

УТВЕРЖДАЮ

Ректор КГУ им. К.Э. Циолковского

М.А. Казак

2026 г.



ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения
высшего образования «Калужский государственный университет им. К.Э. Циолковского»
(КГУ им. К.Э. Циолковского)

на диссертационную работу Мельниковой Анжелики Александровны
на тему «Оценка влияния ионизирующих излучений и антибиотика антрациклинового
ряда доксорубина в отношении клеточных линий опухолевого и нормального
происхождения *in vitro*» по специальности 1.5.1. Радиобиология

Актуальность темы исследования

Актуальность диссертационного исследования не вызывает сомнений и обоснована выраженным ростом онкологической заболеваемости в Российской Федерации, превысившей, по данным А.Д. Каприна (2024), порог в 600 000 новых случаев ежегодно. В условиях поиска путей повышения выживаемости пациентов и качества их жизни адронная терапия представляется одним из наиболее перспективных направлений современной радиационной онкологии. Острая необходимость в проведении фундаментальных и трансляционных исследований в этой области обусловлена потребностью в оптимизации режимов фракционирования и снижении токсической нагрузки на критические органы и ткани. Представленная диссертационная работа подчеркивает, что цитотоксический эффект ионизирующего излучения в значительной степени реализуется через индукцию апоптоза, сложный процесс, регулируемый взаимодействием белков семейства Bcl-2. Особое значение в работе уделяется изучению баланса про- и антиапоптотических систем, в частности генов *PMAIP1* (Noxa) и *BIRC5* (Survivin), а также потенциалу синергического взаимодействия ионизирующего излучения с химиотерапевтическими агентами, такими как доксорубин. Исследование данных механизмов при воздействии синхротронного излучения позволяет не только раскрыть фундаментальные аспекты ОБЭ тяжелых заряженных частиц, но и обосновать новые стратегии радиосенсибилизации.

В связи с этим диссертационная работа Мельниковой А.А. посвящена решению фундаментальной и прикладной проблемы разработки научно-обоснованных подходов к оптимизации адронной терапии посредством интеграции физических параметров.

Согласно ознакомлена Мельникова А.А.
1 04.05.2026

ЖУРНАЛ № 2321
ДАТА 04.05.2026
КОЛ-ВО ЛИСТОВ:
ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России

излучения (микродозиметрия, распределение поглощенной дозы, ЛПЭ) и молекулярно-биологических факторов радиочувствительности.

Обоснованность научных положений

Положения, выносимые на защиту, отличаются научной обоснованностью, логичностью и подтверждаются результатами проведенных автором исследований.

Положение о различной чувствительности клеточных линий к комбинированному действию доксорубина и корпускулярного излучения, а также к различным типам ионизирующего излучения обосновано результатами экспериментальных исследований. Автор продемонстрировала дифференцированный ответ клеток аденокарциномы молочной железы (MCF-7), фибробластов (hTERT), гепатоцеллюлярной карциномы (HUN-7), плоскоклеточной карциномы шейки матки (HeLa) и нейробластомы (SK-N-BE(2)) по показателям клоногенной, пролиферативной активности и метаболической активности. Особо отмечена резистентность клеток нейробластомы SK-N-BE(2). Указание на максимальную чувствительность MCF-7 к комбинированному действию доксорубина и корпускулярного излучения, а фибробластов hTERT – к корпускулярному излучению, коррелирует с общими представлениями о радиобиологической активности клеточных типов и свойствах различных видов излучения.

Положение о дифференцированных значениях ОБЭ для ионов ^{12}C и протонного излучения в зависимости от клеточной линии, подтверждается количественными данными, полученными в ходе экспериментов. Представленные автором значения ОБЭ свидетельствуют о закономерностях, связанных с типом излучения и клеточными особенностями. Наиболее высокие значения ОБЭ для ионов ^{12}C и протонов в клетках hTERT и SK-N-BE(2) указывают на их повышенную чувствительность к этим видам излучения, что согласуется с данными первого положения.

Положение о выявленной корреляционной зависимости между экспрессией генов *BIRC5* и *PMAIP1* и радиобиологическими показателями подтверждается статистически значимыми результатами анализа.

Все положения, выносимые на защиту, являются научно обоснованными, логически последовательными и подкреплены экспериментальными данными. Они отражают ключевые результаты исследования, демонстрируя как физико-химические аспекты взаимодействия излучения с клеткой, так и молекулярно-биологические механизмы ответа на терапевтические воздействия. Представленные положения имеют самостоятельное научное значение и в совокупности вносят существенный вклад в решение задачи повышения эффективности адронной терапии.

Новизна исследования

Научная новизна диссертационной работы заключается в получении приоритетных данных о биологических эффектах ионизирующего излучения различного качества в широком диапазоне физических характеристик и биологических моделей. Впервые в рамках единого исследования реализован комплексный методологический подход к оценке радиобиологического ответа пяти различных клеточных линий, обладающих разным генетическим профилем и тканевым происхождением (иммortalизованные фибробласты hTERT, аденокарцинома молочной железы MCF-7, нейробластома SK-N-BE(2), аденокарцинома шейки матки HeLa и гепатоцеллюлярный рак HUH-7).

