

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор Інституту ядерних досліджень
НАН України
академік НАН України
В.І. Слісенко

« 7 » лютого 2024 р.



ВИСНОВОК

Інституту ядерних досліджень НАН України
про наукову новизну, теоретичне та практичне значення результатів дисертації
Курочкіної Віти Анатоліївни на тему:
«Цитогенетична ефективність радіоізопа цезію-137 у лімфоцитах периферичної
крові людини в модельних експериментах *in vitro*», поданої на здобуття ступеня
доктора філософії з галузі знань 09 Біологія
за спеціальністю 091 Біологія та біохімія

Витяг

з протоколу № 2 засідання розширеного наукового семінару відділу радіобіології та радіоекології від «25» січня 2024 року.

Присутні: Головуюча на засіданні – зав. ВРБРЕ ІЯД НАН України, д.б.н., с.н.с. Липська А. І.; заст. директора з наукової роботи, д.ф.-м.н., с.н.с. Давидовський В. В. (ВТЯП ІЯД); заст. директора з наукової роботи, к.ф.-м.н., с.н.с. Тришин В. В. (ВЦЕПАЕ ІЯД); д.б.н., с.н.с. Дрозд І. П. (ВРБРЕ ІЯД); к.б.н., ст.досл. Рябченко Н. М. (ВРБРЕ ІЯД); к.м.н., с.н.с. Родіонова Н. К. (ВРБРЕ ІЯД); к.б.н. Ганжа О. Б. (ВРБРЕ ІЯД); к.б.н., с.н.с. Тукаленко Є. В. (ВРБРЕ ІЯД); к.б.н. Федоченко В. І. (ВРБРЕ ІЯД); к.ф.н., с.н.с. Стрільчук М. В. (ЦЕПАЕ ІЯД); к.б.н. Бурдо О. О. (ВРБРЕ ІЯД); н.с. Циганок Т. В. (ВРБРЕ ІЯД); д.ф.-м.н. Саврасов А. М. (ВСЯ ІЯД); д.ф.-м.н., проф. Желтоножський В. О. (ВСЯ ІЯД); д.б.н., проф., академік НААН України Гудков І. М. (НУБіП); д-р Інституту експериментальної радіології ДУ ННЦРМГО НАМН України, д.м.н., проф. Талько В. В.; зав. лаб. клітинної радіобіології ДУ ННЦРМГО НАМН України, д.б.н., проф. Лавренчук Г. Й.

Серед присутніх 8 докторів наук, 8 кандидатів наук. З них 11 – фахівці зі спеціальності, з якої виконувалась дисертація.

Порядок денний:

Обговорення дисертаційного дослідження Курочкіної В. А. на тему «**Цитогенетична ефективність радіоізопа цезію-137 у лімфоцитах периферичної крові людини в модельних експериментах *in vitro***», поданого на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань 09 біологія, за спеціальністю 091 Біологія та біохімія.

Науковий керівник – к.б.н., с.н.с., ВРБРЕ Інституту ядерних досліджень НАН України Бездробна Лариса Костянтинівна.

Дисертацію виконано у відділі радіобіології та радіоекології Інституту ядерних досліджень НАН України. Тема дисертації затверджена на засіданні вченої ради Інституту ядерних досліджень НАН України (протокол № 15 від 15 грудня 2016 р.).

Здобувач надав повний комплект документів: текст дисертації, довідку (про виконання освітньої програми навчання в аспірантурі ІЯД), довідку щодо оригінальності (плагиату в тексті дисертації не виявлено), позитивний висновок наукового керівника.

Здобувачка В.А. Курочкіна представила доповідь за основними положеннями дисертації «Цитогенетична ефективність радіоізотопа цезію-137 у лімфоцитах периферичної крові людини в модельних експериментах *in vitro*».

Після виступу дисертанта присутніми на захисті фахівцями були поставлені наступні запитання.

Д.ф.-м.н., с.н.с. Давидовський В. В.: Уточніть кількість ваших публікацій за темою дисертаційного дослідження. Пропоную інформацію про публікації винести на окремий слайд, як і слайд із висвітленням наукової новизни роботи.

Курочкіна В. А.: 5 публікацій у виданнях, віднесених до наукометричної бази SCOPUS, слайди з публікаціями і новизною будуть додані до презентації.

Д.б.н., с.н.с. Липська А. І.: Чи є в науковій літературі аналоги зразку дизайну вашого експерименту, що стосуються пролонгованого опромінення?

Курочкіна В. А.: Моделі пролонгованого опромінення, які ми зустрічали в літературі, не передбачали умов опромінення *in vitro* наближених до умов *in vivo*. Наприклад, інкубація зразків крові з розчином хлориду цезію-137 у роботі іракських дослідників відбувалася за кімнатної температури без перемішування клітин.

Д.б.н., с.н.с. Липська А. І.: Скажіть, який рівень пошкоджених клітин ви реєстрували після відмивання зразків крові від ізотопа у разі внутрішнього опромінення?

Курочкіна В. А.: Після експозиції та відмивки від радіоізотопа клітин крові, ми тестували лімфоцити на цілісність мембран за допомогою барвника «трипанового синього», було виявлено 1-2% пошкоджених клітин.

К.м.н., с.н.с. Родіонова Н. К.: Яким чином встановлена нижня межа виявлення дози у вашій калібрувальній залежності – 0,09 Гр?

Курочкіна В. А.: Статистично значимою кількістю дицентриків над їх фоновим рівнем є 3 дицентрики на 1 000 проаналізованих метафазних пластинок, що і було виявлено нами за дози 0,09 Гр

К.б.н., ст.дослідник, с.н.с. Тукаленко Є. В.: По скільки клітин проаналізовано на кожну дозу для отримання калібрувальної кривої?

