

## УТВЕРЖДАЮ

ИО директора ФГБУН ИБК РАН  
кандидат биологических наук

Масулис Ирина Станиславовна

«25 мая» 2018 г.

## ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Федерального государственного бюджетного учреждения науки

Института биофизики клетки Российской академии наук

на диссертацию Богачевой Елены Васильевны «Влияние электромагнитных полей метрового диапазона длин волн на  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$  обмен в изолированном сердце крысы», представленную на соискание ученой степени кандидата биологических наук

по специальности 03.01.02 – Биофизика

**Актуальность темы.** Повсеместное распространение антропогенных источников электромагнитных излучений (ЭМИ), актуальность проблем электромагнитной безопасности и практического применения ЭМИ в медицине делают крайне важным изучение механизмов их действия на живые системы. В результате многолетних исследований, выполненных до настоящего времени российскими и зарубежными научными коллективами, показана критическая зависимость биологических эффектов неионизирующих ЭМИ от параметров и условий воздействия. Однако, несмотря на активное использование ЭМИ метрового диапазона длин волн (от 30 до 300 МГц), в частности, в теле- и радиопередающих системах, а также наиболее строгие предельно допустимые уровни для этого диапазона, задача оценки безопасного использования носимых радиостанций остается до конца не решенной. Следует отметить, что источники ЭМИ метрового диапазона длин волн нередко используются вблизи жизненно важных органов, например, головы, сердца, а также могут оказывать потенциально негативное влияние на сердечно-сосудистую, нейроэндокринную, иммунную и другие системы организма. В этой связи возникает несколько актуальных проблем, требующих корректного и неотложного решения.

Одна из таких проблем связана с оценкой распределения удельной поглощенной мощности (УПМ) в биологических объектах, подвергающихся действию ЭМИ метрового диапазона в ближней зоне источников. Корректное определение уровней УПМ является важной задачей при исследовании биологического действия низкоинтенсивных ЭМИ радиочастотного диапазона и при определении гигиенических стандартов для этих излучений. Одной из задач диссертационного исследования Е.В.Богачевой являлись расчет и измерение распределения УПМ в облучаемых объектах с привлечением современных

методов численной и экспериментальной дозиметрии и уникальных экспериментальных установок.

Отсутствие специфических реакций на действие низкоинтенсивных ЭМИ определяет проблему выбора биологических показателей в оценке действия электромагнитной энергии на организм. Отдельное внимание уделяется реакциям сердечно-сосудистой системы и ее компонентов. Ведущую роль в работе сердечно-сосудистой системы играет сердце, поэтому важной задачей является изучение биофизических аспектов возможных патологических процессов, протекающих в сердце в условиях электромагнитной экспозиции. Возникновение патологий сердца, которые связаны с изменениями возбудимости и проводимости миокарда, обусловлено нарушениями систем ионной трансмембранной передачи. В связи с этим особый интерес представляет изучение влияния ЭМИ на процесс электромеханического сопряжения в сердце, одним из компонентов которого является система  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$  обмена. Несмотря на многочисленные исследования в этом направлении, молекулярные механизмы действия ЭМИ метрового диапазона на клеточном уровне до сих пор остаются мало изученными. В настоящее время предполагается тесная взаимосвязь между ионотранспортными системами в клетках и свободно-радикальными процессами. В частности считается, что развитие любого патологического процесса связано с активизацией перекисного окисления липидов (ПОЛ), которое, в свою очередь, может оказывать влияние на работу каналов, насосов и ионообменных структур плазматической мембраны клетки. Учитывая современные экспериментальные данные и теоретические представления, в диссертационной работе Е.В.Богачевой решались задачи исследования действия ЭМИ с частотой 171 МГц и максимальной УПМ 0.46 мВт/кг (от носимой радиостанции «Радий-301») на транспорт ионов  $\text{Ca}^{2+}$  при активации  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$  обмена изолированного сердца крысы, изменение внутриклеточной концентрации ионов  $\text{Ca}^{2+}$  ( $[\text{Ca}^{2+}]_i$ ) в изолированных кардиомиоцитах крыс, процессы ПОЛ и общую антиоксидантную активность сыворотки крови крыс.

**Научная новизна.** Впервые в рамках диссертационной работы Е.В.Богачева на достаточном экспериментальном материале провела комплексное исследование молекулярно-клеточных основ взаимодействия ЭМИ с частотой 171 МГц и максимальной УПМ 0.46 мВт/кг с изолированными компонентами сердечно-сосудистой системы. Выявлены возможные механизмы реализации ответов транспортной системы  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$  обмена в миокарде на воздействие ЭМИ метрового диапазона. Впервые установлены дозы облучения, вызывающие активацию ПОЛ и угнетение системы антиоксидантной защиты организма, показана зависимость эффектов облучения от УПМ и длительности экспозиции.

