

Отзыв

на автореферат диссертационной работы
Мельниковой Анжелики Александровны
«ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ ИОНИЗИРУЮЩИХ ИЗЛУЧЕНИЙ И
АНТИБИОТИКА АНТРАЦИКЛИНОВОГО РЯДА ДОКСОРУБИЦИНА В
ОТНОШЕНИИ КЛЕТОЧНЫХ ЛИНИЙ ОПУХОЛЕВОГО И
НОРМАЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ IN VITRO», представленной на
соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности
1.5.1. Радиобиология

Диссертационное исследование Мельниковой А.А. представляет собой глубокую научную проработку вопросов оптимизации терапевтического индекса при использовании ионизирующих излучений в онкологии. Высокая актуальность темы обусловлена успешной интеграцией радиофизических параметров адронной терапии с изучением фундаментальных детерминант относительной биологической эффективности. Особую ценность работе придает исследование механизмов химиорадиосенсибилизации: использование доксорубина для модуляции радиочувствительности резистентных линий открывает возможности для преодоления биологических барьеров устойчивости опухолей. Автор детально верифицирует роль проапоптотического звена, в частности экспрессии гена PMAIP1 (Noxa) и баланса белков семейства Bcl-2, что позволяет рассматривать представленные результаты как теоретическую базу для управления клеточным ответом в высокотехнологичной лучевой терапии».

Научная значимость представленной работы определяется получением ранее не описанных закономерностей радиационного поражения клеток в зависимости от спектрально-энергетических характеристик излучения. Автором реализован комплексный подход к изучению вариабельности клеточного ответа при изменении качества ионизирующего излучения. Системно выстроенная логика экспериментальных этапов и корректное сопоставление эффектов фотонной и адронной терапии свидетельствуют о методической зрелости работы, при этом совокупность выбранных методов

С отзывом ознакомлен
Мельников А.А. 04.06.2026

ВХОД. №	2379
ДАТА	04.06.2026
КОЛ-ВО ЛИСТОВ	3
ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России	

исследования гарантирует достоверность и обоснованность сформированных научных положений.

Научно-теоретическая ценность представленного исследования заключается в существенном расширении фундаментальных представлений о биофизических механизмах воздействия тяжелых заряженных частиц на клеточные структуры. Автором успешно верифицирована гипотеза о роли генов *PMAIP1* и *BIRC5* как детерминирующих факторов в формировании радиационно-индуцированного ответа. С прикладной точки зрения результаты работы закладывают фундамент для создания предиктивных моделей оценки эффективности лучевой терапии и разработки прецизионных схем радиосенсибилизации. Высокая востребованность исследования подтверждается внедрением его материалов в образовательные программы ИАТЭ НИЯУ МИФИ по ряду естественнонаучных направлений, что верифицирует академическую достоверность и актуальность авторских разработок.

Выбранная автором методология характеризуется фундаментальностью и использованием современных аналитических платформ. В основу работы лег синтез передового опыта отечественной и мировой радиобиологической науки. Эмпирическая база исследования опирается на возможности уникальных ускорительных и физических комплексов, что позволило провести сравнительные эксперименты на высоком техническом уровне. Интеграция методов молекулярной генетики и цитометрии обеспечила глубокую детализацию механизмов клеточной гибели. Достоверность результатов подкрепляется строгим математическим обоснованием синергических эффектов и использованием верифицированных пакетов статистической обработки, что исключает субъективность интерпретации полученных закономерностей.

Интерпретация представленных данных подтверждает фундаментальный уровень проработки диссертантом проблем современной радиобиологии. Научную ценность представляет выявленный автором

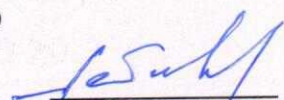
характер дифференциальной экспрессии генов-регуляторов программируемой клеточной гибели, выступающих в качестве детерминирующих факторов радиочувствительности опухолевых клеток. Сформулированные в работе выводы носят системный характер и обеспечивают исчерпывающее решение заявленной научной задачи. Итоговые положения диссертации аргументированы, обладают внутренней логикой и базируются на верифицируемом массиве экспериментальных данных.

