

СТАНОВИЩЕ

от доц. Д-р Велко Рангелов Рангелов, д.м., Зам. Н-к на Научно-изследователска лаборатория по радиационна защита и радиобиология към Военномедицинска академия – София

ОТНОСНО: Дисертационен труд на биолог ЛЮБОМИРА СТЕФАНОВА ПОПОВА – ХАДЖИЙСКА на тема: „Цитогенетични ефекти от йонизиращо лъчение при диагностични и терапевтични медицински процедури“ – за присъждане на образователна и научна степен „доктор“ по научна специалност 01.06.09. Радиобиология.

В представения дисертационен труд, съдържащ общо 125 страници текст, включително 16 фигури и 23 таблици, дисертантът разработва една значима и актуална тема за радиобиологията, каквато е изследването на цитогенетичните и генотоксични ефекти на ниските дози йонизиращо лъчение, (чиято значимост се обуславя от качеството им на предиктивни маркери за канцерогенезата), и по-специално – изследване на тези ефекти, предизвикани от медицински диагностични и терапевтични процедури. Медицинското облъчване дава най-значимия дозов принос в надфоновото облъчване на човешката популация в наши дни. По обобщени оценки на UNSCEAR (2010), днес медицинското облъчване дава над 98% от надфоновото облъчване и около 20% от общото облъчване на населението. За България, средногодишната индивидуална ефективна доза само от рентгенова диагностика е 0.50 mSv/a.

Работата е структурирана по класическите правила за дисертационен труд и включва: съдържание – 4 стр., списък на най-често използваните съкращения – 1 стр., увод – 2 стр., литературен обзор – 32 стр., цел и

задачи – 1 стр., материали и методи – 12 стр., резултати – 32 стр., дискусия – 20 стр., изводи – 1 стр., приноси – 1 стр., списък на цитираната литература – 16 стр. Цитирани са 212 статии и международни регламенти – всичките на латиница, като над 20% от тях са след 2000-та година.

В уводната част, дисертантът аргументира и обосновава значимостта и актуалността на разработвания проблем, като разглежда и акцентира върху значението на този важен за радиобиологията и радиационната защита въпрос – цитогенетичните ефекти на медицинското радиологично облъчване с диагностична и терапевтична цел.

Ползите за здравето на човека от медицинското приложение на ЙЛ при рентгеновата диагностика, интервенционалната радиология, нуклеарната медицина и лъчелечението са очевидни, но едновременно с това, учените се сблъскват с техния канцерогенен потенциал. Все повече нараства вниманието към защитата на пациента, както и на медицинския персонал при медицинско облъчване.

При ниски дози на облъчване, рискът за здравето на човека винаги е бил във фокуса на противоречия, като оценките се извеждат основно чрез екстраполация на данните от кривата „доза-ефект“ при високи дози. За оценка на биологичния ефект на ниските дози ЙЛ се използва линейната безпрагова зависимост между дозата и дългосрочния риск от индуциране на рак и наследствени ефекти, с което се постулира, че всяка доза ЙР, дори и най-ниската, носи риск от радиационно индуцирана канцерогенеза.

Всичко това дава основание, дисертантът да насочи своето внимание и усилия в проучването и изследването на увреждащите ефекти на ниските дози ЙЛ върху здравето на човека и мотивира търсенето на индуцирана от ниските дози мутагенеза и канцерогенеза.

В стойностния литературен обзор, вниманието на докторанта е насочено върху цитогенетичните ефекти на ЙР и основните биомаркери за

оценката на тези ефекти. Ефектът върху здравето на човека от облъчването с ниски дози ЙЛ не е категорично изяснен. Проучването на ДНК увреждането на ниво хромозома е съществено за определянето на генотоксичния ефект, защото хромозомната мутация е важно събитие в канцерогенезата. За определяне ефекта на ниски дози ЙЛ върху генетичните структури на клетката се прилагат различни биомаркери. Тестът за хромозомни аберации (ХА) и цитокинезис-блок микронуклеус (МН) тестът в лимфоцити от периферна кръв са класически биомаркери за хромозомно увреждане. Генетични алтерации, като хромозомни аберации и формации от микронуклеуси в клетъчната цитоплазма са ранен биологичен признак на канцерогенезата. Тестът за хромозомни аберации е един от най-използваните тестове за докване на мутагенност, а мутацията е ефект от генотоксичното въздействие на даден агент. Нестабилните хромозомни аберации – дицентрици се приемат като „златен стандарт“ в биодозиметрията на радиационните увреждания при човека. Те са „златен стандарт“ за оценка на погълнатата доза и са най-точния биологичен дозиметър. Наличието на дицентрици се счита за специфичен индикатор за радиационно въздействие. ЙР е универсален мутаген и доказан канцероген за човешката популация, инициращ широк спектър от ДНК поражения.