**Общая характеристика работы.** Диссертация изложена на 118 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, методической части, 3 разделов результатов собственных исследований, заключения и выводов; содержит 36 рисунков, 13 таблиц. Библиографический указатель включает 177 источников (56 - отечественных и 121 - зарубежных).

В обзоре литературы представлены современные сведения о биологических эффектах и механизмах действия ЭМИ радиочастотного диапазона с детальным рассмотрением метрового диапазона длин волн, основных методах численной дозиметрии ЭМИ радиочастотного диапазона, биологической роли и регуляции  $\text{Ca}^{2+}$  и  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$  обмена в сердце, влиянии ЭМИ на процессы ПОЛ. Обзор литературы содержит необходимые сведения, выполнен грамотно с объективной критической научной оценкой имеющихся данных по проблематике исследования.

Методическая часть содержит описание методов инструментальных измерений интенсивности ЭМИ и оценки величины поглощения электромагнитной энергии в исследуемых объектах, методов компьютерного моделирования, методов перфузии изолированного сердца крысы и регистрации  $\text{Na}^+$ -зависимых потоков  $\text{Ca}^{2+}$  в процессе  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$  обмена, методов анализа  $[\text{Ca}^{2+}]_i$ , методов определения продуктов ПОЛ и общей антиоксидантной активности, использованных статистических процедур. Используемые в работе методы представляются вполне адекватными для решения поставленных задач и соответствуют современному уровню научных исследований.

В главах 3, 4 и 5 изложены в логической последовательности результаты собственных исследований, они иллюстрированы наглядными рисунками и таблицами. Важным и первым этапом в выполнении исследований является дозиметрическая оценка поглощенной электромагнитной энергии методами математического моделирования. Автор проанализировал возможные условия экспозиции биологических объектов, используемых в работе, определил количественные значения поглощенной энергии, которые необходимы в последующей трактовке регистрируемых биологических эффектов. Использование модели изолированного по методу Лангендорфа сердца крысы позволило автору изучить динамику изменений показателей  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$  обмена до, в процессе и после экспозиции ЭМИ с частотой 171 МГц, напряженностью 180 В/м и УПМ 0.46 мВт/кг. Стоит отметить, что предложенная биологическая модель является научно признанной и позволяет проводить изучение отдельных механизмов действия ЭМИ, исключив влияние всего организма на протекающие процессы в рассматриваемом органе. Проведенные экспериментальные исследования показали изменения  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$  обмена в миокарде в процессе и после экспозиции, а именно снижение скорости поглощения и увеличение выхода внутриклеточных ионов  $\text{Ca}^{2+}$  из кардиомиоцитов. Полученный результат позволил диссертанту прийти к выводу о нарушениях регуляции внутриклеточного кальция за счет выхода его из саркоплазматического ретикула при действии ЭМИ на миокард, при этом функциональное состояние белка, осуществляющего  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$  обмен, оставалось интактным. С использованием модели культуры изолированных клеток кардиомиоцитов автор проверяет гипотезу об увеличении  $[\text{Ca}^{2+}]_i$  после облучения ЭМИ за счет выхода кальция из внутриклеточных депо. Было доказано, что 3-х минутная экспозиция ЭМИ приводит к существенному росту  $[\text{Ca}^{2+}]_i$  в кардиомиоцитах. Ингибиторный анализ показал, что обработка кардиомиоцитов антиоксидантом гистохромом, подавляющим процессы ПОЛ,

снижает  $[Ca^{2+}]_i$  в кардиомиоцитах, а при сочетанном воздействии с ЭМИ снимает эффект излучения. Из этих результатов автор делает вывод о том, что воздействие ЭМИ приводит к активации процессов ПОЛ, что, в свою очередь, ведет к мобилизации ионов кальция из внутриклеточных депо. Отдельное место в работе занимает исследование влияния различных УПМ и длительностей экспозиции ЭМИ метрового диапазона длин волн на весь организм, а также изучение характера поглощения электромагнитной энергии, влияющих на процессы инициации ПОЛ. В результате экспериментальных исследований установлены сложные зависимости эффектов от энергетических и временных условий экспозиции, что указывает на важную роль дозы облучения в наблюдаемых эффектах.

В заключении проведена оценка полученных результатов, их обобщение, значимость в фундаментальном и прикладном аспектах, перспектива использования полученных результатов для экспериментального обоснования и разработки нормативных документов, определяющих электромагнитную безопасность в исследованном диапазоне частот.

Выводы соответствуют поставленным задачам и полностью отражают результаты проведенного исследования. Опубликованные по теме диссертации работы в полной мере отражают изложенный в работе материал. Содержание автореферата соответствует основным положениям диссертации.

**Обоснованность и достоверность полученных результатов и выводов** диссертационной работы основывается на достаточном по объёму экспериментальном материале, полученном с использованием необходимого числа экспериментальных животных, обеспечены комплексом использованных математических, дозиметрических, физиологических и биохимических методов исследования. При обработке полученных результатов использовались адекватные статистические методы. Необходимо отметить, что работа Е.В.Богачевой выполнена на высоком методическом уровне с использованием уникального оборудования. Достоверность полученных результатов не вызывает сомнений. Рисунки и таблицы, представленные в работе, наглядно демонстрируют основные полученные результаты.