Диссертационное исследование Мельниковой Анжелики Александровны является завершенным научно-квалификационным трудом, выполненным на высоком методологическом уровне. Работа полностью удовлетворяет критериям пунктов 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней» (Постановление Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 в действующей редакции), предъявляемым к кандидатским диссертациям. Содержание исследования коррелирует с паспортом научной специальности 1.5.1. Радиобиология, а её автор, Мельникова Анжелика Александровна, безусловно, заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук.

Рецензент:

с.н.с. НИЦ “Курчатовский институт”-ИФВЭ

к.ф. – м.н.


06.05.2026

Дегтярев И. И.

142281, Московская область,
город Протвино, площадь Науки, дом 1
Тел.: 8 (4967) 74-28-24
Email: fgbu@ihep.ru

Подпись И.И. Дегтярева заверяю

Ученый секретарь

НИЦ “Курчатовский институт”-ИФВЭ



Прокопенко Н. Н.

Отзыв

на автореферат диссертационной работы Мельниковой Анжелики Александровны «ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ ИОНИЗИРУЮЩИХ ИЗЛУЧЕНИЙ И АНТИБИОТИКА АНТРАЦИКЛИНОВОГО РЯДА ДОКСОРУБИЦИНА В ОТНОШЕНИИ КЛЕТОЧНЫХ ЛИНИЙ ОПУХОЛЕВОГО И НОРМАЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ IN VITRO», представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.1. Радиобиология

Представленная диссертационная работа посвящена актуальной проблеме современной радиобиологии и экспериментальной онкологии – изучению закономерностей биологического ответа опухолевых клеток на воздействие ионизирующих излучений с различными физическими характеристиками в сочетании с химиотерапевтическим агентом.

Актуальность темы исследования продиктована объективной необходимостью совершенствования методов лучевой терапии в условиях стабильно высокого уровня онкологической заболеваемости в Российской Федерации. Автор обоснованно указывает на потенциал адронной терапии как перспективного метода прецизионного лечения. Острая потребность в переходе от эмпирических подходов к предиктивным моделям требует глубокого понимания механизмов относительной биологической эффективности и радиосенсибилизации. Работа вносит существенный вклад в решение фундаментальной задачи по оптимизации терапевтических стратегий и минимизации токсических эффектов на нормальные ткани, что полностью соответствует современному вектору развития трансляционной медицины.

Первостепенной характеристикой представленной работы является её комплексный, системный характер. Диссертантом реализован междисциплинарный подход, объединяющий физические параметры излучения (микродозиметрическое распределение поглощенной дозы), клеточную биологию и молекулярно-генетический анализ. Исследование охватывает широкий спектр факторов: от сравнения типов ионизирующего

*С отзывом ознакомлена,
Мельникова А.В. 04.06.2026*

ВХОД. №	2955
ДАТА	04.06.2026
КОЛ-ВО ЛИСТОВ	3
ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России	

воздействия до анализа синергизма лучевой терапии с действием антрациклинового антибиотика доксорубицина.

Анализ материалов и методов свидетельствует о высоком методологическом уровне работы. Автором использована панель из пяти клеточных линий различного генеза (MCF-7, HUH-7, HeLa, SK-N-BE(2), hTERT), что позволяет экстраполировать полученные данные на широкий спектр неоплазий. Применение мультипараметрического подхода, включающего оценку клоногенной активности, пролиферативного потенциала, метаболического статуса (MTT-тест) и проточной цитометрии (7-AAD), обеспечивает высокую достоверность регистрируемых радиобиологических эффектов.

Особого внимания заслуживает современность методического инструментария. Интеграция методов радиогеномики – в частности, количественного анализа экспрессии генов-регуляторов апоптоза (*BIRC5* и *PMAIP1*) методом ПЦР в реальном времени – позволяет автору выявить молекулярные детерминанты радиочувствительности. Выбор гена *BIRC5* (Survivin) и проапоптотического фактора *PMAIP1* (Noxa) в качестве молекулярных мишеней подчеркивает глубокую теоретическую проработку вопроса, так как данные маркеры являются ключевыми звеньями в механизмах выживаемости опухолевых клеток и формирования резистентности к терапии. Использование биоинформатического анализа и анализа онтологии генов для построения регуляторных сетей свидетельствует о соответствии работы международным стандартам научных исследований.

Полученные результаты характеризуются научной новизной и практической ценностью. Автором впервые установлена корреляционная зависимость между физическими характеристиками ионизирующего излучения различного качества и транскрипционной активностью генов, контролирующей программируемую клеточную гибель.