Курочкіна В. А.: В основному по 1000, лише для дози 1 Гр – 850 клітин.

К.ф.-м.н., с.н.с. Тришин В. В.: Чи не може виявлене підвищення частоти хроматидних аберацій за внутрішнього опромінення крові бути зумовленим впливом хлору у складі хлориду цезію-137?

Курочкіна В. А.: Ні, не може, оскільки його об'ємна концентрація у розчині хлориду цезію-137 мінімальна.

Д.б.н., проф., академік НААН України Гудков І. М.: Ви пропонуєте цитогенетичний метод оцінки дози опромінення людини як альтернативний чи на додачу до методів фізичної дозиметрії?

Курочкіна В. А.: За ситуацій, коли відомі дані фізичної дозиметрії, цитогенетична дозиметрія використовується як додатковий, уточнюючий інструмент, адже метод враховує індивідуальну радіочутливість організму. У випадках відсутності даних вимірювання дози фізичними методами цитогенетична дозиметрія може виступати як самостійний метод.

К.м.н., с.н.с. Родіонова Н. К.: Обстежений вами персонал отримував хронічне фракціоноване опромінення. Чому було застосовано для визначення доз опромінення калібрувальну криву, отриману за гострого опромінення?

Курочкіна В. А.: Калібрувальна дозова залежність, отримана за гострого опромінення, згідно рекомендацій МАГАТЕ застосовується для визначення доз опромінення за хронічного і фракціонованого впливу. Для цього вводиться функція G, що враховує ефект розтягування дози в часі. За таких умов відбувається репарація пошкоджень ДНК, що утворюються від 2-х треків (час їх ліквідації біля 2-х год). Це призводить до зменшення коефіцієнту квадрата дози β у лінійно-квадратичному рівнянні, що описує залежність виходу аберацій від дози за гострого опромінення. Обстежений персонал опромінювався фракціоновано протягом декількох місяців. За таких умов коефіцієнт β наблизився до 0.

Д.ф.-м.н. Желтоножський В. А.: Пропозиція прибрати межі визначення доз у обстежених осіб персоналу ЧАЕС в презентації до доповіді для кращого сприйняття матеріалу у дуже насиченій таблиці.

Курочкіна В. А.: Рекомендація буде врахована.

Після відподей на запитання виступили **рецензенти** дисертаційної роботи к.б.н, ст.дослідник, с.н.с. Рябченко Н. М. та к.м.н, с.н.с. Родіонова Н. К., які наголосили на позитивних аспектах дослідження та висловили свої побажання та зауваження.

К.б.н., ст.дослідник, с.н.с. Рябченко Н. М.:

За останні десятиліття істотно зріс науковий та практичний інтерес до оцінки радіаційного навантаження при потраплянні радіонуклідів в організм людини: як внаслідок ядерних аварій, так і розробки сучасних методів ядерної медицини.

Цитогенетичну дозиметрію відносять до достовірних методів оцінки внутрішнього опромінення радіонуклідами, які рівномірно розподіляються по організму. Саме ця характеристика властива радіоізоотопу цезію-137, що у великих кількостях потрапляє у навколишнє середовище при радіаційних аваріях, зумовлюючи його медико-біологічну значущість.

Побудова *in vitro* калібрувальних залежностей «доза-ефект» для нестабільних аберацій хромосом в лімфоцитах периферичної крові може слугувати надійною базою для оцінки радіаційного навантаження на організм людини у випадках відсутності даних фізичної дозиметрії, необхідності уточнення або реконструкції поглинених доз. Проте для визначення доз опромінення осіб, постраждалих в аваріях з джерелом ¹³⁷Cs, застосовували калібрувальні залежності «доза-ефект», отримані за гострого гамма-опромінення крові джерелом ⁶⁰Co. Слід зазначити відсутність у доступних вітчизняних та зарубіжних наукових джерелах повної інформації щодо цитогенетичної оцінки доз за внутрішнього опромінення людини ізотопом ¹³⁷Cs, порівняльної характеристики цитогенетичної ефективності β -компоненти та гамма-випромінювань.

Окрему увагу заслуговує дослідження залежностей «доза-ефект» для цитогенетичних маркерів, індукованих дією ^{137}Cs в діапазоні малих доз. Це коло проблем визначає новизну та актуальність представленого дослідження та є вкрай важливим для коректної оцінки доз опромінення осіб, потерпілих внаслідок аварійних радіаційних ситуацій, де основним дозоутворюючим радіоізотопом є ^{137}Cs . Підсумовуючи вищезазначене вважаю, що тема дисертаційної роботи Курочкиної В. А. є актуальною, перспективною, має фундаментальне та практичне значення.

Дослідження побудовано логічно, викладено чітко і детально. Дисертантка здійснила ґрунтовний аналіз літературних джерел, практично усіх доступних наукових публікацій з теми досліджень. Слід відмітити високий рівень технічного забезпечення роботи, що включав особисту підготовку та процедури опромінення зразків з дотриманням заходів радіаційної безпеки. Результати роботи викладені у трьох підрозділах та включають цитогенетичні дослідження ефективності зовнішнього та внутрішнього опромінення лімфоцитів периферичної крові людини; розробку моделей пролонгованого зовнішнього та внутрішнього опромінення зразків крові людини ^{137}Cs в діапазоні малих доз в умовах, наближених до *in vivo*. В четвертому розділі «Аналіз та узагальнення результатів» представлено практичне застосування одержаної калібрувальної кривої на прикладі уточнення доз наднормованого опромінення осіб із підрядного персоналу ДСП ЧАЕС, опромінення яких зумовлено, в основному, зовнішнім впливом ^{137}Cs .

