

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

на диссертационную работу Шуватовой Валентины Георгиевны
«Характеристика радиоустойчивости опухолевых стволовых клеток рака
молочной железы линии MCF-7 и её снижение с помощью препаратов,
обладающих активностью ингибиторов сигнальных путей», представленную
на соискание ученой степени кандидата биологических наук
по специальности 1.5.1. Радиобиология

Актуальность работы

В настоящее время рак молочной железы является наиболее распространённым онкологическим заболеванием у женщин. Этот вид патологии занимает первое место по числу смертей от злокачественных новообразований среди женщин в России. Несмотря на доказанную эффективность лучевой терапии, сохранение радиорезистентных опухолевых клеток ограничивает ее эффективность. В настоящее время хорошо известно, что наиболее устойчивой к химио- и лучевой терапии является популяция опухолевых стволовых клеток. Репопуляция этих клеток и образование ограниченно пролиферирующих опухолевых клеток разной степени дифференцировки определяет рост опухоли и появление отдаленных метастазов. Опухолевые стволовые клетки характеризуются относительно низкой радиочувствительностью, что может снижать эффективность лучевой терапии рака молочной железы и приводить к рецидивированию опухоли, что свидетельствует о необходимости поиска способов повышения радиочувствительности опухолевых стволовых клеток. Поэтому исследование способов повышения радиочувствительности клеток рака молочной железы и особенно опухолевых стволовых клеток является важной и актуальной задачей современной радиобиологии и онкологии.

Диссертационная работа посвящена изучению радиоустойчивости опухолевых клеток аденокарциномы молочной железы человека линии MCF-

ВХОД. №	5801
ДАТА	13.10.2026
КОЛ-ВО ЛИСТОВ	71
ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России	

С отзывом ознакомлена Шуватова

13.10.26

7, в том числе опухолевых стволовых клеток, и поиску способов повышения их чувствительности к ионизирующему излучению. В работе сопоставлены клетки, культивируемые в монослое и в виде маммосфер, исследованы эффекты γ - и смешанного γ ,n-излучения и оценено действие лекарственных препаратов, рассматриваемых в качестве потенциальных радиосенсибилизаторов. Такое сочетание задач придаёт исследованию как фундаментальную, так и экспериментально-прикладную направленность.

Цель работы сформулирована четко и определённо, поставленные задачи последовательно раскрываются в экспериментальных разделах диссертации.

Научная новизна

Одним из наиболее существенных результатов работы является показанная автором сопоставимая радиочувствительность клеток с признаками опухолевых стволовых клеток в 2D-культуре и культуре маммосфер при более высокой радиоустойчивости общей популяции клеток маммосфер. Этот результат позволяет разграничить характеристики культуры в целом и исследуемой субпопуляции и уточняет интерпретацию экспериментов на моделях, обогащённых клетками со стволовыми признаками.

Установлены значения радиобиологических параметров D_0 и D_q для клеток маммосфер и ОСК, свидетельствующие об их высокой устойчивости к γ -излучению и высокой чувствительности к γ ,n-излучению, которая определяется более низкой скоростью репарации ДР ДНК, глубоким ингибированием пролиферации и высоким уровнем апоптоза клеток.

Показана возможность повышения чувствительности опухолевых стволовых клеток аденокарциномы молочной железы к облучению при использовании в качестве радиосенсибилизаторов ингибиторов сигнальных путей в опухолевых стволовых клетках: доцетаксела, дазатиниба, никлозамида и метформина.

Теоретическая и практическая значимость

Теоретическая значимость диссертации заключается в уточнении соотношения между радиоустойчивостью общей клеточной популяции маммосфер и радиочувствительностью субпопуляции опухолевых стволовых клеток, а также в сравнительной характеристике последствий γ - и γ ,n-облучения. Результаты исследования Шуватовой В.Г. вносят значительный вклад в понимание механизмов радиорезистентности опухолевых стволовых клеток, формирования радиорезистентных клеточных популяций, а также способов преодоления устойчивости опухолевых стволовых клеток к действию ионизирующего излучения.

Практическая значимость состоит в формировании экспериментальной основы для дальнейшего исследования лекарственной модификации радиочувствительности опухолевых клеток. Полученные результаты позволяют обосновать последующие исследования на расширенном наборе клеточных моделей и в доклинических исследованиях. Кроме этого, полученные результаты могут быть использованы в программах облучения по таким дисциплинам как «Биофизика» и «Радиобиология».

Оформление диссертации и оценка её содержания

Диссертация изложена на 140 страницах и включает введение, обзор литературы, материалы и методы, результаты и обсуждение, заключение, выводы, список сокращений, список литературы и приложение. По сведениям автора, работа содержит 54 рисунка и 17 таблиц; библиографический список включает 304 источника, из которых 288 — англоязычные.

Во введении обоснована актуальность исследования, сформулированы цель и задачи, научная новизна, теоретическая и практическая значимость, положения, выносимые на защиту, и сведения о личном вкладе автора.

Обзор литературы охватывает концепцию опухолевых стволовых клеток, механизмы их устойчивости к повреждающим воздействиям, особенности действия редко- и плотноионизирующего излучения и подходы

к модификации радиочувствительности. Обзор непосредственно связан с постановкой экспериментальных задач. Анализ этой главы позволяет заключить, что Валентина Георгиевна хорошо знакома с современным уровнем научных исследований по проблеме.

