Отзыв

на автореферат диссертационной работы В.Г. Шуватовой «Характеристика радиоустойчивости опухолевых стволовых клеток рака молочной железы линии MCF-7 и её снижение с помощью препаратов, обладающих активностью ингибиторов сигнальных путей», представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.1. Радиобиология

Рак молочной железы (РМЖ) – одна из наиболее часто встречающихся форм онкологических заболеваний – характеризуется высокой частотой рецидивирования, что определяет необходимость поиска новых способов повышения эффективности противоопухолевой терапии, включая повышение эффективности лучевой терапии (ЛТ). Важный вклад в развитие этого направления вносят исследования, проводимые с использованием культур опухолевых клеток, направленные на повышение чувствительности высоко резистентной к разным воздействиям популяции опухолевых стволовых клеток (ОСК). Сохранение этой популяции клеток определяет возможность как рецидивирования, так метастазирования опухоли. Поэтому диссертационная работа В.Г. Шуватовой, цель которой сформулирована как изучение чувствительности клеток РМЖ линии MCF-7, культивируемых в виде 3D-культуры, и ОСК в этой культуре к редко- и плотноионизирующему излучению и поиск способов снижения радиоустойчивости ОСК при использовании лекарственных средств, обладающих активностью ингибиторов сигнальных путей ОСК, безусловно актуальна.

Следует отметить, что к началу выполнения этой работы уже было известно, что радиочувствительность опухолевых клеток зависит от способа их культивирования и значительно возрастает при культивировании в виде сфероидов, или маммосфер в 3D-культуре по сравнению с традиционным культивированием в виде прикрепляющихся клеток в 2D-культуре. Однако сведения о радиоустойчивости собственно ОСК при этих условиях культивирования отсутствовали.

В процессе выполнения диссертационной работы В.Г. Шуватовой проведено сравнительное исследование радиочувствительности ОСК линии MCF-7 при их культивировании в виде 2D- и 3D-культуры и установлено, что радиоустойчивость ОСК постоянна и не зависит от способа культивирования опухолевых клеток. Более высокая радиоустойчивость клеток 3D-культуры, как показано автором, определяется более высоким содержанием ОСК в культуре при этих условиях культивирования. Эти результаты свидетельствуют о возможности оценивать радиоустойчивость ОСК по данным о радиоустойчивости клеток, культивируемых в виде 3D-культуры маммосфер без проведения сложного процесса идентификации ОСК, что значительно упрощает получение необходимых данных в практических исследованиях.

ВХОД. № 6108
ДАТА 26.10.2026
КОЛ-ВО ЛИСТОВ 3
ФГБУ ГНЦ ФМБЦ
им. А.И. Бурназяна ФМБА России

С отзывом ознакомлен Шуватова В.Г. 26.10.2026

Полученные результаты позволили автору далее при изучении модификации радиочувствительности ОСК при разных типах ионизирующего излучения и ингибиторов сигнальных путей ОСК использовать культивирование клеток линии MCF-7 в виде 3D-культуры, многократно обогащенной ОСК.

Автором 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 при действии этого типа плотноионизирующего излучения.

В.Г. Шуватовой показана возможность повышения чувствительности ОСК РМЖ к облучению при использовании в качестве радиосенсибилизаторов широко применяемых в клинической практике препаратов с разной терапевтической активностью и обладающих, кроме того, активностью ингибиторов сигнальных путей ОСК, – противоопухолевых препаратов доцетаксела и дазатиниба, противогельминтного препарата никлозамида и противодиабетического препарата метформина.

Установленные величины ОБЭ γ,n-излучения в зависимости от дозы могут быть использованы для уточнения взвешивающих коэффициентов для нейтронов в актуальном диапазоне доз, а также для оптимизации дозы облучения при планировании лучевой терапии. Представленные данные о повышении чувствительности клеток РМЖ линии MCF-7 к облучению при использовании противоопухолевых препаратов доцетаксела и дазатиниба, а также противодиабетического препарата метформина и антигельминтного препарата никлозамида подтверждают целесообразность дальнейших исследований эффективности использования этих препаратов в комбинированной ЛТ для повышения радиочувствительности опухолей и ОСК.

