

## ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертацию Шаповалова Станислава Геннадьевича  
**«Дозиметрическая характеристика острого радиационного поражения  
пищеварительного тракта моногастричных животных инкорпорированными  
«горячими» частицами (на примере крыс, морских свинок и свиней)»,**  
представленную в диссертационный совет 24.1.013.01 НИЦ «Курчатовский институт» —  
ВНИИРАЭ на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности  
1.5.1. «Радиобиология»

**Актуальность темы диссертационной работы.** Одним из существенных, но недостаточно изученных факторов риска радиационного поражения человека и животных, является внутреннее облучение организма труднорастворимыми микроскопическими частицами. К образованию и поступлению таких частиц во внешнюю среду могут приводить ядерные испытания, а также тяжёлые радиационные аварии на ядерно-энергетических установках. Тем не менее, наиболее пристальное внимание научного сообщества уделялось поведению радиоактивных веществ в растворимой форме, нежели «горячих» радиоактивных частиц. Затронутая в диссертационной работе Шаповалова Станислава Геннадьевича проблема потенциальной опасности воздействия труднорастворимых высокорadioактивных частиц на животных и человека в результате неконтролируемого поступления таких частиц в окружающую среду, несомненно, является актуальной и перспективной темой в области радиационной защиты и безопасности.

**Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации и их достоверность.** Диссертационная работа выполнена с использованием актуальных методов математического моделирования. Оценка величин поглощенных доз  $\beta$ -облучения слизистой оболочки ЖКТ реализована путем использования современной многофункциональной интерактивной вычислительной системы PTC Mathcad Prime 4.0. Для оценки глубинного распределения поглощенных доз  $\beta$ -излучения в стенке отделов ЖКТ использовалась специализированная дозиметрическая программа VarSkin 4.0.0. Статистический анализ выполнен с привлечением соответствующих поставленным задачам методов обработки данных, поэтому достоверность полученных результатов не вызывает сомнения.

**Научная новизна полученных результатов.** В диссертационной работе используются уникальные экспериментальные данные, ранее недоступные для научного сообщества, полученные в рамках специального задания правительства СССР специалистами ВНИИ радиологии и агроэкологии и ФИЦ вирусологии и микробиологии с участием научного руководителя настоящей работы. На основании этих результатов автором диссертационной работы построены камерные модели и впервые получены кинетические параметры транспорта труднорастворимых радиоактивных частиц в отделах ЖКТ экспериментальных животных. С использованием разработанных автором камерных моделей выполнена оценка поглощенных доз  $\beta$ -облучения слизистой оболочки пищеварительного тракта крыс, морских свинок и свиней. Впервые приведена оценка показателей неравномерности  $\beta$ -облучения по площади внутренней поверхности слизистой оболочки и по глубине в стенке отделов пищеварительного тракта животных. Оцененные автором дозиметрические параметры позволили предложить оригинальный

вариант ранжированной по степеням тяжести дозиметрической шкалы острого радиационного язвенного гастроэнтероколита. С использованием полученной информации впервые проведена дозиметрическая оценка эффективности применения глауберовой соли в качестве средства для антидотной терапии острых радиационных поражений ЖКТ, вызванных внутренним облучением радиоактивными частицами.

**Теоретическая и практическая значимость.** Полученные автором результаты расширяют, уточняют и дополняют знания в области дозиметрии и радиобиологии инкорпорированных радиоактивных веществ. Материалы исследования отражают особенности транспорта труднорастворимых высокордиоактивных частиц в структурных отделах пищеварительного тракта моногастричных животных. Наряду с изучением поведения радиоактивных частиц в организме животных, в работе реализован дозиметрический анализ острого радиационного поражения, представляющего собой недостаточно изученную вариацию острой лучевой болезни, обусловленную облучением ЖКТ инкорпорированными радиоактивными частицами. И, наконец, в работе приведена успешная попытка распространить дозиметрическую оценку не только на пассивное изучение последствий радиационного поражения различной степени тяжести, но и на меры быстрого реагирования, выраженные в форме декорпорационной терапии лекарственными препаратами.

Описанный в работе комплексный подход может найти свое практическое применение в рамках мероприятий по прогнозу исхода и смягчению последствий внутреннего радиационного воздействия труднорастворимых частиц на сельскохозяйственных и домашних животных. Результаты, полученные на поросятах, демонстрируют неплохие перспективы возможной реализации данного подхода для изучения и попыток минимизации внутреннего радиационного поражения пищеварительного тракта человека.

