

УТВЕРЖДАЮ

И. о. директора

ФГБУ «РНЦРР» Минздрава России
д.м.н., академик РАН, профессор,
заслуженный врач РФ

В.А. Солодкий

«29» сентября 2026 г.



ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Федерального государственного бюджетного учреждения «Российский научный центр рентгенорадиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-практической значимости диссертационной работы Шуватовой Валентины Георгиевны, представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.1 — «Радиобиология», на тему: «Характеристика радиостойчивости опухолевых стволовых клеток рака молочной железы линии MCF-7 и её снижение с помощью препаратов, обладающих активностью ингибиторов сигнальных путей».

Актуальность темы выполненной работы

Диссертационная работа В.Г. Шуватовой посвящена одной из наиболее актуальных проблем современной клинической онкологии и фундаментальной радиобиологии — преодолению радиостойчивости злокачественных новообразований. Актуальность темы не вызывает сомнений.

Злокачественные новообразования молочной железы занимают лидирующее положение в структуре онкологической заболеваемости женского населения, представляя собой одну из наиболее острых медико-социальных проблем современного здравоохранения. Внедрение в клиническую практику комплексных схем лечения, включающих хирургическое вмешательство, гормональную и химиотерапию, а также послеоперационную лучевую терапию (ЛТ), позволило существенно снизить риск локальных рецидивов и повысить показатели 20-летней выживаемости пациентов. Однако фундаментальной причиной терапевтических неудач остается феномен радиорезистентности опухоли, обусловленный гетерогенностью ее клеточного состава. Согласно современной парадигме онкогенеза, возникновение и прогрессирование солидных опухолей определяется существованием субпопуляции опухолевых стволовых клеток (ОСК) — уникального клона, обладающего свойствами самообновления, асимметричного деления и способностью инициировать метастатический процесс при диссеминации с током крови или лимфы. Именно сохранение пула ОСК после радикального удаления первичного очага и завершения курсов ЛТ лежит в основе феномена репопуляции опухоли и развития

С отзывом ознакомлена Шуватова В.Г.
09.10.2026

№	5724
Дата	09.10.2026
Кол-во листов	71
ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурнаковского	

резистентных форм заболевания, что диктует острую необходимость глубокого изучения молекулярно-клеточных механизмов их устойчивости к повреждающим факторам.

В контексте радиобиологии злокачественных новообразований молочной железы, особую значимость приобретает анализ влияния микроокружения на фенотипические варианты и ответ клетки на ионизирующее излучение. Традиционные монослойные (2D) культуры не способны адекватно моделировать трехмерную архитектуру ткани и сложные межклеточные взаимодействия *in vivo*. Разработанный метод культивирования маммосфер в бессывороточной среде с добавлением факторов роста EGF и FGF позволяет формировать плавающие сферические кластеры, обогащенные фракцией CD44+/CD24-/low ОСК, однако до настоящего времени оставался открытым вопрос о том, как переход от двумерной адгезии к трехмерному росту влияет на радиочувствительность самих стволовых элементов по сравнению с дифференцированными потомками. При этом известно, что ОСК демонстрируют парадоксальную устойчивость: они высоко толерантны к конвенциональной химиотерапии и редкоизионизирующему гамма-излучению, но проявляют выраженную чувствительность к плотноионизирующим частицам, таким как протоны и нейтроны. Данное обстоятельство актуализирует поиск малоинвазивных способов модуляции ответа ОСК на стандартное фотонное излучение, поскольку широкое внедрение методов нейтронной терапии ограничено технической сложностью генерации пучков и вопросами радиационной защиты нормальных тканей.

Степень разработанности проблемы характеризуется наличием значительного числа исследований, посвященных биологической эффективности реакторных нейтронов при лечении радиорезистентных новообразований, включая создание компактных терапевтических генераторов. Тем не менее, радиобиологические параметры, характеризующие способность ОСК рака молочной железы (РМЖ) к репарации индуцированных нейтронами повреждений ДНК, а также зависимость относительной биологической эффективности (ОБЭ) от величины поглощенной дозы изучены фрагментарно. Параллельно с развитием физических методов усиления дозы сохраняется высокая теоретическая и практическая потребность в поиске фармакологических агентов-сенситизаторов. Перспективным направлением является перепрофилирование известных лекарственных препаратов, для которых помимо основной терапевтической активности обнаружена способность ингибировать специфические сигнальные каскады (PI3K/AKT/mTOR, Wnt/ β -catenin, Notch, Hedgehog), критически важные для поддержания жизнеспособности и пролиферативного потенциала ОСК.