Обоснованность выводов диссертации базируется на достаточном объеме экспериментального материала и подтверждается применением адекватных методов статистической обработки данных. Теоретические положения работы логически вытекают из полученных данных и дают ответ на поставленные задачи. Автор убедительно доказывает возможность использования исследованных генов в качестве потенциальных молекулярных мишеней для повышения эффективности лучевого лечения.

Считаю, что диссертационная работа Мельниковой А.А. является законченным исследованием, и отвечает критериям пунктов 9–14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 (в редакции от 26.09.2022), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, ее содержание соответствует паспорту специальности 1.5.1. Радиобиология, а автор работы Мельникова Анжелика Александровна заслуживает присвоения степени кандидата биологических наук.

Рецензент



Дельцов Александр Александрович

Доктор ветеринарных наук, Кандидат фармацевтических наук,
Профессор, Заведующий кафедры Физиологии, Фармакологии
и Токсикологии им. А.Н. Голикова и И.Е. Мозгова

Московской государственной академии
ветеринарной медицины и биотехнологии —
МВА имени К. И. Скрябина
109472, Москва, ул. Академика Скрябина, 23.



Отзыв
на автореферат диссертационной работы
Мельниковой Анжелики Александровны
«ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ ИОНИЗИРУЮЩИХ ИЗЛУЧЕНИЙ И
АНТИБИОТИКА АНТРАЦИКЛИНОВОГО РЯДА ДОКСОРУБИЦИНА В
ОТНОШЕНИИ КЛЕТОЧНЫХ ЛИНИЙ ОПУХОЛЕВОГО И
НОРМАЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ IN VITRO», представленной на
соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности
1.5.1. Радиобиология

Актуальность темы исследования продиктована объективной необходимостью интенсификации фундаментальных изысканий в области адронной терапии на фоне стабильно высокого роста онкологической заболеваемости. В этом контексте развитие лучевой терапии (протонной и ионной) рассматривается как приоритетное трансляционное направление, обладающее высоким потенциалом в достижении локального контроля опухоли. Автор справедливо акцентирует внимание на том, что расширение клинических показаний к применению тяжелых заряженных частиц невозможно без фундаментального понимания механизмов их относительной биологической эффективности и поиска эффективных способов радиосенсибилизации, в частности, посредством синергизма с химиотерапевтическими агентами, такими как доксорубин.

Научная востребованность работы подкрепляется глубоким анализом молекулярных детерминант радиочувствительности. Диссертантом обоснованно выбрана модель изучения апоптоза как ключевого пути реализации цитотоксического действия ионизирующего излучения. Исследование экспрессионных профилей генов семейства Bcl-2 – проапоптотического *PMAIP1* (белок Noxa) и антиапоптотического *BIRC5* (белок Survivin) – позволяет на молекулярном уровне оценить вектор ответа неопластических клеток на облучение различного качества.

Данная диссертация представляет собой глубокое всестороннее исследование, проявляющееся в анализе нескольких уровней биологической

С отзывом ознакомился
Мельникова А.А. 30.04.2026

Войдите	29 АПР 2026
Кол-во листов	3
ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России	

организации: от оценки жизнеспособности целых клеточных популяций до изучения транскрипционной активности отдельных генов в ответ на облучение различной плотности ионизации. Подобная всесторонность позволяет автору не только зафиксировать факт гибели клеток, но и детально описать механизмы, лежащие в основе радиочувствительности.

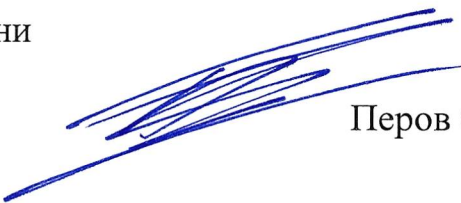
Материалы и методы, описанные в работе, отличаются высокой степенью репрезентативности и научной строгостью. Высокая степень достоверности и обоснованности результатов исследования обеспечена использованием уникального комплекса экспериментальных установок ведущих научно-исследовательских центров РФ. Применение комплекса методов, включающего обратную транскрипцию и ПЦР в реальном времени, обосновано необходимостью прецизионной количественной оценки транскрипционной активности генов. Оптимизация протоколов выделения нуклеиновых кислот подчеркивает тщательность методической проработки диссертации и обеспечивает высокую воспроизводимость представленных результатов.

