

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертационную работу Мельниковой Анжелики Александровны на тему: «Оценка влияния ионизирующих излучений и антибиотика антрациклинового ряда доксорубицина в отношении клеточных линий опухолевого и нормального происхождения *in vitro*», представленной к защите на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.1. Радиобиология в диссертационный совет 68.1.003.01 при ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России

Актуальность темы диссертационной работы. В последние десятилетия наблюдается тревожная тенденция к увеличению заболеваемости онкологическими заболеваниями в Российской Федерации. В этом контексте адронная терапия, обладающая значительным потенциалом для лечения ряда злокачественных новообразований, представляет собой перспективное направление в клинической практике. Однако для широкого внедрения данного метода требуется проведение комплексных фундаментальных и трансляционных исследований, направленных на решение ряда ключевых задач. Комбинация химиотерапевтических препаратов с лучевой терапией представляет собой стратегически обоснованный подход, основанный на феномене синергии. Данный эффект характеризуется усилением цитотоксического воздействия на опухолевые клетки, подавлении процессов репарации ДНК в опухолевых клетках. В результате наблюдается повышение общей эффективности противоопухолевой терапии, что подтверждается многочисленными клиническими и экспериментальными исследованиями.

Диссертационная работа Мельниковой Анжелики Александровны посвящена решению актуальной проблемы -

С отзывом о работе Мельниковой А.А.
12.05.2026

Оценке № действия
Дата 07.05.2026
Кол-во листов: 8
ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России

ионизирующего излучения разного качества и химиопрепарата доксорубина на опухолевые и нормальные клетки *in vitro*.

Автором четко обозначены цель и задачи исследований. Исходя из поставленной цели, на разрешение проблемы были сформированы 6 взаимосвязанных задач.

Научная новизна исследований и полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации. В диссертационном исследовании были получены новые данные о воздействии ионизирующего излучения разной природы (γ -излучение, ионы углерода-12, протоны) на пять типов клеточных линий (hTERT, MCF-7, SK-N-BE (2), HeLa, HUH-7). Для этого использовался комплексный подход, включающий: оценку выживаемости посредством анализа колониеобразования, определение пролиферативной активности, количественную оценку митохондриальной активности с применением МТТ-теста, анализ с использованием проточной цитометрии (7-AAD), анализ экспрессии генов, регулирующих апоптоз PMAIP1 (Noxa) и BIRC5 (Survivin), что обеспечивает более полную и достоверную оценку биологического ответа клеток на комбинированное применение химических и физических факторов по сравнению с использованием отдельных методов.

Уникальность данного исследования заключается в том, что впервые установлена корреляционная зависимость между физическими характеристиками излучения, молекулярными механизмами клеточного ответа (включая апоптоз, репарацию ДНК и регуляцию экспрессии генов, таких как BIRC5 и PMAIP1), и фенотипическими проявлениями радиочувствительности/радиорезистентности, что способствует разработке более точных моделей прогнозирования ответа на лучевую терапию, обоснованию персонализированных радиотерапевтических протоколов, а также идентификации новых молекулярных мишеней для повышения эффективности лучевого лечения с помощью радиосенсибилизирующих агентов.

Практическая ценность работы. Настоящее радиобиологическое исследование представляет собой значительный вклад в углубление понимания молекулярных механизмов, которые определяют клеточный ответ на комбинированное воздействие химиотерапевтического агента доксорубина и ионизирующего излучения. Результаты диссертационного исследования внедрены в научно-исследовательскую деятельность и образовательный процесс отделения биотехнологий ИАТЭ НИЯУ МИФИ, в частности, в рамках подготовки студентов по направлениям 03.03.02 – Физика, 06.03.01, 06.04.01 – Биология, 31.05.01 – Лечебное дело при изучении таких дисциплин, как «Радиобиология», «Онкология», «Лучевая терапия и диагностика».

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, достоверность полученных данных.