Таким образом, нерешенность вопроса о механизмах радиоустойчивости ОСК в условиях физиологически релевантного 3D-моделирования, дефицит данных об эффектах плотноионизирующего излучения в низких дозах, а также отсутствие системных экспериментальных

доказательств возможности сенсibilизации стволового компонента опухоли, широко применяемыми в клинике препаратами, определяют высокую научную новизну, своевременность и безусловную актуальность выбранной темы диссертационного исследования, направленного на разработку патогенетически обоснованных подходов к повышению эффективности лучевой терапии рака молочной железы. Результаты данной работы призваны заполнить существующий пробел в понимании зависимости ОБЭ нейтронов от дозы в диапазоне клинической применимости и обосновать целесообразность проведения доклинических испытаний комбинированной химиолучевой терапии с использованием таргетных радиосенсибилизаторов для преодоления резистентности злокачественных новообразований.

Научная новизна и практическая значимость полученных результатов

Научная новизна исследования заключается в установлении факта одинаковой радиочувствительности опухолевых стволовых клеток (ОСК) аденокарциномы молочной железы линии MCF-7 при культивировании в виде 2D-монослоя и 3D-маммосфер, несмотря на более высокую радиоустойчивость общей популяции клеток маммосфер. Впервые определены количественные значения параметров D_0 и D_q для ОСК как при воздействии редкоионизирующего γ -излучения, так и плотноионизирующего смешанного γ , n -излучения, что позволило охарактеризовать динамику относительной биологической эффективности (ОБЭ) нейтронов: выявлена высокая ОБЭ при низких дозах с последующим снижением по мере роста дозы облучения. Доказано, что повышенная чувствительность к нейтронному излучению обусловлена низкой скоростью репарации двухцепочечных разрывов ДНК, глубоким ингибированием пролиферации и высоким уровнем апоптоза.

Впервые экспериментально обоснована возможность сенсibilизации ОСК к стандартному фотонному излучению за счет применения субтоксических концентраций препаратов различных фармакологических групп: противоопухолевых агентов доцетаксела и дазатиниба, антигельминтного средства никлозамида, а также антидиабетического препарата метформина. Установлено, что данные соединения повышают эффективность лучевой терапии путем подавления ключевых сигнальных каскадов выживаемости (PI3K/AKT/mTOR, Wnt/Notch/Hedgehog, BCR-ABL/SRC), снижения способности к репарации радиационных повреждений ДНК и уменьшения доли пула ОСК.

Значимость для науки и практики полученных результатов

Полученные результаты имеют высокую значимость для фундаментальной радиобиологии и клинической онкологии. Впервые установлено, что при переходе от 2D-культуры к 3D-маммосферам радиоустойчивость общей популяции клеток аденокарциномы молочной железы линии MCF-7 возрастает, тогда как радиочувствительность

опухолевых стволовых клеток (ОСК) остается неизменной. Это доказывает независимость ответа ОСК от способа культивирования и их ключевую роль в формировании резистентности опухоли.

Впервые количественно охарактеризована динамика относительной биологической эффективности (ОБЭ) нейтронов: выявлена высокая ОБЭ при низких дозах облучения с последующим снижением по мере роста дозы, а также отсутствие плеча на кривых выживаемости после γ , n -облучения, свидетельствующее о низкой способности клеток репарировать сублетальные повреждения ДНК.

Научно обоснована возможность фармакологической сенсibilизации ОСК к фотонному излучению за счет применения субтоксических концентраций доцетаксела, дазатиниба, никлозамида и метформина, ингибирующих сигнальные каскады PI3K/AKT/ mTOR, Wnt /Notch/ Hedgehog и BCR-ABL/SRC. Практическая значимость работы заключается в возможности использования полученных данных для оптимизации режимов фракционирования нейтронной терапии путем уточнения взвешивающих коэффициентов излучения, а также в разработке новых схем комбинированной химиолучевой терапии, направленных на элиминацию радиорезистентного пула ОСК, снижение частоты локальных рецидивов и повышение долгосрочной выживаемости пациентов.