Наукові положення, результати та висновки, викладені в дисертації, ґрунтуються на високому науково-методичному рівні виконання досліджень. В ході роботи дисертантка одержала великий масив цитогенетичних даних, достовірність яких забезпечена як числом проаналізованих метафаз, так і застосуванням відповідного математичного та статистичного апарату. Окремо слід зазначити великий обсяг технічної, експериментальної та аналітичної роботи, до якої були залучені науковці-фізики, унікальне обладнання, засоби радіаційного контролю Інституту ядерних досліджень НАН України. Колаборацію фахівців з різних наукових галузей безсумнівно слід віднести до однієї з позитивних характеристик роботи, що дозволило дисертанту одержати результати, новизна яких полягає у наступному:

- вперше створено експериментальну базу для оцінки цитогенетичної ефективності пролонгованого зовнішнього та внутрішнього опромінення зразків крові ізотопом ^{137}Cs у відносно малих дозах *in vitro* за умов наближених до *in vivo*;
- отримано власні залежності «доза-ефект» для частоти аберацій хромосом у лімфоцитах людини за пролонгованого зовнішнього та внутрішнього опромінення крові ізотопом ^{137}Cs в дозах до 0,5 Гр *in vitro*;
- показана вища цитогенетична ефективність пролонгованого внутрішнього опромінення ^{137}Cs у порівнянні із зовнішнім за опромінення лімфоцитів в однаковому діапазоні доз та з еквівалентною потужністю дози;
- розроблено та апробовано оригінальну модельну систему пролонгованого опромінення крові в умовах *in vitro*, наближених до умов *in vivo*. З використанням методу Монте-Карло, даних та алгоритмів бібліотеки GEANT-4 було розроблено програму моделювання опроміненень зразків крові, використану для розрахунку доз, поглинутих зразками крові;

- результати досліджень вперше були застосовані для уточнення у окремих осіб із підрядного персоналу ДСП ЧАЕС доз опромінення, зумовлених, в основному, зовнішнім впливом ізотопу ^{137}Cs .

Основні положення та результати роботи пройшли належну апробацію на наукових форумах, а також достатньо повно висвітлені у наукових публікаціях, що прямо пов'язані з темою дисертації. Серед них – 5 статей у виданнях, що індексуються наукометричною базою Scopus (три з яких належать до квартилю (Q3), 9 тез матеріалів науково-практичних конференцій.

У представлений дисертаційній роботі Курочкиної В. А. не виявлено ознак академічного плагіату чи інших порушень, що могли б поставити під сумнів самостійний характер виконання досліджень. Цитати та посилання коректно позначені в тексті та вказані в списку використаних джерел.

Позитивно оцінюючи дисертаційну роботу, слід зазначити побажання та запитання, що носять дискусійний характер:

- Текст роботи перевантажений підрозділами підрозділів, що ускладнює сприйняття роботи в цілому. Бажано об'єднати деякі з них та внести відповідні зміни у назви.
- Чим Ви обґрунтовуєте вибір одного донора для побудови калібрувальної кривої?
- Як залишкова (після відмивання зразків) активність радіоцезію в культурі лімфоцитів впливає на рівень та спектр цитогенетичних показників?
- Чим можна пояснити факт, що за пролонгованого внутрішнього опромінення крові людини ^{137}Cs частота аберацій хроматидного типу лінійно залежить від дози, в той же час подібної залежності для зовнішнього пролонгованого опромінення не виявлено?

Зазначені зауваження та питання не зменшують наукову цінність роботи, оскільки є непринциповими.

В цілому дисертаційна робота Курочкиної В. А. свідчить про її наукову зрілість, високу кваліфікацію радіаційного біолога, фахівця-цитогенетика, уміння аналізувати та застосовувати знання із суміжних галузей науки.

Підсумовуючи вищезазначене слід відзначити, що дисертаційна робота Курочкиної Віти Анатоліївни на тему «Цитогенетична ефективність радіоізопа цезію-137 у лімфоцитах периферичної крові людини в модельних експериментах *in vitro*» є завершеною науковою працею, що за актуальністю проблеми, методичними підходами, обсягом, ґрунтовністю аналізу та інтерпретацією отриманих даних, повнотою викладу принципів наукових положень, науково-теоретичним та практичним значенням відповідає вимогам Постанови Кабінету Міністрів України № 44 від 12 січня 2022 р. «Порядок присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії», та може бути представлена до офіційного захисту у разовій спеціалізованій вченій раді для здобуття наукового ступеня доктора філософії у галузі знань “09 – Біологія”, за спеціальністю “091 – Біологія та біохімія”.

К.м.н., с.н.с. Родіонова Н. К.:

Найактуальніше питання сучасної радіобіології – дослідження біологічної ефективності іонізуючої радіації в малих дозах. Це обумовлено тим, що завдяки антропогенному

забрудненню багатьох територій країн світу продуктами ядерного виробництва (катастрофи, аварії, випробування ядерної зброї, робота об'єктів атомної промисловості) виникли ризики розвитку негативних наслідків радіації на біоту в цілому, в тому числі і на людину. Основою для проведення будь яких робіт в даній галузі (експериментальних, натурних або клінічних) є дозиметричний супровід. Специфіка формування радіобіологічних ефектів обумовлена дією багатьох факторів опромінення – виду іонізуючого випромінювання, поглиненої дози, потужності дози, терміну дії тощо. Фізична дозиметрія не завжди в змозі вирішити всі проблеми, тому розробляються методи біологічної дозиметрії для визначення ступеня впливу опромінення. Існуючі моделі розрахунків доз досі залишаються вельми не досконалими і потребують подальшого розвитку. Слід погодитися з авторкою роботи, що основним в біодозиметрії є цитогенетичний метод дослідження лімфоцитів периферичної крові, який і використано в дисертації.