Результаты исследования обладают выраженной научной новизной. Автором впервые установлены четкие корреляционные связи между физическими характеристиками ионизирующего излучения и динамикой изменения экспрессионных профилей ключевых регуляторов клеточного цикла. Обоснованность выводов подтверждается логичностью экспериментальной структуры, корректным применением математической статистики и успешным внедрением результатов в учебные программы профильных дисциплин, таких как «Радиобиология», «Онкология», «Лучевая терапия и диагностика».

Диссертационная работа Мельниковой А.А. является законченным исследованием, и отвечает критериям пунктов 9–14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 (в редакции от 26.09.2022), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук,

ее содержание соответствует паспорту специальности 1.5.1. Радиобиология, а автор работы Мельникова Анжелика Александровна заслуживает присвоения степени кандидата биологических наук.

Заведующий лабораторией
электромагнитных полей
Федерального государственного
бюджетного научного учреждения
«Научно-исследовательский
институт медицины труда имени
академика Н.Ф.Измерова»,
доктор биологических наук



Перов Сергей Юрьевич

«28» апреля 2026 г.

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт медицины труда имени академика Н.Ф.Измерова»

Адрес: 105275, Российская Федерация, г. Москва, проспект Буденного, д.31

Тел. +7 495 365 02 09

e-mail: info@irioh.ru

Подпись д.б.н. Перова Сергея Юрьевича заверяю.

Ученый секретарь Федерального государственного
бюджетного научного учреждения

«Научно-исследовательский институт медицины
труда имени академика Н.Ф.Измерова»

к.п.н.



Перфилова Ольга Евгеньевна

Отзыв

на автореферат диссертационной работы

Мельниковой Анжелики Александровны

**«ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ ИОНИЗИРУЮЩИХ ИЗЛУЧЕНИЙ И
АНТИБИОТИКА АНТРАЦИКЛИНОВОГО РЯДА ДОКСОРУБИЦИНА В
ОТНОШЕНИИ КЛЕТОЧНЫХ ЛИНИЙ ОПУХОЛЕВОГО И
НОРМАЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ IN VITRO»**, представленной на
соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности
1.5.1. Радиобиология

В рамках совершенствования высокотехнологичных инструментов ядерной медицины актуализируется поиск методов прецизионного управления параметрами ионизирующего излучения. Рецензируемая работа направлена на решение фундаментальных и прикладных проблем адронной терапии — перспективного направления, характеризующегося уникальными физико-техническими свойствами формирования дозных полей, обеспечивающими минимальное радиационное воздействие на окружающие структуры. В диссертационной работе автор фокусируется на анализе баланса про- и антиапоптотических факторов семейства Bcl-2. Выбор гена *PMAIP1* (белок Noxa) как инициатора апоптотического каскада и гена *BIRC5* (белок Survivin) как ключевого ингибитора апоптоза и регулятора клеточного цикла представляется глубоко обоснованным. Учитывая селективную гиперэкспрессию Survivin в неопластических тканях и его участие в процессах метастазирования, изучение его экспрессионных профилей в ответ на воздействие протонов и ионов ^{12}C является приоритетным для современной радиогеномики.

Представленная диссертация характеризуется как многоплановое комплексное исследование. Диссертантом реализован системный подход, в рамках которого сопряжены физические параметры облучения, вариативность биологических моделей и глубокий анализ внутриклеточных регуляторных сетей. Подобная интеграция различных уровней анализа позволяет сформировать непротиворечивую и исчерпывающую картину формирования радиобиологического ответа в условиях комбинированного воздействия.

С отзывом ознакомился
Мельникова А.А. 04.06.2026

ВХОД. №	2956
ДАТА	04.06.2026
КОЛ-ВО ЛИСТОВ	3
ФГБУ ГНЦ ФМБЦ	

Методологический аппарат работы полностью соответствует поставленным задачам. Выбор клеточных моделей, включающий линии HeLa, MCF-7, HUH-7, SK-N-BE(2) и нормализованную линию hTERT, позволяет объективно оценить дифференциальную чувствительность тканей к терапии. Автор использует мультипараметрический подход: от классических тестов на клоногенную выживаемость до высокотехнологичных методов оценки метаболической активности и пролиферации. Использование доксорубина как эталонного радиосенсибилизатора в контексте протонного и ионного облучения добавляет работе необходимую клиническую направленность.