**Значимость для науки полученных автором диссертации результатов.** Представленная к защите диссертация Богачевой Елены Васильевны вносит существенный вклад в понимание механизмов действия низкоинтенсивного ЭМИ метрового диапазона на ионотранспортные системы клеток миокарда, расширяет современные представления о реализации ответа сердечно-сосудистой системы на действие электромагнитного фактора.

**Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации.** Исследование закономерностей взаимодействия электромагнитных волн с различными функциональными системами биологических объектов, а также их влияние на состояние организма в целом является одним из важных условий для разработки стратегии электромагнитной безопасности в условиях стремительного роста уровней электромагнитного загрязнения окружающей среды. Качественное и количественное

изучение эффектов поглощения энергии неионизирующих ЭМИ необходимы для понимания перспективных направлений развития электромагнитной терапии.

Научные положения и выводы диссертационной работы будут интересны и полезны для специалистов в области физиологии, биофизики, радиационной биологии, безопасности и гигиены электромагнитных излучений, физиотерапии.

**Личное участие автора в получении результатов диссертации** состоит в анализе проблемы воздействия ЭМИ радиочастотного диапазона на кальциевый гомеостаз и процессы ПОЛ, выполнении бóльшей части экспериментальных исследований, планирования экспериментов, подготовки публикаций, проведении статистической обработки, анализа и обобщения полученных данных, формулировке научной новизны, положений и выводов диссертации.

**Замечания и вопросы по диссертационной работе.** Принципиальных замечаний, снижающих ценность представленного диссертационного исследования нет. В процессе изучения материалов диссертационной работы возникли некоторые небольшие замечания и вопросы.

1. Почему автором проведена дозиметрическая оценка для всех используемых биологических объектов кроме культуры кардиомиоцитов? Чем объясняется отсутствие оценки поглощения электромагнитной энергии клетками культуры? Если облучение происходило в ближней зоне источника и линейные размеры облучаемого объекта значительно меньше длины волны, то возможны сильные неоднородности поглощения энергии ЭМИ, а, следовательно, различный ответ клеток, принимая во внимание зависимость эффектов от УПМ. Как это учитывалось при получении и обработке экспериментальных данных?

2. Требуется пояснение, каким образом автор экстраполирует изменения процессов ПОЛ и антиоксидантной активности в сыворотке крови при действии ЭМИ на весь организм животного, минуя, по крайней мере, изменения тех же показателей в плазме крови, в форменных элементах крови, в органах и тканях организма, где эти показатели не регистрировались?

3. Автор лишь ссылается, но не имеет собственных данных об изменении активности кальциевых каналов плазматической мембраны при воздействии ЭМИ. Какова роль этих каналов в наблюдаемых эффектах?

4. Достаточно сложно понять из текста диссертации и автореферата, какое число независимых экспериментов было в каждой серии, иногда это вообще не указано ни в тексте, ни в подписях к рисункам.

5. В тексте диссертации и автореферата присутствуют опечатки, стилистические погрешности и пунктуационные ошибки.

Указанные замечания носят рекомендательный характер и не влияют на главные результаты диссертационной работы.

**Заключение.** Диссертационное исследование Елены Васильевны Богачевой на тему «Влияние электромагнитных полей метрового диапазона длин волн на  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$  обмен в изолированном сердце крысы», выполненное при научном руководстве доктора медицинских наук, профессора В.В. Алабовского, является завершенной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной задачи изучения биофизических и молекулярно-клеточных механизмов действия электромагнитного излучения метрового диапазона длин волн.

По актуальности, объему выполненных исследований, научной, теоретической и практической значимости представленных результатов работа соответствует требованиям пп. 9, 10, 11, 13, 14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением правительства Российской Федерации от 24.03.2013 г. № 842 (в редакции постановления Правительства Российской Федерации от 21.04.2016 № 335), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.01.02 – Биофизика.

Отзыв рассмотрен и одобрен на расширенном научном семинаре лаборатории биологических эффектов неионизирующих излучений ФГБУН Института биофизики клетки РАН 24 мая 2018 года, протокол №2.

142290, Московская обл., г. Пущино, ул. Институтская, д. 3, ИБК РАН  
тел.: (4967)739412, e-mail: a\_b\_g@mail.ru

Главный научный сотрудник  
лаборатории биологических эффектов неионизирующих излучений  
Федерального государственного бюджетного учреждения науки  
Института биофизики клетки Российской академии наук  
доктор физико-математических наук,  
профессор



Гапеев Андрей Брониславович



Подпись  
Гапеев А. Б.  
Удостоверяю *зав. лапц.*

*25.05.2018*