Новост в работата на дисертанта е използването на една нова клетъчна система като среда за изследване на показанията на биомаркерите за оценка на цитогенетичните ефекти на ниски дози ЙЛ – букалната лигавица. Ексфолираните епителни клетки на букалната лигавица са алтернативен източник на материал за мониторинг на генотоксичните ефекти, индуцирани от различни фактори, включително йонизиращи лъчения. При локално въздействие, те са подходящ модел клетъчна система за цялостна оценка на генотоксичния ефект. Голяма част от нововъзникналите неоплазии са с епителен произход, поради което, тези

клетки са особено подходящи за оценка на ефекта от различни мутагени, в това число и на ЙЛ.

В настоящата работа, за определяне ефекта от медицинско облъчване са приложени утвърдени цитогенетични биомаркери: тест ХА и МН в периферни лимфоцити, както и МН в ексфолирани букални клетки. Проучването обхваща пациенти, подложени на медицински процедури с различен дозов принос в общото лъчево натоварване.

В представената работа на Любомира Попова – Хаджийска ясно е формулирана целта на разработката, както и четирите основни задачи, които дисертанта си поставя за постигане на поставената цел.

В раздела „Материали и методи“ са описани изследваните групи лица от двата пола, на възраст от 24 до 80 години, подложени на различно медицинско облъчване.

- Здрави лица, подложени на панорамна дентална рентгенография – изследвани са 32 лица, на средна възраст 52 год. (24-73г.), всичките непушачи. Изследвана е честотата на МН в букални епителни клетки двукратно – непосредствено преди облъчването и 10 дни след това.

- Пациенти, подложени на контрастни рентгенови изследвания. Изследвани са цитогенетичните показатели на общо 51 пациенти, подложени на: церебрална артериография – 7 души, ренална ангиография – 21 души и коронарна ангиография – 23 души. Честотата на ХА и МН в лимфоцити от периферна кръв са анализирани преди и след провеждане на диагностичната процедура, за определяне ефекта от облъчването.

- Пациенти с диференциран карцином на щитовидната жлеза, подложени на лъчелечение с Йод-131. Оценяван е генотоксичния риск след радиоiod терапия при 26 пациенти на възраст от 23 до 76 год. Всички пациенти са анализирани по показател МН, а при 24 от тях и по показател ХА в лимфоцити от периферна кръв. Пробите са взимани двукратно –

непосредствено преди приемането на радиойода и един месец след това. Цитогенетичен анализ на честотата на ХА и МН за всяка изследвана група е извършван два пъти – преди и след медицинското облъчване.

- Собствена контролна група от 209 здрави лица, на възраст от 19 до 73 год., професионално не облъчвани с ЙЛ, при които е анализирана честотата на спонтанно-индуцирани ХА (при 140 лица) и МН (при 124 лица) в периферни лимфоцити и МН в ексфолирани букални епителни клетки (при 50 лица).

Всички данни за изследваните групи, получени от дисертанта в представената работа, са подложени на задълбочен и обстоен статистически анализ, с използване на параметрични (Т-тест за независими и зависими извадки) и непараметрични (методи на Колмогоров-Смирнов, Шапиро-Уйлк и Ман-Уйтни) статистически методи, вариационен, честотен и корелационен анализ.

Получените резултати са представени коректно и нагледно в 23 таблици и 16 фигури. Задълбоченият научен подход на дисертанта се гарантира от дългогодишния професионален опит на Любомира Попова – Хаджийска като научен работник и изследовател в областта на радиобиологията, биодозиметрията и цитогенетичния анализ в Лабораторията по радиационна генетика на НЦРРЗ – най-авторитетната структура в България, разработваща теоретичните и научно-приложни аспекти на съвременната радиобиология и радиационната защита.