Враховуючи те, що одним з основних дозоутворюючих компонентів ядерних інцидентів є радіонукліди цезію, зрозуміло вибір авторкою дисертації як об'єкта дослідження ^{137}Cs . Для об'єктивного визначення дози опромінення за кількістю виявлених цитогенетичних пошкоджень необхідні знання чіткої залежності ефектів від відомої заданої дози. Для цього існують калібрувальні криві, що отримують у дослідженнях *in vitro*. На час дослідження наслідків аварій з викидом радіоцезію не було досліджено дозових залежностей ефективності ^{137}Cs , і розрахунки поглиненої дози проводили за даними, отриманими за опромінення лімфоцитів радіоізотопом ^{60}Co . Потрібно відзначити важливі для фундаментальної науки радіобіології виявлені ефекти дії внутрішнього опромінення ^{137}Cs .

Дана робота відрізняється чіткістю постановки мети, завдань, глибоким аналізом даних літератури, високопрофесійним підбором методів дослідження, скрупульозним відношенням до власних даних та методів статистичної обробки.

В матеріалах і методах наведені умови опромінення зразків крові ^{137}Cs гострого, пролонгованого зовнішнім джерелом та внутрішнім при введенні розчину радіонукліда безпосередньо в зразки крові. Описано дозиметричний супровід опромінення зразків крові, а також спосіб культивування і приготування цитогенетичних препаратів лімфоцитів. Представлені якісні мікрофотографії. В препаратах визначались нестабільні аберації хромосомного типу: дицентричні та кільцеві хромосоми зі супровідним ацентричним фрагментом та вільні ацентричні фрагменти. Також наведено дані наявності аберацій хроматидного типу.

При статистичній обробці результатів визначали середні рівні кожного виду аберацій хромосом чи їх комбінацій у розрахунку на одну метафазу, розраховували стандартні похибки, перевіряли відповідність розподілу аберацій по клітинах статистиці Пуассона. Для побудови залежностей «доза-ефект» застосовували програмне забезпечення Dose Estimate. Оцінювали відповідність підібраних залежностей експериментальним результатам.

Результати власних досліджень представлені у 3-х підрозділах, в яких наведені аргументовані дані щодо вирішення запланованих завдань, вони проілюстровані чіткими таблицями та графіками. Експерименти сплановані і виконані на високому професійному рівні.

Наукова новизна роботи полягає у тому, що на основі власно розроблених моделей

опромінення зразків крові *in vitro* за умов наближених до *in vivo*, авторкою отримані нові дані стосовно дозових залежностей цитогенетичних ефектів тривалої дії ізотопу ^{137}Cs за умов зовнішнього та внутрішнього опромінення в діапазоні помірних доз (0,09 – 0,54 Гр).

Показано більшу цитогенетичну ефективність ^{137}Cs у разі пролонгованого внутрішнього опромінення порівняно із зовнішнім за однакового діапазону доз з еквівалентною потужністю дози.

Вперше розроблено (за методом Монте-Карло на базі бібліотеки GEANT-4) і валідовано моделі розрахунків для отримання запланованих та оцінки фактично отриманих доз зовнішнього і внутрішнього пролонгованого опромінення зразків крові людини в експериментах *in vitro*.

Висновки обґрунтовані, повністю відображають основні положення, що розглядаються у дисертаційній роботі.

За результатами досліджень опубліковано 14 наукових праць, у тому числі 5 статей у фахових журналах (згідно зі списком МОН України, що включені у міжнародні наукометричні бази даних); 9 тез доповідей у матеріалах конференцій та з'їздів. Публікації прямо пов'язані з темою дисертації і розкривають її зміст, відображають положення і висновки, що сформульовані в дисертації.

Зауважень до стилю, оформлення та формулювання результатів не маю.

Зауваження до окремих термінів: на мій погляд, вживання терміну «суб'єкт» до людей, які потерпіли від опромінення, вважаю не коректним, краще замінити на «осіб, людей, потерпілих». Не подобається і термін – «радіонуклідне забруднення» лімфоцитів в зразках крові, краще «за введення ізотопу».

Після виступів рецензентів виступила науковий керівник Бездробна Л. К.

Тема дисертації Віти Анатоліївни Курочкіної зумовлена необхідністю розробки підходів до коректної цитогенетичної оцінки доз опромінення людини ізотопом ^{137}Cs за різних умов його впливу на організм (зовнішнього, внутрішнього, гострого, пролонгованого) у діапазоні доз, найбільш характерних для аварійних радіаційних ситуацій. Предметом дослідження визначено частоту маркерних хромосомних аберацій. Перед Курочкіною В. А. були поставлені завдання: дослідити ефективність ^{137}Cs у лімфоцитах людини *in vitro* за гострого гамма-опромінення (побудувати калібрувальну залежність «доза-ефект») та пролонгованого зовнішнього (γ) і внутрішнього (β) опромінення, провести порівняльний аналіз ефективності останніх. Важливим завданням в індивідуальному плані роботи Курочкіної В. А. було розробити моделі опромінення крові людини, що дозволили б наблизити умови *in vitro* до умов *in vivo*.

Протягом усього періоду виконання дисертаційної роботи Курочкіна В. А. багато і наполегливо працювала. Досвід проведення класичного цитогенетичного аналізу пошкоджень лімфоцитів крові людини вона набула ще до вступу в аспірантуру. Під час навчання в аспірантурі швидко оволоділа прийомами роботи з відкритими джерелами іонізуючого випромінювання і активно приступила до виконання експерименту.

Курочкіна В. А. ґрунтовно вивчала літературу за наданою темою. Достатньо вільне володіння англійською мовою зумовило більше 80 % цитувань в дисертації з англомовної наукової літератури, а також дозволило їй отримати спеціальне програмне забезпечення

для статистичної обробки результатів досліджень в області цитогенетичної дозиметрії, встановивши особистий контакт з її розробниками.