Автором впервые предложен и реализован алгоритм сопряженного анализа выживаемости (посредством анализа колониеобразования), пролиферативной динамики, количественной оценки митохондриальной активности (MTT-тест) и анализа жизнеспособности методом проточной цитометрии (с использованием 7-AAD). Такая интеграция методов позволила выйти за рамки классической оценки радиочувствительности и получить объективную, многомерную картину клеточного ответа на комбинированное применение физических (γ -излучение, протоны, ионы ^{12}C) и химических (доксорубицин) факторов.

Впервые в радиобиологической практике установлена статистически значимая зависимость между ЛПЭ ионизирующего излучения и динамикой экспрессии ключевых регуляторов апоптотического каскада – проапоптотического гена *PMAIP1* (Noxa) и антиапоптотического гена *BIRC5* (Survivin). Выявленные закономерности позволяют на молекулярном уровне объяснить фенотипические проявления радиочувствительности и радиорезистентности различных типов опухолей. Научная новизна работы дополняется выявлением ранее не описанных особенностей взаимодействия корпускулярного излучения с химиопрепаратом доксорубицином. Автором впервые показано, как тип излучения модулирует эффективность химиопрепарата на молекулярном уровне, влияя на системы репарации ДНК и пути программируемой клеточной гибели. Установлено, что комбинация доксорубицина с тяжелыми заряженными частицами приводит к специфическому изменению экспрессионного профиля *BIRC5* и *PMAIP1*, что отличает этот процесс от стандартной гамма-терапии.

Впервые на основе полученных экспериментальных данных предложены подходы к созданию прогностических моделей ответа опухолевых клеток на лучевое воздействие. Это создает теоретическую базу для идентификации новых молекулярных мишеней, что открывает перспективы для разработки персонализированных радиотерапевтических протоколов и поиска инновационных радиосенсибилизирующих агентов. Отличительной

особенностью исследования является детальный анализ ОБЭ тяжелых частиц и протонов не только в условиях монотерапии, но и в сочетании с ДНК-повреждающими агентами.

Таким образом, диссертационная работа Мельниковой А.А. представляет собой оригинальное, самостоятельное исследование, в котором на высоком научно-методическом уровне решены задачи по выявлению молекулярных механизмов взаимодействия излучения с клеткой, что существенно расширяет современные представления о радиобиологии.

Полнота изложения основных результатов диссертации в научных изданиях

Основные результаты и выводы диссертационного исследования представлены в научной печати с достаточной полнотой и отражают все ключевые аспекты проведенной работы, включая методологию, экспериментальные данные и их теоретическую интерпретацию. Всего по теме диссертации опубликовано 30 научных работ, что свидетельствует о высокой публикационной активности автора и широкой апробации полученных результатов. Наиболее значимые научные результаты изложены в 7 статьях, опубликованных в высокорейтинговых журналах, входящих в перечень рецензируемых научных изданий, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией (ВАК) при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации. Материалы исследования прошли широкое обсуждение на конференциях различного уровня, что подтверждается публикацией 23 тезисов докладов.

Соответствие автореферата основным положениям диссертации

Автореферат по своему текстовому и иллюстративному материалу отражает основное содержание диссертационной работы.

Оценка содержания и оформления работы, ее завершенность

Диссертационное исследование выполнено в классическом стиле и характеризуется строгой логической последовательностью изложения. Структура работы включает введение, главу обзора литературы, описание материалов и методов исследования, изложение собственных результатов, а также заключение, выводы и список цитируемой литературы. Общий объем диссертации составляет 167 страниц машинописного текста. Работа содержит значительный объем иллюстративного материала, представленного 16 таблицами и 47 рисунками, которые наглядно отражают основные экспериментальные данные и результаты статистического анализа. Библиографический аппарат исследования отличается высокой репрезентативностью и включает 165 источников, из которых 32 работы принадлежат отечественным авторам и 133 – зарубежным исследователям. Сформулированные в работе выводы являются научно обоснованными, логически вытекают из полученных экспериментальных данных и полностью соответствуют поставленным задачам, обеспечивая достижение цели исследования. Все ключевые

результаты работы аргументированы и подтверждены необходимым объемом первичного материала.