Особую научную ценность представляет использование инструментов радиогеномики и биоинформатики. Применение ПЦР в реальном времени для количественного мониторинга экспрессии генов *BIRC5* и *PMAIP1* в сочетании с анализом онтологии генов свидетельствует о современном уровне проводимых изысканий.

Результаты, представленные в автореферате, получены на сертифицированном оборудовании и обработаны с применением современных статистических методов, что гарантирует их достоверность. Методологическая полнота исследования достигнута за счет использования парка специализированного оборудования, позволившего провести сравнительный анализ действия излучений с различной линейной передачей энергии. В работе задействованы: установка «ГУР-120» для гамма-облучения, ускорительный комплекс У-70 для генерации пучков ионов углерода ^{12}C и высокотехнологичный комплекс протонной терапии «Прометеус». Проведение экспериментов на базе крупнейших национальных центров (НИЦ «Курчатовский институт» и ФГБУ «НМИЦ радиологии») гарантирует точность дозиметрического планирования и верификацию полученных радиобиологических данных.

Выводы автора о наличии корреляционной зависимости между физическими параметрами излучения и транскрипционной активностью ключевых регуляторов клеточной гибели являются обоснованными и

Диссертационная работа Мельниковой А.А. является законченным исследованием, и отвечает критериям пунктов 9–14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 (в редакции от 26.09.2022), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, ее содержание соответствует паспорту специальности 1.5.1. Радиобиология, а автор работы Мельникова Анжелика Александровна заслуживает присвоения степени кандидата биологических наук.

Остренко Константин Сергеевич
«28» апреля 2026 г.

Подпись Остренко К.С. заверяю:

Начальник отдела кадров

Власова И.Л.



Отзыв

на автореферат диссертационной работы

Мельниковой Анжелики Александровны

**«ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ ИОНИЗИРУЮЩИХ ИЗЛУЧЕНИЙ И
АНТИБИОТИКА АНТРАЦИКЛИНОВОГО РЯДА ДОКСОРУБИЦИНА В
ОТНОШЕНИИ КЛЕТОЧНЫХ ЛИНИЙ ОПУХОЛЕВОГО И
НОРМАЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ IN VITRO»**, представленной на
соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности
1.5.1. Радиобиология

Актуальность темы диссертационного исследования Мельниковой А.А. обусловлена необходимостью качественного совершенствования стратегий лучевой терапии злокачественных новообразований. Актуальность работы подкрепляется междисциплинарным подходом: автор не только проводит детальный анализ параметров адронного излучения, но и исследует фундаментальные механизмы формирования относительной биологической эффективности. Особое научное и практическое значение имеет поиск путей преодоления радиорезистентности опухолей через использование радиосенсибилизаторов, таких как доксорубицин. Детальное изучение молекулярных каскадов, включая регуляцию апоптоза через ген *PMAIP1* (Noxa) и белки семейства Bcl-2, открывает новые перспективы в управлении цитотоксическим ответом клеток, что делает рецензируемую работу своевременной и крайне востребованной.

Научная новизна исследования характеризуется получением приоритетных данных о радиобиологических эффектах ионизирующего излучения различного качества на репрезентативной панели из пяти клеточных линий различного генеза. Логическая структура экспериментов, включающая сравнительный анализ воздействия излучений с различным качеством, свидетельствует о тщательной проработке дизайна исследования и адекватности выбранных методов поставленным задачам.

Теоретическая значимость работы состоит в углублении знаний о радиобиологических механизмах взаимодействия тяжелых заряженных частиц с биологическими объектами. Автор теоретически обосновал и

С отзывом ознакомлена

Мельникова Ан. 04.06.2026

ВХОД. №	2952
ДАТА	04.06.2026
КОЛ-ВО ЛИСТОВ	3
ФГБУ ГНЦ ФМБЦ	

экспериментально подтвердил значимость генов *PMAIP1* и *BIRC5* как критических звеньев в формировании клеточного ответа. Практическая значимость определяется возможностью использования полученных закономерностей для прогнозирования эффективности лучевой терапии и разработки новых радиосенсибилизирующих стратегий. Особо следует отметить прикладную ценность работы для образовательной сферы: результаты исследования внедрены в учебный процесс ИАТЭ НИЯУ МИФИ по ряду ключевых медико-биологических и физических дисциплин (03.03.02, 06.03.01, 06.04.01, 31.05.01), что свидетельствует о широком признании научной достоверности выводов автора.