Курочкіна В. А. брала активну участь у підготовці статей за результатами досліджень. Основні результати дисертаційної роботи опубліковані у періодичних виданнях, що індексуються у базах даних SCOPUS, EBSCO та належали до квантилів Q-3 та Q-4. Самостійно підготувала заключну публікацію, де представила вичерпний огляд даних літератури з проблеми та результати власних досліджень.

Таким чином, Курочкіна В. А. успішно виконала індивідуальний план навчальної і наукової роботи, продемонструвавши високу кваліфікацію в радіаційній цитогенетиці людини.

Підготовлена нею дисертаційна робота повністю готова до захисту.

В обговоренні дисертаційного дослідження взяли участь:

Д.б.н., проф., академік НААН України Гудков І. М. Дисертаційна робота виконана на високому науково-технічному рівні та повністю готова до представлення на захист. Під час презентації матеріалів дисертації слід більше приділити уваги застосуванню отриманих результатів та підкреслити важливість цитогенетичної дозиметрії.

Д-р Інституту експериментальної радіології ДУ ННЦРМГО НАМН України, д.м.н., проф. Талько В. В. Дисертантка показала високий рівень знань з радіаційної цитогенетики, а представлені в дисертації матеріали важливі для подальшого розвитку біологічної дозиметрії, зокрема внутрішнього опромінення. Вважаю за потрібне скоротити у доповіді час на висвітлення розроблених власних модельних систем, щоб більше сконцентрувати увагу саме на ефектах радіоцезію та їх трактуванні за внутрішнього впливу на лімфоцити крові під час презентації. Курочкіна В.А. заслуговує на присудження ступеня їй доктора філософії за спеціальністю «091 – Біологія та біохімія».

Д.б.н., с.н.с., зав. ВРБРЕ Липська А. І. Вважаю, що дисертаційна робота Курочкіної В. А. є завершеною та самостійною науковою працею, виконана на належному рівні сучасних наукових досліджень. Тема роботи має наукову новизну та практичну значимість, а також повністю відповідає спеціальності «091 – Біологія та біохімія». Результати роботи повністю висвітлені в фахових наукових виданнях, що індексуються провідними наукометричними базами даних, та широко апробовані на наукових міжнародних конференціях. Тема дисертаційного дослідження розкрита у повній мірі, поставлену мету досягнуто, завдання роботи – вирішені. Таким чином, дисертаційна робота за обраною тематикою, змістом та концептуальним вирішенням проблематики рекомендується до захисту за спеціальністю «091 – Біологія та біохімія».

ВИСНОВОК

про наукову новизну, теоретичне та практичне значення результатів дисертації Курочкіної Віти Анатоліївни на тему «Цитогенетична ефективність радіоізотопу цезію-137 у лімфоцитах периферичної крові людини в модельних експериментах *in vitro*», поданої на здобуття ступеня доктора філософії за спеціальністю 091 «Біологія та біохімія»

Обґрунтування вибору теми дослідження. Низка радіаційних аварійних ситуацій різного масштабу та їхніх наслідків для здоров'я людини пов'язані з викидом у довкілля ізотопу ^{137}Cs (Чорнобильська АЕС, СРСР, 1986; м. Гоянія, Бразилія, 1987; м. Тамміку, Естонія, 1994; Грузія, 1996 - 1997; Фукусіма Даїчі АЕС, Японія, 2011). У післяаварійний період під його тривалий вплив у малих дозах, за рахунок як зовнішньої дії, так і надходження до організму, можуть підпадати персонал ядерно-енергетичних об'єктів і населення радіаційно забруднених територій. Окрім того, ^{137}Cs може бути використаний у вигляді хлориду цезію-137 при створенні «брудної бомби», у разі вибуху якої потрапить у навколишнє середовище.

Для коректної кількісної оцінки радіаційного впливу ^{137}Cs на людину необхідно, поряд з даними фізичної дозиметрії, мати й дані біологічної дозиметрії. Остання важлива, оскільки враховує індивідуальну радіочутливість організму та оцінює дозу опромінення конкретної особи, дозволяє прогнозувати для неї наступні медичні наслідки.

Рекомендованим Міжнародною агенцією з атомної енергетики способом індикації й біодозиметрії опромінення людини є цитогенетичний аналіз лімфоцитів у культурі периферичної крові. Найбільш поширеним і інформативним методом є класичний аналіз хромосомних аберацій у рівномірно забарвлених метафазних пластинках.

До цього часу для визначення дози зовнішнього гамма-опромінення людини ^{137}Cs здебільшого використовують калібрувальні дозові залежності індукції цитогенетичних маркерів радіаційної дії, отримані *in vitro* від джерела ^{60}Co . Водночас енергія гамма-квантів ^{137}Cs менша ніж у ^{60}Co .

Біологічна дозиметрія внутрішнього опромінення людини ізотопом ^{137}Cs на даний час не розроблена. У доступній літературі відомо лише дві роботи, виконані в цьому напрямі.

^{137}Cs є одним із небагатьох радіоізотопів, що у разі інкорпорації досить рівномірно розподіляється по організму, в основному, у м'язовій тканині. При цьому циркулюючі лімфоцити крові отримують відносно рівномірну дозу опромінення, що відображає дозу на все тіло, як і у разі зовнішнього гамма-впливу. За надходження ^{137}Cs до організму його вплив обумовлюється комбінованою дією гамма-квантів і, в основному, бета-частинок.

У літературі є обмежена кількість даних про відносну біологічну ефективність бета-частинок, що вказують на можливу відмінність між ними і гамма-квантами в ефективності індукції пошкоджень ДНК і хромосом. В той же час, згідно даних Міжнародної комісії з радіаційного захисту, ваговий коефіцієнт випромінювання для бета-частинок становить 1.