**Соответствие содержания автореферата содержанию диссертации.** Автореферат в достаточной мере отражает содержание диссертационной работы и позволяет составить общее впечатление о методологии и основных результатах описанного исследования.

**Полнота изложения основных результатов диссертации в рецензируемых научных изданиях.** Основные результаты диссертационной работы опубликованы в 5 печатных работах в рецензируемых научных изданиях, включенных в перечень ВАК и/или индексирующихся в международных базах данных Web of Science и Scopus.

**Структура и объем диссертационной работы.** Диссертация состоит из введения, трех глав, заключения, выводов и списка использованной литературы. К тексту прилагается список сокращений и условных обозначений. Текст работы изложен на 129 страницах и содержит 15 таблиц, 14 рисунков. Список использованной литературы состоит из 238 источников.

В разделе **Введение** автор представляет обоснование актуальности темы диссертационной работы, освещает ее научную новизну, теоретическую и практическую значимость, а также формулирует цель, задачи и основные положения, выносимые на защиту.

В **главе 1**, представляющей собой обзор литературы, приводится анализ ранее опубликованных данных, затрагивающих основные тематические разделы исследования. Вступительная часть главы посвящена «горячим» радиоактивным частицам. В ней

представлена их общая характеристика, описаны некоторые особенности, а также раскрывается потенциал таких частиц в качестве одного из факторов риска внутреннего радиационного воздействия на пищеварительный тракт различных млекопитающих. Далее изложена суть методики камерного анализа в контексте ее применения для построения многокамерных моделей процесса транспорта «горячих» радиоактивных частиц через структурные отделы ЖКТ животных. В следующем параграфе описывается подход к оценке поглощенных доз  $\beta$ -облучения ЖКТ моногастричных животных с учетом результатов, полученных с помощью камерного анализа. Далее приводится описание симптоматики и течения острой лучевой болезни при внешнем облучении и внутреннем радиационном воздействии. Финальный параграф обзора литературы посвящен антидотной терапии с кратким описанием основных средств и способов предотвращения или минимизации радиационного поражения пищеварительного тракта человека и животных.

**Глава 2** посвящена рассмотрению материалов и методов, использованных в настоящем исследовании. В первом параграфе данной главы представлено обоснование выбора экспериментальных животных и информация о биологических объектах исследований (крысах, морских свинках и поросятах), дана подробная характеристика модельных оплавленных радиоактивных частиц, имитирующих локальные выпадения наземного ядерного взрыва на силикатных почвах, и пошаговая методика осуществления экспериментов. Значительное внимание уделяется описанию методик построения камерных моделей транспорта модельных частиц в ЖКТ и оценки дозиметрических параметров (поверхностной поглощенной доз  $\beta$ -облучения пищеварительного тракта животных и поглощенной дозы, сформированной на разных глубинах в биологической ткани). Отдельный параграф затрагивает предпосылки для разработки дозиметрической шкалы степеней тяжести острого радиационного поражения пищеварительного тракта животных в форме язвенного гастроэнтероколита. В заключительном параграфе автор описывает методическую основу и приводит необходимую экспериментальную базу, потребовавшуюся для того, чтобы оценить эффективность применения слабительного – глауберовой соли в качестве антидота, минимизирующего радиационное поражение от инкорпорированных в пищеварительный тракт животных радиоактивных частиц с дозиметрической точки зрения (по показателю предотвращенной дозы внутреннего облучения).

**Глава 3** является результирующей частью диссертационного исследования, а каждый из ее тематических параграфов завершается самостоятельными промежуточными выводами и необходимыми ссылками на представленные в них результаты.

*Параграф 3.1* полностью посвящен анализу основных закономерностей транспорта модельных радиоактивных частиц в пищеварительном тракте экспериментальных животных. В данном параграфе автор приводит разработанные им трехкамерные модели транспорта радиоактивных частиц в ЖКТ крыс, морских свинок и поросят. В материалах параграфа представлены полученные автором решения линейных дифференциальных уравнений в аналитическом виде. Автором впервые установлены кинетические параметры транспорта модельных частиц, и определено среднее время пребывания этих частиц в ЖКТ животных в целом. Полученная с использованием разработанных камерных моделей динамика содержания частиц в рассматриваемых отделах ЖКТ удовлетворительно согласуется с экспериментальными данными. Результаты сравнения полученной величины среднего времени пребывания в ЖКТ силикатных радиоактивных частиц и

непереваренного корма позволяют сделать вывод о том, что процесс транспорта силикатных частиц диаметром до 160 мкм в ЖКТ использованных экспериментальных животных существенно не отличается от перемещения частиц корма, имеющих меньшую плотность.