Анализът на получените данни показва че:

- честотата на клетките с МН, както и общия брой МН в букалната лигавица показва статистически недостоверно нарастване след панорамна рентгенография;
- при пациентите, подложени на контрастни рентгенови изследвания, честотата на клетките с ХА и на общия брой ХА показва

нарастване, непосредствено след диагностичното облъчване. По-изразено и статистически достоверно е нарастването при групите от пациенти, подложени на ренална и коронарна ангиография. Същите закономерности са отчетени и за честотата на клетките с МН и общия брой МН при групите пациенти, подложени на интервенционални рентгенологични изследвания;

- подобни са тенденциите и закономерностите при пациентите с диференциран тироиден карцином, подложени на йод-терапия и йод-аблация. Наблюдава се статистически достоверно нарастване на честотата на клетките с ХА и на общия брой ХА, както и на честотата на клетките с МН и общия брой МН, в изследването, проведено един месец след терапията.

След представянето на получените резултати, дисертантът прави 4 извода с които съм съгласен и напълно подкрепям. Изводите съответстват напълно на получените резултати и отговарят на поставените задачи, които биолог Хаджийска си е възложила с избраната цел на дисертацията.

1. При панорамна дентална рентгенография не се установява генотоксичен ефект в епителните клетки на букалната лигавица, тъй като не се наблюдава повишение в честотата на МН в букалните клетки.

2. Установено е повишение в честотата на ХА и МН в периферни лимфоцити при пациенти, подложени на контрастно рентгеново изследване. Разликата е статистически значима за показателя ХА, при пациенти с проведена бъбречна и коронарна ангиография.

3. Установено е, че след лъчелечение с радиоiod се наблюдава достоверно повишение в честотата на ХА и МН в лимфоцити от периферна кръв при пациенти с тироиден карцином, което корелира с дозата.

4. Установена е значителна разлика в честотата на МН при пациенти преди провеждане на сърдечна катетризация, в сравнение със спонтанната честота. За всички останали групи не се доказва разлика в честотата на изследваните биомаркери, в сравнение със спонтанната честота.

Актуалността на работата и значимостта на получените резултати личи от предоставената справка за броя и структурата на цитиранията на публикациите, свързани с дисертационния труд на Любомира Попова – Хаджийска в наши и чужди периодични научни издания. Дисертантът представя справка за общо 40 цитирания, като в огромната си част, те са след 2010 год., а 18 цитирания са в последните 5 години (след 2015г.).

Съгласен съм и напълно приемам обявените от дисертанта Любомира Попова-Хаджийска научни и научно-приложни приноси: за пръв път е проучено влиянието на ЙЛ при панорамни зъбни рентгенографии; въведен е метод за изследване на генотоксичност в нова клетъчна система – букални епителни клетки; за пръв път е установена повишена честота на цитогенетични биомаркери при сърдечни катетризации; за пръв път е оценен генотоксичния ефект от вътрешно облъчване при радиойод аблация радиойод терапия.

Част от резултатите от своите проучвания дисертантката е публикувала в специализирани научни издания. В края на работата е представен списък на 4 публикации – 3 статии и 1 доклад, свързани с дисертационния труд.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ:

Дисертационния труд на биолог Любомира Попова – Хаджийска е посветен на безспорно актуален и глобален проблем, какъвто е изследването на биологичните ефекти на медицинското облъчване върху здравето на пациентите, а от там и върху цялата популация. Работата е оформена и структурирана правилно. Поставените задачи са актуални и са разработени успешно. Изпълнени са на адекватно научно ниво и направените изводи са достатъчно обосновани. Получени са оригинални

резултати с практическо приложение, с важен и актуален за науката и практиката принос. Те потвърждават способността на докторанта за самостоятелна изследователска работа. Дисертацията има редица важни научно-приложни приноси, които ще допринесат за обогатяване на научното познание в областта на радиобиологията и радиационната защита при медицинско облъчване.

Считам, че дисертационния труд „Цитогенетични ефекти от йонизиращо лъчение при диагностични и терапевтични медицински процедури“ отговаря на всички изисквания на Закона за КРАС и Правилника на НЦРРЗ за придобиване на образователна и научна степен „доктор“.

Въз основа на гореизложеното, предлагам на Уважаемото Научно жури да гласува „за“ присъждане на образователната и научна степен „Доктор“ на биолог Любомира Стефанова Попова – Хаджийска.

**14.11.2019 г.
гр. София**

**Изготвил становището:
Доц. д-р Велко Рангелов, д.м.**