Установленные зависимости ОБЭ нейтронов от дозы могут быть использованы для уточнения взвешивающих коэффициентов излучения и выбора оптимальных режимов фракционирования при планировании нейтронной терапии. Обоснование целесообразности применения субтоксических концентраций доцетаксела, дазатиниба, никлозамида и метформина в качестве радиосенсibilизаторов открывает перспективы для разработки новых комбинированных схем химиолучевого лечения, направленных на элиминацию радиорезистентного пула ОСК и снижение риска рецидивирования опухоли. Результаты исследования рекомендованы для включения в образовательные программы по биофизике и радиобиологии, а также служат научной основой для проведения доклинических испытаний предложенных подходов с целью повышения эффективности и безопасности терапии злокачественных новообразований молочной железы.

Личный вклад автора в проведенном исследовании

Авторский вклад носит определяющий характер и охватывает все этапы выполнения диссертационной работы. Исследователем самостоятельно осуществлена разработка дизайна эксперимента, сформулированы цель и задачи исследования, а также выбраны адекватные методологические подходы для их решения. Лично автором проведено культивирование клеток аденокарциномы молочной железы человека линии MCF-7 как в виде прикрепляющейся 2D-культуры, так и в формате суспензионных маммосфер, включая подготовку клеточных линий к облучению на гамма-установке «ГУТ-200М» и реакторе «ИР-8». Весь массив экспериментальных данных

получен непосредственно диссертантом: от проведения проточной цитофлуориметрии (анализ фенотипа CD44+/CD24-/low, популяции SP, активности ALDH) до иммуноцитохимического окрашивания фокусов гистона γ H2AX с последующей конфокальной микроскопией. Автором лично выполнены расчеты радиобиологических параметров Do и Dq, определение величины относительной биологической эффективности (ОБЭ), статистическая обработка результатов с использованием t-критерия Стьюдента в программных пакетах Origin 8 и Excel, а также интерпретация полученных зависимостей выживаемости клеток от дозы излучения. Автором самостоятельно проведено оформление научных статей, тезисов докладов и материалов самой диссертации.

Обоснованность и достоверность результатов исследования, выводов и практических рекомендаций, сформулированных в диссертации

Достоверность представленных в работе материалов базируется на использовании комплекса современных, взаимодополняющих методов молекулярной и клеточной биологии, апробированных в ведущих мировых лабораториях. Обработка первичных данных проводилась с применением строгих статистических критериев: порог значимости различий был установлен на уровне $p < 0,05$ при использовании t-критерия Стьюдента, что исключает вероятность случайного характера выявленных закономерностей. Для оценки радиочувствительности применялась классическая многоцелевая одноударная модель аппроксимации дозовых кривых, позволяющая объективно рассчитать параметры репарации сублетальных повреждений. Выводы о высокой радиоустойчивости ОСК подтверждаются согласованностью данных, полученных независимыми методами идентификации стволовых клеток (по поверхностным маркерам, способности формировать боковую популяцию и уровню альдегиддегидрогеназы). Достоверность радиосенсибилизирующего эффекта исследуемых препаратов подтверждается воспроизводимостью результатов при различных дозах облучения (1–8 Гр для γ -излучения и 0,05–2 Гр для нейтронов) и корреляцией между снижением доли ОСК, увеличением уровня нерепарированных разрывов ДНК (γ H2AX-фокусы через 24 часа после воздействия) и падением клоногенной выживаемости. Практические рекомендации по использованию метформина и дазатиниба обоснованы тем, что использованные субтоксические концентрации соответствуют терапевтическим диапазонам плазменных концентраций у пациентов, что повышает трансляционную ценность работы.