Основные результаты анализа дозиметрических показателей поражения пищеварительного тракта экспериментальных животных модельными частицами приведены в *параграфе 3.2*. В начале параграфа представлены результаты сравнения динамики формирования поглощенных доз  $\beta$ -облучения слизистой оболочки различных отделов ЖКТ животных после однократного перорального поступления радиоактивных частиц трех различных моделей. Автором определено, что при достаточно однотипном характере динамики формирования поглощенных доз «рениевая» модель демонстрирует статистически значимое отличие по величине дозы, сформированной в поверхностном слое слизистой оболочки, от двух других моделей, превышая ее практически вдвое. Однако с учётом значительного ослабления  $\beta$ -излучения «рениевой» модели в стенке пищеварительного тракта дозы облучения глубоководящих слоев стенки пищеварительного тракта оказываются примерно в 2 раза меньше, чем дозы облучения от частиц «трехкомпонентной» модели. Также отмечается крайне неравномерное облучение внутренней поверхности слизистой оболочки ЖКТ животных с наличием участков, подвергающихся максимальному радиационному воздействию. На этих участках локализации радиоактивных частиц – в кардиальной и пилорической частях желудка и фрагментарно в толстом отделе кишечника обнаруживались очаги язвенного поражения, являющиеся ведущим симптомом острого радиационного язвенного гастроэнтероколита. Далее автор соотносит полученные им величины дозиметрических параметров с клинической и патологоанатомической картинами радиационного поражения пищеварительного тракта экспериментальных животных, тем самым впервые представляя вариант дозиметрической шкалы четырех степеней тяжести острого радиационного язвенного гастроэнтероколита у моногастричных животных. В заключении параграфа приведено краткое сравнение дозовых диапазонов и показателей выживаемости при остром радиационном язвенном гастроэнтероколите и острой лучевой болезни при внешнем облучении, описанной в литературном обзоре диссертации.

В финальном параграфе главы 3 приводится оценка эффективности смоделированных защитных мероприятий, направленных на снижение тяжести радиационного поражения пищеварительного тракта животных при инкорпорации в их организм радиоактивных частиц. В рамках данного этапа исследования, в качестве средства, предназначенного для снижения тяжести радиационного поражения ЖКТ животных, использовалась глауберова соль, зарекомендовавшая себя как достаточно эффективное слабительное средство. Обнаружены незначительные отличия транспортных характеристик радиоактивных частиц в пищеварительном тракте морских свинок, получивших антидот-терапевтическое средство, от показателей транспорта в ЖКТ морских свинок, оставленных без лечения. Среднее время пребывания модельных частиц в ЖКТ при этом сократилось на 6 часов. Далее приводятся одни из наиболее важных результатов, полученных в рамках настоящей диссертационной работы, а именно результаты дозиметрической оценки эффективности применения данного антидота. Автором показано, что при начале декорпорационной терапии в течение трех часов после попадания в организм труднорастворимых радиоактивных частиц (при условии соблюдения определенной дозировки) предотвращенная доза внутреннего облучения

может составить от 7 до 21 Гр, что сопровождается снижением показателя смертности животных на 40% и заметным ослаблением тяжести радиационного язвенного поражения их пищеварительного тракта.

В разделе **Заключение** С.Г. Шаповалов подводит итоги исследования, обобщая полученные им результаты. Автор еще раз акцентирует внимание на актуальности темы, теоретической и практической значимости работы, а также дает рекомендации по использованию основных результатов, отмечая их потенциальную полезность, в том числе и для решения задач, связанных с радиационной безопасностью человека. Важно отметить, что автором определены сразу несколько позиций относительно основных перспективных направлений дальнейшего развития выполненного им исследования, начиная с планирования новых радиобиологических экспериментов и последующего проведения теоретических дозиметрических оценок и заканчивая разработкой предложений по совершенствованию систем быстрого реагирования в животноводстве в острый период после инцидентов, сопряженных с загрязнением окружающей природной среды радиоактивными веществами различного происхождения.

