

## ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

на диссертационную работу соискателя Института молекулярной биологии НАН РА Петросян Мариам Самвеловны на тему: «Радиопротекторное действие креатина на энергетический обмен и морфофункциональный статус ядра клетки», представленную на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.00.03 - «Молекулярная и клеточная биология».

Проблема поиска эффективных радиопротекторов биологического происхождения является одной из наиболее актуальных в современной радиобиологии. Это определяется не только возможными военными конфликтами с применением ядерного оружия, но и ставшей реальностью проблемой ядерного терроризма. Актуальность такого поиска также доказывается нашим опытом в отношении аварии на ЧАЭС, а также международным опытом ликвидации последствий аварии на Фукусиме. Однако, как отмечает диссертант, используемые в настоящее время фармакохимические радиопротекторы обладают рядом недостатков, основными из которых являются их высокая токсичность и существенные побочные эффекты. Таким образом, суммируя изложенное выше, можно констатировать явную актуальность и практическую значимость рецензируемого исследования.

Креатин является сегодня одним из популярных адаптогенов. Он безопасен в относительно высоких дозах и в качестве биологической добавки повышает энергетический статус организма, усиливает его активность и выносливость, предотвращает атрофию мышц, поэтому как эргогоническое средство уже не одно десятилетие широко используется в спорте. В течение последних двух десятилетий показано его протекторное действие против окислительного стресса, лежащего в основе процесса старения, развития ряда неврологических заболеваний и последствий воздействия ксенобиотиков и ультрафиолетового излучения, что стало весомым основанием для возрастания популярности креатина, как адаптогена. В последние годы было доказано его существенное генопротекторное действие в отношении митохондриальной ДНК клеток человека, подвергнутых окислительному стрессу. Многочисленными работами показаны антиапоптотические и антиоксидантные механизмы протекторного действия креатина, обуславливающие его статус как протектора митохондрий. Исходя из перечисленного, а также принимая во внимание участие креатина в составе креатин-креатинкиназной системы в поддержании энергетического и Са-гомеостаза клетки, в работе обосновывается предположение о наличии у креатина значительного радиопротекторного потенциала и ставится цель - исследование радиопротекторного действия креатина в отношении энергетического обмена и морфофункционального статуса ядра, которые являются первичными мишенями действия радиации. Таким образом, научная обоснованность темы диссертационной работы М.С. Петросян, ее цели и конкретных задач не вызывают никаких сомнений.

Работа написана в традиционном стиле: включает введение, обзор литературы, материал и методы исследования, анализ результатов и их обсуждение, заключение и выводы. Диссертация изложена на 122 страницах, иллюстрирована 18 рисунками и 4 таблицами. Указатель литературы содержит 220 источников. По материалам диссертации опубликовано 16 работ и получен один патент.

Соответственно цели работы сформулированы четкие задачи и подобраны адекватные методы исследования. Полученные данные подвергнуты достаточно глубокой статистической обработке с использованием ряда соответствующих параметрических и непараметрических методов.

Обзор литературы в работе соответствует контексту поставленных задач с соответствующими ссылками на академические источники последних лет. Автором обсужден широкий спектр литературных данных, касающихся воздействия радиации на организм как на молекулярном, так и на клеточном и организменном уровнях; при этом диссертант не избегает представления различных точек зрения и определения своего отношения к ним.

Полученные экспериментальные данные представлены в виде текста, таблиц и диаграмм и обсуждены с привлечением соответствующих литературных данных. Учитывая высокую чувствительность креатинкиназы к структурно-функциональным перестройкам в клетке, и, в частности, к биоэнергетической дисфункции, диссертант использует анализ пострадиационных изменений уровня активности креатинкиназы в присутствии и в отсутствие креатина, как одну из моделей для оценки радиомодифицирующего действия креатина, а также для обсуждения адаптационных возможностей креатин-креатинкиназной системы. На основании сравнительного анализа динамики пострадиационных изменений уровней активности креатинкиназы, индуцированных воздействием однократного рентгеновского и однократного/дробного радиочастотного излучений, диссертант делает выводы о ее существенных адаптационных возможностях, их тканеспецифичности и пластичности, которые отличаются новизной и расширяют наши представления о физиологической роли креатин-креатинкиназной системы в клетке.