Полнота изложения основных результатов диссертации в научной печати

Основные положения и результаты диссертационного исследования представлены широкой научной общественности в объеме, достаточном для всесторонней экспертной оценки. Материалы работы опубликованы в восьми

рецензируемых изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства науки и высшего образования Российской Федерации для публикации результатов кандидатских диссертаций, из которых шесть относятся к отечественным научным журналам. Две статьи вышли в профильных зарубежных периодических изданиях, индексируемых в международных базах данных, что свидетельствует о соответствии проведенного исследования мировым стандартам качества. Результаты доложены и обсуждены на двенадцати отечественных и международных конференциях, симпозиумах и конгрессах, посвященных проблемам радиобиологии, онкологии и ядерной медицины.

Тематика публикаций охватывает все ключевые аспекты проведенной работы, совокупность опубликованных материалов представляет собой полное и всестороннее отражение методологии, промежуточных и итоговых данных, положенных в основу выводов и положений, выносимых на защиту.

Рекомендации по дальнейшему использованию результатов

Полученные данные рекомендуются к внедрению в научно-исследовательскую деятельность профильных институтов медицинского и биологического профиля, занимающихся разработкой новых методов лучевой терапии солидных опухолей. Установленные значения ОБЭ смешанного γ , n -излучения в зависимости от дозы целесообразно использовать для корректировки взвешивающих коэффициентов радиационного качества нейтронов и уточнения алгоритмов дозиметрического планирования в центрах нейтронной терапии. Выявленная высокая радиосенсибилизирующая активность метформина, доцетаксела и дазатиниба в отношении ОСК РМЖ служит основанием для инициации доклинических исследований *in vivo* на моделях ортотопической ксенотрансплантации с последующим планированием I фазы клинических испытаний комбинированной химиолучевой терапии. Методология выделения и анализа маммосфер может быть интегрирована в практику предиктивной диагностики для индивидуального прогнозирования радиочувствительности опухоли конкретного пациента. Материалы диссертации также могут быть использованы при обновлении учебных курсов по дисциплинам «Радиобиология», «Медицинская физика» и «Молекулярная онкология».

Заключение

Диссертационная работа Шуватовой Валентины Георгиевны на тему «Характеристика радиоустойчивости опухолевых стволовых клеток рака молочной железы линии MCF-7 и её снижение с помощью препаратов, обладающих активностью ингибиторов сигнальных путей», представленная на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.1 — «Радиобиология», является завершенным научно-квалификационным исследованием, в котором решена важная задача по изучению радиобиологических параметров ОСК РМЖ и способов их

радиосенсибилизации. Проведенное комплексное исследование позволило автору решить важную научную задачу, связанную с изучением механизмов формирования радиорезистентности опухолевых стволовых клеток рака молочной железы и поиском эффективных способов ее преодоления. Работа содержит новые научные положения, совокупность которых можно квалифицировать как крупное научное достижение в развитии представлений о биологии стромально-васкулярной фракции солидных опухолей.

Диссертационная работа В.Г. Шуватовой соответствует критериям «Положения о порядке присуждения учёных степеней» постановления Правительства РФ от 24.09.2013 № 842 в редакции от 18.07.2026 г., а её автор – Шуватова Валентина Георгиевна – заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.1. – Радиобиология (биологические науки).

Настоящий отзыв на диссертационную работу был обсужден и утвержден на заседании научно-исследовательского отдела молекулярной биологии и экспериментальной терапии опухолей ФГБУ «РНЦРР» Минздрава России (протокол № 09 от «18» сентября 2026 г.) для направления в Диссертационный совет 68.1.003.01 при Федеральном государственном бюджетном учреждении «Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна»

доктор медицинских наук, заведующий клинико-диагностической лабораторией ФГБУ «РНЦРР» Минздрава России

20.09.26

Е.А. Кудинова

Подпись доктора медицинских наук Кудиновой Елены Александровны заверяю:

Ученый секретарь ФГБУ «РНЦРР» Минздрава России
д.м.н., профессор

З.С. Цаллагова

Федеральное государственное бюджетное учреждение "Российский научный центр рентгенорадиологии" Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ "РНЦРР" Минздрава России)
117997, Москва, ул. Профсоюзная, д. 86
+7 (499) 120-65-10
www.rncrr.ru