В разделе «Материалы и методы» представлены условия культивирования, способы оценки клеточного состава и пролиферативной активности, определения клоногенной выживаемости, анализа повреждений ДНК и клеточной гибели, условия облучения и статистической обработки результатов. Этот раздел диссертации должным образом обосновывает достоверность полученных результатов.

В главе 3 «Результаты и обсуждение» представлено описание результатов, полученных в собственных исследованиях. Экспериментальная часть последовательно включает характеристику исходных культур, сравнение их радиочувствительности и оценку комбинированного действия излучения с доцетакселом, дазатинибом, никлозамидом и метформинном. Следует отметить большой объем выполненных экспериментов, аккуратность и последовательность в решении задач исследования.

В заключении приводится обобщающий анализ полученных результатов, их сопоставление с работами других исследователей.

Обоснованность научных положений, достоверность результатов и ВЫВОДОВ

Организация экспериментов (каждый набор экспериментальных данных включал не менее трёх отдельных повторов, с не менее чем тремя параллельными измерениями в каждом), применение адекватных современных методов исследования, грамотная организация статистического анализа данных позволяет заключить, что в рамках диссертационного исследования получены достоверные результаты, все научные положения должным образом обоснованы.

Положительным качеством диссертационного исследования является использование нескольких взаимодополняющих подходов: оценки количества клеток, клоногенной способности, распределения по фазам клеточного цикла, пролиферативной активности, апоптоза и показателей повреждений ДНК. Это позволяет рассматривать ответ клеток на облучение не по одному изолированному признаку, а по совокупности экспериментальных показателей.

Основные выводы последовательно связаны с поставленными задачами и обоснованы представленными результатами.

По результатам диссертационного исследования опубликованы 8 статей в рецензируемых журналах. Все эти журналы входят в Белый список научных журналов (ЕГПНИ). Из них, 6 работ опубликовано в журналах категории У1, 1 работа в журнале категории У2 и еще 1 работа в журнале категории У4. Шесть работ опубликовано в журналах из перечня ВАК РФ. Диссертация прошла достаточную апробацию: материалы диссертационного исследования представлены на 12 конференциях разного уровня

В диссертации указано, что автор участвовал в разработке дизайна исследования, выполнении экспериментов, обработке результатов, подготовке публикаций и представлении материалов на профильных конференциях.

По тематике и содержанию работа относится к специальности 1.5.1. Радиобиология: исследуются закономерности биологического ответа на воздействие ионизирующих излучений и разработка эффективных средств и способов управления радиобиологическими эффектами; механизмы клеточной радиочувствительности и радиорезистентности; модификация радиочувствительности клеток; радиобиология опухолей.

Автореферат диссертации соответствует её основному содержанию.

Замечания:

1. При описании дозиметрической поддержки исследований автор приводит

ссылку на статью, в которой изложен порядок дозиметрических исследований γ ,n-излучения, однако в работе недостаточно подробно описаны дозиметрические исследования γ -излучения.

2. В разделе 2.11 указано, что зависимость ОБЭ строилась от дозы γ -излучения, однако при изложении результатов такого упоминания нет, что создает сложности в понимании.

3. Автор не использует и не обсуждает расчет ОБЭ на основе отношений D_0 для исследуемых видов ионизирующего излучения, что повысило бы информативность исследований.

При оценке диссертационной работы Шуватовой Валентины Георгиевны в целом, необходимо отметить высокий научный уровень исследований, аккуратность экспериментальной постановки и решения научных задач. Выявленные недочеты не снижают научную и практическую значимость работы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертация Валентины Георгиевны Шуватовой «Характеристика радиоустойчивости опухолевых стволовых клеток рака молочной железы линии MCF-7 и её снижение с помощью препаратов, обладающих активностью ингибиторов сигнальных путей» является завершённой научно-квалификационной работой, в которой содержится решение научной задачи, связанной с разработкой новых подходов к лечению злокачественных заболеваний на основе технологий повышения радиочувствительности опухолевых стволовых клеток к ионизирующему излучению, которая имеет важное значение для развития радиобиологии. По актуальности, научной новизне, обоснованности и достоверности результатов, теоретической и практической значимости, личному вкладу автора, публикации материалов диссертационного исследования в научных изданиях, диссертация соответствует требованиям пунктов 9–14 Положения о присуждении учёных степеней, утверждённого постановлением Правительства Российской

Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842, а её автор, заслуживает присуждения учёной степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.1. Радиобиология.

Официальный оппонент

доктор биологических наук

(03.00.13 – Физиология), профессор

« 09 » октября 2026 г.



Е.А. Пряхин

Пряхин Евгений Александрович

Почтовый адрес: 454141, г. Челябинск, ул. Воровского 68а

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки

«Южно-Уральский федеральный научно-клинический центр медицинской биофизики» ФМБА России

Телефон: +7(351) 232-79-25

Адреса электронной почты: pryakhin@sucmb.ru; pryakhin@yandex.ru.

Подпись Е.А. Пряхина заверяю:

Учёный секретарь



*Корнилов Александр
Иванович*