Как свидетельствуют полученные диссертантом данные, пострадиационные изменения морфофункциональных параметров ядерно-ядрышкового аппарата гепатоцитов также имеют компенсаторно-адаптационный характер и направлены не на замещение погибших клеток новыми, а на повышение функциональной активности оставшихся клеток за счет их полиплоидизации. Использование диссертантом различных моделей для доказательства наличия у креатина противолучевой активности убедительно решает основную задачу обсуждаемой работы. Креатин в растворе глюкозы в виде пищевой добавки существенно стимулирует нативные адаптационные возможности креатин-креатинкиназной системы мозга и печени крыс к действию рентгеновского излучения; вызывает существенное снижение индуцированной рентгеновским излучением геномной нестабильности гепатоцитов; понижает уровень пострадиационных ДНК-разрывов мононуклеарных клеток периферической крови крыс, демонстрируя таким образом

генопротекторный эффект; оказывает цитопротекторное действие на пострadiационные изменения популяционного состава периферической крови крыс и наконец, оказывает радиопротекторное действие на выживаемость крыс с величиной 67% и увеличенной продолжительностью жизни в 39%.

Указанные радиопротекторные эффекты креатина описаны в научной литературе впервые и обуславливают новизну проделанной работы. Кроме того, они свидетельствуют о системном характере противолучевого действия креатина, что является его существенным преимуществом. С учетом перечисленного диссертант делает заключительный вывод о рекомендации креатина в качестве потенциального радиопротектора, что указывает на практическое значение диссертационной работы.

Работа написана доступным и грамотным языком, сделанные автором выводы убедительны и обоснованы, они адекватно отражают достигнутые результаты.

Автореферат полностью соответствует содержанию диссертационной работы.

Однако, положительная оценка диссертационной работы не исключает наличие вопросов и некоторых замечаний, на которые желательно было бы получить разъяснения соискателя:

1. Обзор литературы написан слишком широко и охватывает ряд вопросов, непосредственно не касающихся цели и задач диссертационной работы. Так например, на стр. 17 отмечается «...Следующий вид геномной нестабильности, *анеуплоидия*, представляет собой изменение числа хромосом в клетках, некратное хромосомному числу...», тогда как классическое определение анеуплоидии гласит – «изменение числа хромосом, не кратное *гаплоидному*...». Или, констатация факта на стр. 18 «...Время задержки митозов *строго зависит* от дозы облучения...» представлено слишком узко, без учета видовых и тканевых особенностей, а также дозы и типа облучения. Подобные неточности, не имеющие прямого отношения к работе, можно было бы избежать при конкретизации и сужении литературного обзора.

2. В разделе «**2.1.2. Дизайн экспериментов**» не совсем понятно, с какой группой животных идет эксперимент (...было использовано 48 белых беспородных крыс-самцов ...) – хотелось бы знать, это животные линии Вистар стадного разведения, или что-то другое?

3. Соискатель не обосновывает выбор доз облучения (тоже самое касается и электромагнитного облучения), что является весьма желательным).

4. Как в любой рукописи, так и в данной работе есть несущественные опечатки и стилистические погрешности: так, например, диссертант не раз злоупотребляет сложными причастными и деепричастными оборотами, утяжеляющими предложения.

В целом, несмотря на отмеченные замечания, представленная диссертация выполнена на высоком научно-техническом уровне и представляет собой законченное в рамках поставленной цели научное исследование, выполненное на весьма актуальную тему.

Таким образом, диссертационная работа М.С.Петросян «Радиопротекторное действие креатина на энергетический обмен и морфофункциональный статус ядра клетки», полностью отвечает требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям в области естественных наук, а его автор заслуживает присуждения степени кандидата биологических наук по специальности 03.00.03 – «Молекулярная и клеточная биология».

Профессор кафедры экологической медицины и радиобиологии Международного государственного экологического института им. А.Д. Сахарова Белорусского государственного университета доктор биол. наук, профессор



С.Б.Мельнов

22.11.2020