Настоящее исследование проведено с использованием комплекса экспериментальных методик, включающих воздействие γ -излучения на клеточные образцы. Облучение γ -квантами осуществлялось на специализированной установке «ГУР-120» (^{60}Co), расположенной в Научно-исследовательском центре «Курчатовский институт» – Всероссийском научно-исследовательском институте радиационной и экологической безопасности. Дополнительно, в рамках исследования, были проведены эксперименты по облучению клеточных культур ионами углерода-12 (^{12}C) на базе ускорителя У-70, функционирующего в Институте физики высоких энергий, который является структурным подразделением Федерального государственного бюджетного учреждения «Государственный научный центр Российской Федерации» «Курчатовский институт».

Для расширения спектра исследуемых параметров и углубления анализа, эксперименты также проводились на протонном терапевтическом комплексе «Прометеус», расположенном на базе Медицинского радиологического научного центра имени А.Ф. Цыба, являющегося филиалом Федерального государственного бюджетного учреждения

«Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

В рамках настоящего исследования была осуществлена комплексная оценка влияния ионизирующего излучения с различным спектральным составом и противоопухолевого антибиотика доксорубина на клеточные культуры. В ходе эксперимента были определены ключевые параметры, включая относительную биологическую эффективность излучения, клоногенную способность клеток, скорость пролиферации и метаболическую активность. Для количественной оценки синергетического или антагонистического взаимодействия между ионизирующим излучением и доксорубином был рассчитан коэффициент взаимодействия, что позволило объективно оценить эффективность комбинированного воздействия.

Исследование базировалось на мультимодальном подходе, интегрирующем высокопроизводительные методы клеточной биологии и молекулярной генетики. Проточная цитометрия использовалась для определения процента жизнеспособных и апоптотических клеток, что дало возможность охарактеризовать состояние клеточных популяций, подвергшихся различным воздействиям.

Молекулярно-генетический анализ был выполнен с применением оптимизированных протоколов выделения РНК из клеточных культур, последующей обратной транскрипцией и полимеразной цепной реакцией в реальном времени (ПЦР-РВ). Это позволило с высокой точностью определить относительный уровень экспрессии целевых генов, что существенно расширило возможности интерпретации полученных данных.

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием программных пакетов Microsoft Excel 2019, IBM SPSS Statistics 26 и OriginPro 8, что обеспечило надежность и достоверность выводов. Полученные данные были обработаны с применением общепринятых методов статистического анализа, а также с использованием достаточного объема экспериментального материала и современных методов исследования.

Научные положения, задачи, выводы и рекомендации, сформулированные в результате исследования, являются обоснованными и вытекают из проведенного анализа. Достоверность полученных результатов не вызывает сомнений, что подтверждается глубоким анализом зарубежной и отечественной литературы, осуществленным в рамках подготовки к данному исследованию.

Подтверждения опубликованных основных результатов диссертации в научной печати. В рамках диссертационного исследования опубликовано 30 научных работ, из которых 7 статей были размещены в рецензируемых изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации для публикации ключевых результатов диссертационных исследований. Также опубликованы 23 тезиса докладов, что свидетельствует о значительном вкладе автора в развитие научной тематики.

Оценка содержания диссертации, её завершенность в целом, замечания по оформлению. Рукопись диссертации является завершенной научно-квалификационной работой, написана в традиционной форме, состоит из введения, обзора литературы, материалов исследований, собственных исследований, результатов и обсуждения, заключения, выводов, списка литературы, содержащего 165 источников, из которых 133 – зарубежные источники. Список литературы составлен в соответствии с требованиями ГОСТ Р 7.0.5 – 2008. Диссертационная работа изложена на 167 страницах компьютерного текста, иллюстрирована 16 таблицами и 47 рисунками. Основные результаты работы доложены, обсуждены и одобрены на международных и региональных научно-практических конференциях.

Материал, представленный в диссертации, полностью соответствует поставленной цели и задачам исследования. Выводы и рекомендации, изложенные в работе, аргументированно отражают ключевые научные положения, обладают высокой степенью обоснованности и логически вытекают из результатов проведенных исследований. Автореферат

исчерпывающе представляет основные результаты научного поиска, что свидетельствует о высоком уровне проведенного исследования и компетентности автора.