Викладене вище обґрунтовує актуальність проведення досліджень цитогенетичної ефективності ізотопу ^{137}Cs в лімфоцитах периферичної крові людини в модельних експериментах *in vitro* для біологічної дозиметрії зовнішнього і внутрішнього опромінення.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами, грантами. Дисертаційну роботу виконано в межах двох планових науково-дослідних робіт відділу радіобіології і радіоекології Інституту ядерних досліджень Національної академії наук України: «Дослідження віддалених радіоекологічних та біологічних наслідків аварійного радіонуклідного забруднення навколишнього середовища» (2016 – 2019 рр, № держреєстрації 0114U004842);

«Дослідження ефектів іонізуючого випромінювання в діапазоні малих доз у природ-

них умовах та модельних експериментах» (2020 – 2023 рр, № держреєстрації 0119U101725).

Мета дослідження – дослідити цитогенетичну ефективність ізотопу ^{137}Cs в лімфоцитах людини за його зовнішнього і внутрішнього впливу на кров у відносно малих дозах в модельних експериментах *in vitro* для біологічної дозиметрії.

Завдання дослідження:

1. Дослідити цитогенетичні ефекти у лімфоцитах людини за гострого гамма-опромінення зразків крові ізотопом ^{137}Cs у дозах до 1,0 Гр *in vitro*. Побудувати калібрувальну залежність «доза-ефект» за частотою нестабільних хромосомних обмінів із супровідним парним фрагментом.

2. Розробити моделі для порівняльного вивчення цитогенетичної ефективності пролонгованого зовнішнього і/або внутрішнього опромінення ізотопом ^{137}Cs у дозах до 0,5 Гр у лімфоцитах крові людини *in vitro* за умов наближених до *in vivo*.

3. Дослідити частоту аберацій хромосом у лімфоцитах людини за пролонгованого зовнішнього гамма-опромінення крові ізотопом ^{137}Cs в дозах до 0,5 Гр *in vitro*.

4. Дослідити частоту аберацій хромосом у лімфоцитах людини за пролонгованого забруднення зразків крові розчином хлориду цезію-137 (імітація внутрішнього опромінення) в дозах до 0,5 Гр *in vitro*.

5. Провести порівняльний аналіз цитогенетичної ефективності пролонгованого зовнішнього і внутрішнього впливу ізотопу ^{137}Cs в лімфоцитах крові людини *in vitro*.

Об'єкт дослідження. Цитогенетична ефективність ізотопу ^{137}Cs в лімфоцитах людини за зовнішнього і внутрішнього впливу на кров у відносно малих дозах *in vitro*.

Предмет дослідження. Частота і спектр аберацій хромосом у культурі лімфоцитів крові людини, індукованих ізотопом ^{137}Cs в модельних експериментах *in vitro*.

Методи дослідження. Опромінення зразків крові (зовнішнє та шляхом забруднення радіоізотопом); дозиметричні (вимірювання дози зовнішнього опромінення за допомогою термолюмінесцентних дозиметрів; гамма-спектрометричне вимірювання радіоактивності розчинів ізотопу ^{137}Cs і зразків клітин крові); цитогенетичні (культивування зразків периферичної крові, приготування препаратів метафазних хромосом лімфоцитів; класичний аналіз частоти аберацій у рівномірно забарвлених хромосомах); статистичні (обробка результатів дослідження із застосуванням статистичного програмного забезпечення Dose Estimate).

Наукова новизна результатів дослідження:

Вперше розроблено моделі і створено експериментальні бази для пролонгованого зовнішнього і внутрішнього (шляхом забруднення радіоізотопом) опромінення зразків крові людини ^{137}Cs в дозах до 0,54 Гр *in vitro* за умов наближених до *in vivo*.

Вперше розроблено (за методом Монте-Карло на базі бібліотеки GEANT-4) і валідовано моделі розрахунків для отримання запланованих та оцінки фактично отриманих доз зовнішнього і внутрішнього пролонгованого опромінення зразків крові людини в експериментах *in vitro*.

Вперше виявлено, що за пролонгованого внутрішнього опромінення крові ^{137}Cs (0,10 – 0,54 Гр) *in vitro* за умов наближених до *in vivo* з підвищенням поглиненої дози в лімфоцитах лінійно збільшується частота аберацій і хромосомного, і хроматидного типів. Вияв-

лено більшу цитогенетичну ефективність ^{137}Cs у разі пролонгованого внутрішнього опромінення порівняно із зовнішнім за однакового діапазону доз з еквівалентною потужністю дози на G_0 лімфоцити крові.

Вперше встановлено, що після припинення забруднення зразків крові ізотопом ^{137}Cs *in vitro* за температури тіла людини (37°C), в клітинах залишається до 6 % радіоактивності від внесеної в зразок.

Вперше запропоновано, що для коректного порівняння ефективності внутрішнього (в основному β -частинками) і зовнішнього (γ -квантами) опромінення ^{137}Cs за рівнем пошкоджень хромосом у лімфоцитах крові людини *in vitro*, внести поправку на вихід аберацій, індукованих внутрішньоклітинним вмістом радіоізотопа під час культивування лімфоцитів згідно з протоколом цитогенетичного дослідження.

Теоретичне значення.

Полягає у поглибленні знань в галузі удосконалення методів проведення біологічної дозиметрії в разі інцидентів, пов'язаних з радіонуклідним опроміненням. Розроблені автором підходи та моделі до вирішення цих питань, вочевидь, можуть бути застосованими не лише для ^{137}Cs , але й для інших радіонуклідів з подібним спектром випромінювання.

Отримані в дисертаційному дослідженні результати можуть бути використані з навчальною метою при підготовці спеціалістів в галузях радіобіології та радіаційної медицини.

Практичне значення.

