автор продемонструвала обізнаність із сучасним станом проблеми та досконалих методичних підходів, обсяги експериментальних даних є достатніми для досягнення мети та отримання достовірних матеріалів, аналіз, інтерпретація та узагальнення матеріалів проведені на рівні світових стандартів. Можна погодитись з **положеннями новизни**, сформульованими автором у дисертації: «Вперше розроблено алгоритм описання процесів накопичення та виведення ^{131}I у ЩЗ щурів за тривалого перорального надходження за допомогою трьох змінних дозозалежних характеристик: ефективного періоду напіввиведення, коефіцієнту депонування йоду у ЩЗ та маси ЩЗ. Розроблено і застосовано: методику оцінки доз на клітини крові; дозиметричну модель для розрахунку поглинених доз додаткового γ -опромінення органів і тканин радіонуклідами, що містяться у критичних органах (ЩЗ, шкіра). Виявлено, що шкіра є другим за величиною депо йоду в організмі

ілюструє дуже важливі данні стосовно впливу одноразового блокування ЩЗ стабільним йодом на дози, які отримують відповідні органи. Видно, що суттєве зниження дози спостерігається лише для ЩЗ та тільки на початковому етапі, з плином часу (до 14 доби) захисний ефект блокування знижується приблизно у 6 разів. З цього випливає практичний висновок, що для досягнення тривалого ефекту блокування ЩЗ (прийом препаратів стабільного йоду) слід продовжувати і після надходження радіойоду. Натомість, блокування ЩЗ призводить до відносного збільшення (до 4 разів) доз опромінення усі інших органів й тканин, хоча, очевидно, у абсолютних термінах ці дози все одно на порядки поступаються дозам, які отримує ЩЗ. Цікавим є висновок стосовно того, що, згідно з виконаними авторами розрахунками, кумулятивна доза опромінення ЩЗ при одноразовому надходженні 100 кБк ^{131}I не залежатиме від застосування блокування ЩЗ стабільним йодом. Це результат є цілком парадоксальним й не може бути пояснений якісними міркуваннями (поступове біологічне надходження радіойоду у ЩЗ супроводжуватиметься фізичним розпадом цього радіонукліду, а відтак абсолютна величина концентрації буде меншою), відтак, під час публічного захисту було б доцільним проілюструвати цей ефект окремим графіком (залежністю поточного вмісту ^{131}I у ЩЗ без корекції на радіоактивний розпад) та порівняти площі під двома кривими, до яких будуть пропорційними дози ЩЗ при та без блокування. Крім того, хотілось би під час захисту почути інтерпретацію терміну «ефективна доза» (табл.3.24) та міркування стосовно правомірності його застосування у контексті дисертаційного дослідження, оскільки, за визначенням, ця дозиметрична величина, яка згідно концепціям МКРЗ/МКРО призначена для нормування, не може бути застосована у разі опромінення з високими дозами, що можуть спричинити детерміновані ефекти (вочевидь, дози опромінення експериментальних тварин належали саме до такого діапазону значень), та, крім того, тканинні вагові фактори w_T визначені для людини й валідність їх застосування для оцінки ризиків стохастичних ефектів опромінення тварин є неочевидною.

Новим й дуже важливим результатом є встановлення ролі шкіри як депо радіойоду, яке, хоч і меншою мірою, ніж ЩЗ, здатне накопичувати та віддавати значні кількості цього нукліду.

Важливе значення має розділ дисертації, присвячений вивченню залежності біокінетики йоду від накопиченої дози ЩЗ при тривалому надходженні великих активностей ^{131}I , які призводять до пригнічення функції ЩЗ при дозах вище 1600 Гр – тотального знищення ЩЗ (атиреозу). Цікавим висновком автора, що випливає з інтерпретації експериментальних даних, є відокремлення та кількісна оцінка третього (поруч з ефективним періодом напіввиведення ^{131}I та змінною масою ЩЗ) параметру у функціональній залежності вмісту ^{131}I від дози - коефіцієнту переходу з системного депо в ЩЗ.

біологічні ефекти опромінення за перорального надходження» заслуговує на позитивну оцінку та відповідає вимогам чинного «Порядку присудження наукових ступенів і присвоєння вченого звання старшого наукового співробітника» МОН України, що пред'являються до кандидатських дисертацій, а її автор Сова Олена Анатолівна заслуговує на присудження наукового ступеня кандидата біологічних наук за спеціальністю 03.00.01 – радіобіологія.

Завідувач лабораторії дозиметрії
зовнішнього опромінення
Інституту радіаційної гігієни та епідеміології
ДУ «Національний науковий центр
радіаційної медицини НАМН України»

В.Чумак

03.06.2016