Сформулированные автором **выводы** логичны, полностью соответствуют представленным результатам и строго соотносятся с положениями, выносимыми на защиту, а также с целью и задачами работы.

**Замечания по оформлению и содержанию диссертации. При ознакомлении с текстом диссертационной работы возникли следующие вопросы и замечания:**

1. Обнаружены банальные опечатки: На стр. 11 автореферата и на стр. 53 текста диссертации опечатка ...В случае для просят...(вместо поросят!)
2. Почему автором рассматривается только  $\beta$ -излучение? В лит обзоре обсуждается присутствие альфа-излучателей в составе ГЧ. В главе Материалы и методы (п.2.3) автором приводятся аргументы в пользу исследования только  $\beta$ -излучения (в автореферате в актуальности темы данное обоснование было бы нелишним): автор указывает, что обосновывает при облучении молодыми ПЯД опасность в основном представляет именно  $\beta$ -излучение. Это актуально в настоящее время? В ЗаклЮчении автором вновь обсуждается эта тема, и вот эти факты логичнее было бы привести во введении, изначально исключая появление вопросов у читателей.
3. В разделе Достоверность результатов изложено описание статистических методов, а не обоснование достоверности.
4. Автору следует применять более точные формулировки, касающиеся результатов проверки статистическим критерием. На стр. 72 автор пишет «...что свидетельствует об отсутствии статистически значимых различий между результатами экспериментов и результатами математического моделирования». Статистические тесты и критерии могут либо отрицать нулевую гипотезу, либо не отрицать нулевую гипотезу. Данный вывод автора правильнее оформить в виде выражения «... не удалось обнаружить статистически значимых различий...».

Дополнительно, в порядке обсуждения полученных автором результатов, хотелось бы обсудить следующие вопросы:

1. о выживаемости животных после применения антидота, что является важным для практических целей наблюдением.
2. о применении программного продукта VarSkin для оценок доз на слизистую кишечника. Автор обосновывает применение данного программного продукта следующим аргументом: «В целом выбор данного программного кода для

расчетов глубинного распределения поглощенных доз во многом обуславливается удовлетворительным согласием расчетных и экспериментальных данных, полученных в работе [209], посвященной анализу глубинных распределений поглощенной дозы от  $\beta$ -излучающих радиационных загрязнителей кожного покрова человека». Применимость для отличных от кожи тканей не обсуждается

Отмеченные выше недостатки не снижают общего высокого качества выполненной работы и ценности результатов диссертации для науки и практики.

### Заключение

Диссертационная работа Шаповалова Станислава Геннадьевича «Дозиметрическая характеристика острого радиационного поражения пищеварительного тракта моногастричных животных инкорпорированными «горячими» частицами (на примере крыс, морских свинок и свиней)», представленная на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.1. Радиобиология, является самостоятельной и завершенной научно-квалификационной работой, в которой представлены уникальные и, безусловно, научно обоснованные данные, сочетающие в себе не только фундаментальную составляющую, но и довольно перспективное практическое значение для оценки прогнозирования и устранения последствий неконтролируемого попадания труднорастворимых радиоактивных веществ в окружающую природную среду.

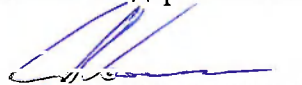
По актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости диссертационная работа С.Г. Шаповалова соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, описанным в пунктах 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 (в редакции от 26.09.2022), а автор работы – Шаповалов Станислав Геннадьевич заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.1. Радиобиология.

Официальный оппонент:

Кандидат биологических наук,

директор Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Южно-Уральский институт биофизики» Федерального медико-биологического агентства

«23» август 2023 г.



Романов Сергей Анатольевич

Романов Сергей Анатольевич,

Тел.: +7 (951) 237 77 10; +7 (915) 269 93 64

Email: romanov@subi.su

456783, Челябинская обл., г. Озерск, Озерское шоссе, Д.19.

Федеральное государственное бюджетное учреждение

науки «Южно-Уральский институт биофизики»

Федерального медико-биологического агентства

Подпись кандидата биологических наук Романова С.А. заверяю

Ученый секретарь ФГБУН ЮУриБФ (ФМБА России)

«23» август 2023 г.



Кочева А.Б.