Побудована калібрувальна крива залежності «доза-ефект» за частотою нестабільних хромосомних обмінів (дицентриків і центричних кілець) із супровідним парним фрагментом у лімфоцитах людини за гострого зовнішнього опромінення зразків крові джерелом ^{137}Cs в діапазоні доз 0,09 – 1,0 Гр *in vitro* призначена для контролю доз професійного γ -опромінення персоналу ядерних підприємств за планового режиму роботи та радіаційних аварій, а також моніторингу опромінення жителів радіаційно забруднених територій, де основними дозоутворювачами є радіоізотопи цезію.

Отримана дозова залежність виходу нестабільних хромосомних обмінів із супровідним парним фрагментом у лімфоцитах людини за пролонгованого внутрішнього опромінення зразків крові ^{137}Cs (шляхом забруднення радіоізоотопом) у діапазоні доз 0,10 – 0,54 Гр *in vitro* за умов, наближених до *in vivo*, може бути використана для оцінки поглинутих доз потерпілих під час аварійних ситуацій, пов'язаних із надходженням радіоізотопа цезію до організму, як доповнення до результатів фізичної дозиметрії або у разі відсутності останніх.

Запропоновані моделі пролонгованого зовнішнього і/або внутрішнього опромінення зразків крові людини ізотопом ^{137}Cs у діапазоні доз 0,09 – 0,54 Гр *in vitro* за умов, наближених до *in vivo*, можуть бути використані для подальшої розробки та удосконалення методу цитогенетичної дозиметрії, а також для подальшого порівняльного дослідження ефективності β -частинок і γ -квантів ^{137}Cs за іншими внутрішньоклітинними показниками в лімфоцитах людини.

Особистий внесок здобувача.

Здобувачкою самостійно проведено аналіз і узагальнення даних наукової літератури за темою дисертації. Дисертантка брала безпосередню участь у розробці і створенні моде-

лей для дослідження цитогенетичних ефектів пролонгованого зовнішнього і внутрішнього опромінення ^{137}Cs у лімфоцитах крові людини *in vitro* за умов, наближених до *in vivo*; готувала зразки крові для опромінення і гамма-спектрометричного вимірювання; виконала основний об'єм цитогенетичних досліджень; самостійно виконала статистичну обробку результатів експериментів.

Розрахунки поглинених доз опромінення та активностей ізотопу ^{137}Cs в зразках крові для отримання запланованих доз проводила спільно з с.н.с. лабораторії ядерної криміналістики ІЯД НАНУ, к.ф.н. Стрільчуком М. В.; гамма-спектрометричні вимірювання розчинів цезію-137 та зразків клітин крові – спільно із завідувачем лабораторії ядерної криміналістики Малюком І. А.

Планування експериментів, інтерпретацію отриманих результатів, формулювання висновків проведено спільно з науковим керівником роботи.

Всі розділи дисертації написані самостійно.

Апробація результатів дослідження. Результати, представлені у дисертації, доповідалися автором на наступних наукових конференціях:

1. XXVI щорічна наукова конференція Інституту ядерних досліджень НАН України, 8 – 12.04. 2019 р. Київ, Україна.
2. VII з'їзд Радіобіологічного товариства України з міжнародною участю. 1 – 4. .10.2019 р. Київ, Україна (2 доповіді).
3. XXVII щорічна наукова конференція Інституту ядерних досліджень НАН України 21 – 25.09.2020 Київ, Україна.
4. XXVIII щорічна наукова конференція Інституту ядерних досліджень НАН України 27.09 – 1.10.2021 р. Київ, Україна (2 доповіді).
5. XVI Міжнародна наук.-практ. конференція «Радіаційна та техногенно-екологічна безпека людини та довкілля: стан, шляхи та заходи покращення»: Миколаєв, Україна 2022 р.
6. VIII З'їзд Радіобіологічного товариства України з міжнародною участю. 21 – 25.09. 2023 р. Житомир, Україна.
7. XXX щорічна наукова конференція Інституту ядерних досліджень НАН України 25 – 29.09. 2023 року, Київ, Україна.

Публікації. За результатами дослідження опубліковано 5 наукових праць у виданнях, що проіндексовані в базі даних Scopus та/або Web of Science Core Collection.

Список опублікованих праць за темою дисертації:

1. L. K. Bezdróbná, M. V. Strilchuk, V. A. Kurochkina, V. I. Fedorchenko, I. A. Khomych, T. V. Tsyganok. Simulation of conditions for external and internal exposure of human blood to low doses of caesium-137 radionuclide *in vitro* to study its genotoxicity. Ядерна фізика та енергетика 21(2) (2020) 166. (Q-3) <https://doi.org/10.15407/jnpae2020.02.166>
2. В. А. Курочкіна, Л. К. Бездробна, Т. В. Циганок, І. А. Хомич. Калібрувальна залежність «доза-ефект» за частотою нестабільних хромосомних обмінів у лімфоцитах людини за

гострого гамма-опромінення ^{137}Cs в низьких дозах для біологічної дозиметрії. Ядерна фізика та енергетика 22(2) (2021) 167. (Q-3). <https://doi.org/10.15407/jnpae2021.02.167>

3. **В. А. Курочкіна**, Л. К. Бездробна, Т. В. Циганок, М. В. Стрільчук, І. А. Малюк. Хромосомні аберації у лімфоцитах людини за зовнішнього та/або внутрішнього опромінення зразків крові ^{137}Cs у модельних експериментах *in vitro*. Ядерна фізика та енергетика 22(3) (2021) 300 (Q-3) <https://doi.org/10.15407/jnpae2021.03.300>

4. Л. К. Бездробна, Л. В. Тарасенко, Т. В. Циганок, **В. А. Курочкіна**, В. О. Сушко, Л. І Швайко. Випадки неврахованого опромінення персоналу при спорудженні захисного контуру нового конфайменту в зоні ДСП ЧАЕС. Проблеми рад. медицини та радіобіології. 22 (2017) 316. http://nbuv.gov.ua/UJRN/Prmtr_2017_22_26

5. **В. А. Курочкіна**. Радіоізотопи цезію і досвід цитогенетичної дозиметрії за аварійних ситуацій. Ядерна фізика та енергетика 24 (2023) 360. (Q-4) <https://doi.org/10.15407/jnpae2023.04.360>

Структура та обсяг дисертації.