Методология диссертационного исследования Мельниковой А.А. характеризуется высокой степенью научной обоснованности и комплексным междисциплинарным подходом. Теоретический фундамент работы базируется на глубоком анализе современной отечественной и зарубежной литературы по радиобиологии. Особого внимания заслуживает уникальная экспериментальная база исследования, включающая использование установки «ГУР-120», ускорителя У-70 и комплекса протонной терапии «Прометеус». Применение мультимодального подхода, а именно сочетания классических радиобиологических методов с современными молекулярно-генетическими и цитометрическими технологиями обеспечило всестороннюю оценку биологического ответа. Расчет коэффициента взаимодействия для оценки синергизма и использование специализированных пакетов статистического анализа подтверждают высокую достоверность и воспроизводимость полученных результатов.

Анализ результатов исследования свидетельствует о глубокой проработке автором фундаментальных аспектов радиобиологии. Особого внимания заслуживает установленная автором дифференциальная экспрессия генов-регуляторов апоптоза (*BIRC5* и *PMAIP1*) как ключевой фактор ответа опухолевых клеток на облучение. Выводы диссертационного исследования представляют собой комплексное решение поставленной научной задачи. Они

логически вытекают из полученных данных и характеризуются высокой степенью доказательности.

В порядке научной дискуссии возник следующий **вопрос**:

1. В работе представлены результаты исследований биологической эффективности облучения *in vitro*. Есть ли предположения о том, каким будет клеточный ответ на облучение *in vivo*?

Диссертационная работа Мельниковой А.А. является законченным исследованием, и отвечает критериям пунктов 9–14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 (в редакции от 26.09.2022), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, ее содержание соответствует паспорту специальности 1.5.1. Радиобиология, а автор работы Мельникова Анжелика Александровна заслуживает присвоения степени кандидата биологических наук.

Рецензент

Директор Высшей школы биомедицинских систем и технологий
Федерального государственного автономного образовательного
учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский
политехнический университет Петра Великого».

доктор физико-математических наук,
профессор

Власова Ольга Леонардовна

15.05.2026

195251, Санкт-Петербург, ул. Политехническая, д. 29. Телефон: +7
(812) 290-95-00 E-mail: vlasova.ol@spbstu.ru

Подпись заверяю.



ОТЗЫВ

по автореферату диссертации Мельниковой Анжелики Александровны «Оценка влияния ионизирующих излучений и антибиотика антрациклинового ряда доксорубина в отношении клеточных линий опухолевого и нормального происхождения *in vitro*» на соискание ученой степени кандидата биологических наук, по специальности 1.5.1. Радиобиология

Диссертационное исследование А.А. Мельниковой посвящено одной из ключевых проблем современной радиобиологии и онкологии – повышению эффективности лучевой терапии злокачественных новообразований.

Актуальность темы убедительно обоснована автором работы. Особенно важно то, что подчеркнута клиническая значимость «адронной» терапии, в связи с чем необходимо проведение фундаментальных и трансляционных исследований. Оптимизация режимов фракционирования дозы, повышение радиочувствительности опухолевых клеток и снижение токсического воздействия на здоровые ткани, по мнению автора, позволит расширить спектр показаний к назначению «адронной» терапии и повысит её эффективность. В этом контексте работа А.А. Мельниковой, с комплексным сравнительным анализ биологического действия γ -излучения, протонов и ионов ^{12}C как в изолированном виде, так и в комбинации с антрациклиновым антибиотиком доксорубином, актуальна и своевременна.

Научная новизна.