При изучении диссертационной работы Мельниковой Анжелики Александровны принципиальных недочетов, снижающих ценность работы, не выявлено. В тексте присутствуют отдельные опечатки, неудачные речевые обороты. Автореферат соответствует содержанию диссертации. Отмечая, в целом, актуальность, новизну и научно-практическое значение проводимых исследований, и оценивая положительно диссертационную работу Мельниковой Анжелики Александровны, хотелось бы получить разъяснения на некоторые вопросы:

1. В качестве исследуемого препарата был выбран антибиотик антрациклинового ряда доксорубицин (Фармахими Б.В., Нидерланды). В экспериментальной части работы доксорубицин вводился в культуру клеток за определенное время до начала облучения. Каким образом был выбран временной интервал между введением химиопрепарата и воздействием ионизирующего излучения?
2. В обзоре диссертант подробно останавливается на классификации Номенклатурного комитета по клеточной гибели (NCC), разделяя регулируемую и программируемую клеточную гибель. Однако в контексте радиобиологического воздействия, которое по своей природе является экзогенным стрессором, грань между этими понятиями в литературе часто размывается. С позиций NCCD, корректно ли называть гибель опухолевых клеток после воздействия ионизирующего излучения «программируемой», или же в данном случае уместнее использовать исключительно термин «регулируемая клеточная гибель» (РКГ)?
3. Диссертант выделяет гены BIRC5 (Survivin) и PMAIP1 (Noxa) как ключевые молекулярные маркеры ответа на терапию. Чем был продиктован выбор именно этих мишеней среди обширного перечня регуляторов клеточной гибели, и рассматривалась ли автором роль других белков

семейства Bcl-2 или ингибиторов каспаз в формировании радиорезистентности?

4. В работе утверждается, что комбинированное воздействие доксорубицина и ионизирующего излучения индуцирует синергический эффект, особенно выраженный в отношении модуляции генной экспрессии. Каков предполагаемый молекулярный механизм данного синергизма в радиорезистентной линии SK-N-BE (2), где корреляционные связи между выживаемостью и уровнем экспрессии генов BIRC5/PMAIP1 проявляются исключительно в комбинированных протоколах?

5. Подчеркивается роль пермеабилзации внешней мембраны митохондрий (MOMP) и белков семейства Bcl-2 как критического этапа апоптоза. Комбинированное действие доксорубицина и ионизирующего излучения направлено на одни и те же молекулярные мишени в семействе Bcl-2, или они действуют через независимые сигнальные пути, суммируя проапоптотический сигнал на уровне митохондрий?

Поставленные вопросы и замечания не снижают научной ценности диссертационной работы.

Заключение. Диссертационная работа Мельниковой Анжелики Александровны на тему: «Оценка влияния ионизирующих излучений и антибиотика антрациклинового ряда доксорубицина в отношении клеточных линий опухолевого и нормального происхождения *in vitro*», является завершенным научным трудом, в котором были изучены и обоснованы молекулярные механизмы, определяющие радиочувствительность опухолевых клеток.

Полученные автором данные дополняют научные сведения, имеющиеся в зарубежной и отечественной литературе.

Работа методически выдержана, соответствует современным требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям. Основные научные результаты и рекомендации отражают содержание работы, характеризуются обоснованностью и репрезентативностью.

Рецензируемая диссертационная работа по актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, а также по объему проведенных исследований соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. №842, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а её автор – Мельникова Анжелика Александровна заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.1. Радиобиология.

Заведующий отделением
радиобиологии
ФГБНУ «ФЦТРБ-ВНИВИ»,
доктор биологических наук



Вагин Константин
Николаевич

Подпись Вагина Константина
Николаевича заверяю Ученый
секретарь ФГБНУ «Федеральный
центр токсикологической и
радиационной безопасности»,
кандидат биологических наук



Зайнуллин Ленар
Ильгизарович

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
«Федеральный центр токсикологической, радиационной и биологической
безопасности»

Адрес: 420075, Республика Татарстан, город Казань, Научный городок, д.2

Тел.: +7 843 239 53 20, +7 843 239 53 21; факс: +7(843) 239-71-73, 239-71-33

e-mail: vnivi@mail.ru

Сайт: <http://vnivi.ru/>