Дисертаційна робота складається з анотації, вступу, 4-х розділів, висновків, списку використаних джерел літератури (177 найменування), містить 19 таблиць, 14 рисунків. Робота викладена на 130 сторінках машинописного тексту, з них основного тексту – 112 с.

Характеристика особистості здобувача. Дисертант має високу кваліфікацію в галузі біології та радіобіології, зокрема з радіаційної цитогенетики людини, достатньо вільно володіє англійською мовою.

Оцінка мови та стилю дисертації. Дисертація написана фаховою українською мовою, текстове подання матеріалу відповідає стилю науково-дослідної літератури.

Рецензенти рекомендують: відповідно до п.15 Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 12 січня 2022 р. № 44, *пропонується такий склад разової ради:*

Голова ради:

Липська Алла Іванівна, доктор біологічних наук (спеціальність – 03.00.01 – радіобіологія), с.н.с., завідувачка відділу радіобіології та радіоекології ІЯД НАН України.

Рецензенти:

Рябченко Наталія Миколаївна – кандидат біологічних наук (спеціальність – 03.00.01 – радіобіологія), старший дослідник, с.н.с. відділу радіобіології та радіоекології ІЯД НАН України.

Родіонова Наталія Костянтинівна – кандидат медичних наук (спеціальність – 03.00.01 – радіобіологія), старший науковий співробітник, с.н.с. відділу радіобіології та радіоекології ІЯД НАН України.

Офіційні опоненти:

Дьоміна Емілія Анатоліївна – професор, доктор біологічних наук (спеціальність – 03.00.01 – радіобіологія) зав. відділу біологічних ефектів іонізуючого та неіонізуючого випромінювання Інституту експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є.Кавецького НАН України.

Шеметун Олена Володимирівна – доктор медичних наук (спеціальність – 03.00.15 – генетика), с.н.с., зав. лабораторії цитогенетики Інституту експериментальної радіології Державної установи «Національний науковий центр радіаційної медицини, гематології та онкології Національної академії медичних наук України».

У результаті попередньої експертизи дисертації Курочкиної Віти Анатоліївни і повноти публікації основних результатів дослідження

УХВАЛЕНО:

1. Затвердити висновок про наукову новизну, теоретичне та практичне значення результатів дисертації Курочкиної Віти Анатоліївни на тему: **«Цитогенетична ефективність радіоізопа цезію-137 у лімфоцитах периферичної крові людини в модельних експериментах *in vitro*».**

2. Констатувати, що за актуальністю, ступенем наукової новизни, обґрунтованістю, науковою та практичною цінністю здобутих результатів дисертація Курочкиної В. А. відповідає спеціальності 091 «Біологія та біохімія» **Порядку підготовки здобувачів вищої освіти ступеня доктора філософії та доктора наук у закладах вищої освіти (наукових установах)**, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 23 березня 2016 р. № 261, пп. 6, 7, 8 **Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії**, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 12 січня 2022 р. № 44.

3. Рекомендувати дисертацію Курочкиної В. А. на тему **«Цитогенетична ефективність радіоізопа цезію-137 у лімфоцитах периферичної крові людини в модельних експериментах *in vitro*»** до захисту на здобуття ступеня доктора філософії у разовій спеціалізованій вченій раді за спеціальністю 091 «Біологія та біохімія».

4. Рекомендувати вченій раді Інституту ядерних досліджень затвердити склад разової спеціалізованої вченої ради:

Голова ради:

Липська Алла Іванівна, доктор біологічних наук (спеціальність – 03.00.01 – радіобіологія), с.н.с., завідувачка відділу радіобіології та радіоекології ІЯД НАН України.

Рецензенти:

Рябченко Наталія Миколаївна – кандидат біологічних наук (спеціальність – 03.00.01 – радіобіологія), старший дослідник., с.н.с. відділу радіобіології та радіоекології ІЯД НАН України.

Родіонова Наталія Костянтинівна – кандидат медичних наук (спеціальність – 03.00.01 – радіобіологія), старший науковий співробітник, с.н.с. відділу радіобіології та радіоекології ІЯД НАН України.

Офіційні опоненти:

Дьоміна Емілія Анатоліївна – професор, доктор біологічних наук (спеціальність – 03.00.01 – радіобіологія), зав. відділу біологічних ефектів іонізуючого та неіонізуючого випромінювання Інституту експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р. Є. Кавецького НАН України.

Шеметун Олена Володимирівна – доктор медичних наук (спеціальність – 03.00.15 – генетика), с.н.с., зав. лабораторії цитогенетики Інституту експериментальної радіології Державної установи «Національний науковий центр радіаційної медицини, гематології та онкології Національної академії медичних наук України».

Результати голосування щодо рекомендації до захисту дисертації Курочкиної В. А.

«За» – 16;

«Проти» – немає;

«Утримались» – немає.

Презентація Курочкиної В. А. на 19 стор. додається.

Голова семінару

зав. відділу радіобіології та радіоекології
ІЯД НАН України
д.б.н.

А. І. Липська

Секретар семінару

к.б.н., с.н.с. відділу
радіобіології та радіоекології

О. Б. Ганжа

Учений секретар
ІЯД НАН України



Н. Л. Дорошко