Автором получен ряд новых данных, которые показывают дифференциальное влияние ионизирующего излучения испытанного в работе на исследуемые клеточные линии: MCF-7 – аденокарцинома молочной железы, HeLa – карцинома шейки матки, HUH-7 – гепатокарцинома, SK-N-BE(2) – нейробластома, hTERT – иммортализованные фибробласты человека. Рассмотрен и охарактеризован биологический ответ клеток в условиях терапии на разных уровнях. От экспрессии генов регуляторов апоптоза до оценки жизнеспособности и метаболической активности с учетом пролиферативной и колониальной активности. Благодаря впервые выполненному в контексте данной работы корреляционному анализу автор может предложить обоснование персонализированных радиотерапевтических стратегий в целях повышения эффективности лучевой терапии. Это достигнуто благодаря тому, что впервые установлены статистически значимые корреляционные связи между уровнями экспрессии ключевых регуляторов апоптоза – антиапоптотического гена BIRC5 (кодирует белок Survivin) и проапоптотического гена PMAIP1 (кодирует белок Noxa) – и функциональными радиобиологическими показателями (клоногенная активность, время удвоения, метаболическая активность) при комбинированном действии доксорубина и разных видов излучения. В частности, обнаружена сильная положительная корреляция между экспрессией BIRC5 и клоногенностью в клетках MCF-7 при комбинации доксорубина с γ -излучением ($r=0,918$, $p=0,028$) и обратная корреляция между экспрессией PMAIP1 и клоногенностью при комбинации с протонами ($r=-0,921$, $p=0,026$). Благодаря подходам, основанным на биоинформационном анализе, впервые построены и проанализированы сети белок-белковых взаимодействий для белков Survivin и Noxa. Это позволило выявить потенциальные молекулярные мишени для дальнейшего терапевтического воздействия.

Теоретическая и практическая значимость. Результаты работы вносят существенный вклад в фундаментальные представления о механизмах чувствительности опухолевых клеток к ионизирующему излучению. Выявленные корреляции между экспрессией генов BIRC5 и PMAIP1 и радиобиологическими эффектами могут служить основой для разработки целевых биологических маркеров ответа опухоли на комбинированную терапию. Практическая значимость подтверждается внедрением полученных данных в учебный процесс ИАТЭ НИЯУ МИФИ при преподавании дисциплин «Радиобиология», «Онкология», «Лучевая терапия и диагностика», а также

ВХОД. №	2688
ДАТА	25.05.2026
КОЛ-ВО ЛИСТОВ	2
ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России	

возможностью использования результатов для обоснования персонализированных радиотерапевтических стратегий.

Степень обоснованности и достоверности результатов. В работе описано, что эксперименты выполнены с соблюдением необходимых повторов и контролей. Статистическая обработка проведена с использованием корректных критериев. Авторы подбирали методы статистического анализа релевантные выборке после оценки распределения полученных данных в эксперименте. Для данных, где результаты достоверны, указано точное значение «p-value». По итогам исследований опубликовано 7 статей в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК, которые соответствуют заявленной специальности, в том числе в изданиях, индексируемых в международных базах.

Заключение. Диссертационная работа Мельниковой А.А. «Оценка влияния ионизирующих излучений и антибиотика антрациклинового ряда доксорубина в отношении клеточных линий опухолевого и нормального происхождения *in vitro*» является завершённым научным исследованием, выполненным на высоком методическом уровне. По актуальности, научной новизне, объёму и практической значимости полученных результатов она полностью соответствует требованиям «Положения о порядке присуждения учёных степеней» (для кандидатских диссертаций), а её автор заслуживает присуждения искомой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.1. Радиобиология.

Зайцев Сергей Юрьевич, доктор биологических наук по специальности 03.01.04 – биохимия (2007), профессор (2005), ведущий научный сотрудник, руководитель группы Аналитической биохимии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр животноводства – ВИЖ имени академика Л.К. Эрнста»

Дата 14.05.2016

Подпись _____

Воронина Оксана Александровна, кандидат биологических наук, по специальности 03.01.04 – биохимия, год присвоения ученой степени - 2017
ведущий научный сотрудник Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр животноводства – ВИЖ имени академика Л.К. Эрнста»

Дата 14.05.2016

Подпись _____

Почтовый адрес: 142132, Россия, Московская область, Городской округ Подольск, посёлок Дубровицы, дом 60
Телефон: 8(4967)65-13-63

Подписи С.Ю. Зайцева и О.А. Ворониной
заверяю: заместитель директора по
научно-организационной работе
и работе с филиалами
ФГБНУ ФИЦ ВИЖ им. Л.К. Эрнста
кандидат сельскохозяйственных наук



Осальца
Ольга Юрьевна