Замечания и вопросы

1. При наличии значительного объема иллюстративного материала (47 рисунков) в автореферате и тексте работы не в полной мере представлена обобщающая схема молекулярных взаимодействий, демонстрирующая иерархию процессов между физическим воздействием, химическим фактором (доксорубицин) и экспрессией генов *PMAIP1* и *BIRC5*. Возможно, что такая визуализация механизмов взаимодействия могла бы усилить теоретическую часть диссертации.
2. В списке литературы отмечается превалирование зарубежных источников (133 публикации зарубежных авторов против 32 отечественных). При несомненной важности мирового опыта желательно увидеть более детальный анализ последних достижений отечественных центров ядерной медицины и радиобиологии (например, ИТЭБ РАН, МРНЦ им. А.Ф. Цыба), активно занимающихся проблематикой адронной терапии.
3. В работе установлено, что комбинированное действие доксорубицина и корпускулярного излучения дает максимальный эффект. Какая последовательность применения этих факторов является оптимальной для достижения синергизма: предварительное введение препарата для сенсibilизации клеток или его использование непосредственно после облучения для подавления пострadiaционной репарации ДНК?
4. Выявлена положительная корреляция между экспрессией *BIRC5* и клоногенной активностью в линии MCF-7. Рассматривается возможность использования специфических ингибиторов сурвивина в качестве адьювантной терапии для преодоления радиорезистентности опухолей, которые проявили устойчивость проведенных экспериментах (например, нейробластомы SK-N-BE(2))?
5. Иммортиализованные фибробласты линии hTERT показали высокую чувствительность к корпускулярному излучению (ОБЭ для ионов ^{12}C – 2,90). Не ограничивает ли такая высокая чувствительность нормальных клеток (фибробластов) возможности повышения дозы при проведении адронной терапии в клинике?
6. Исследована экспрессия *PMAIP1* (Noxa) и *BIRC5* (Survivin). Планируется ли в дальнейшем расширение панели исследуемых генов, например, за счет антиапоптотического белка Mcl-1, который является прямой мишенью для белка Noxa, для более полной верификации описанного механизма?

Соответствие паспорту научной специальности

Диссертационная работа Мельниковой Анжелики Александровны выполнена в соответствии с паспортом научной специальности 1.5.1. Радиобиология. Представленные в работе результаты изучения влияния ионизирующего излучения различного качества на клетки человека различного генеза *in vitro* полностью соответствуют ключевым положениям паспорта специальности согласно пунктам 1, 2, 4, 5.

Заключение

Диссертационное исследование Мельниковой Анжелики Александровны на тему «Оценка влияния ионизирующих излучений и антибиотика антрациклинового ряда доксорубицина в отношении клеточных линий опухолевого и нормального происхождения *in vitro*», представленное на соискание учёной степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.1. Радиобиология, является законченной научно-квалификационной работой.

Работа решает актуальную и важную научно-практическую задачу, обусловленную значительным ростом онкологической заболеваемости в РФ и клиническими перспективами адронной терапии. Проведён многопараметрический анализ клеточного ответа (колониеобразующий тест, время удвоения, МТТ, проточная цитометрия с 7-AAD, экспрессия генов *BIRC5* и *PMAIP1*), что позволило получить воспроизводимые данные о цитотоксичности, пролиферации, уровнях апоптоза/некроза и изменениях экспрессии ключевых регуляторов апоптоза.

Полученные данные обладают научной новизной и теоретическим значением, расширяют возможности радиогеномики и могут быть интегрированы в модели прогнозирования ответа на лучевую терапию. Практическая значимость работы проявляется в возможности применения методик и результатов при доклинической оценке комбинированных протоколов, разработке подходов по снижению токсичности для нормальных тканей и повышению терапевтического эффекта.

Результаты диссертационного исследования внедрены в научно-исследовательскую и образовательную деятельность отделения биотехнологий ИАТЭ НИЯУ МИФИ (включены в учебные программы по дисциплинам «Радиобиология», «Онкология», «Лучевая терапия и диагностика»), что подтверждает их практическую ценность.

По актуальности, новизне, теоретическому и практическому значению полученные результаты полностью соответствуют требованиям п.п. 9-14 «Положения о присуждении учёных степеней», утвержденным постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 № 842 (в редакции постановления Правительства РФ от 01.10.2018 г. №1168),

предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор Мельникова Анжелика Александровна, заслуживает присуждения учёной степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.1. Радиобиология.

Отзыв о научно-практической значимости обсужден и одобрен на заседании Ученого совета (протокол №7 от 30 апреля 2026 г.) Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования "Калужский государственный университет им. К.Э. Циолковского"

Доктор биологических наук, доцент,

директор Института естествознания КГУ им. К.Э. Циолковского,

профессор кафедры биологии и экологии

КГУ им. К.Э. Циолковского Лав Лаврентьева Галина Владимировна

04.05.2026

Подпись Лаврентьевой Г.В. заверяю



Подпись Лаврентьева Г.В. удостоверяю.
Секретарь по кадрам А. А. Луговая

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Калужский государственный университет им. К.Э. Циолковского" (КГУ им. К.Э. Циолковского, Калужский государственный университет им. К.Э. Циолковского)

248023, Калужская обл., Калуга г., Степана Разина ул., 26 д.

Телефон +7(4842) 57-61-20

e-mail: rectorat@tksu.ru