Арсенал использованных современных методов, методов статистической обработки и приборная база обеспечили высокую достоверность полученных результатов.

Все выводы, сделанные автором в диссертационной работе, полностью соответствуют полученным результатам.

По результатам диссертационного исследования опубликовано 8 статей в рецензируемых журналах, 6 из которых входят в Перечень ВАК РФ для защиты диссертаций на соискание учёной степени кандидата наук, и 12 тезисов докладов.

Замечаний по работе нет.

На основании анализа автореферата можно заключить, что диссертационная работа 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» является законченной научно-исследовательской работой. Результаты, полученные автором, имеют существенное значение, как для фундаментальной науки, так и для решения практических задач. Работа соответствует пункту 6 «Клеточная радиобиология. Механизмы клеточной радиочувствительности и радиорезистентности; модификация радиочувствительности клеток» паспорта специальности 1.5.1. – Радиобиология (биологические науки).

Все выше сказанное позволяет заключить, что 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 ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.1. – Радиобиология (биологические науки).

Заведующая отделением Прогноза
эффективности консервативной
терапии опухолей МНИОИ им П.А.Герцена –
филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России,
доктор биологических наук, профессор,
научная специальность 3.1.6 – Онкология, лучевая терапия

Сергеева Наталья Сергеевна

« 20 » октября 2026 г.

125284 г. Москва, 2-ой Боткинский проезд, д.3., МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России
Тел.: +7 (495) 945-74-15; +7-903-590-08-95
Эл. почта: prognoz.01@mail.ru

Подпись доктора биологических наук, профессора Н.С. Сергеевой заверяю:

Ученый секретарь ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России
кандидат биологических наук

Жарова Е.П.

ОТЗЫВ

на автореферат диссертационной работы 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»

на соискание учёной степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.1. Радиобиология

Диссертационная работа посвящена решению одной из ключевых проблем радиационной биологии и онкологии – выяснению свойств радио- и химиорезистентной субпопуляции клеток злокачественных новообразований, а именно опухолевых стволовых клеток (ОСК), сохранение которых является причиной рецидивирования опухолевого процесса у части больных после окончания лечения. Влияние нейтронного и гамма-нейтронного излучения на ОСК до сих пор остается малоизученной проблемой радиационной биологии и медицины, несмотря на долгую историю исследования эффектов действия редкоионизирующего излучения на эту клеточную субпопуляцию и большой массив данных о закономерностях и механизмах чувствительности ОСК к такому излучению. Важно, что в работе изучалась также чувствительность ОСК к комбинированному воздействию ионизирующих излучений и целого ряда препаратов (противоопухолевых доцетаксела и дазатиниба, противогельминтного никлозамида, гипогликемического метформина), что имеет существенное научно-практическое значение. Эти факты определяют актуальность и новизну представленной к защите диссертационной работы.

Для выполнения поставленных задач использовался спектр современных методов клеточной и молекулярной биологии, включая 2D- и 3D-культивирование стабильной линии опухолевых клеток, световую, флуоресцентную и конфокальную микроскопию, проточную цитофлуориметрию, а также общепринятые статистические методы обработки полученных данных. Проведен анализ количества ОСК, идентифицированных с помощью различных методов, анализ уровня апоптоза, клеточного цикла, содержания белков сигнального пути Wnt β-катенина и Dishevelled-2, содержания гистона γH2AX, а также клоногенной выживаемости клеток после вышеупомянутых одиночных и комбинированных воздействий.

В итоге получены новые данные о радиочувствительности ОСК в различных условиях культивирования, что может иметь основополагающее значение для корректного планирования дальнейшей экспериментальной работы. Определена величина относительной биологической эффективности нейтронов в диапазоне терапевтических доз (1,2–1,8 Гр для реакторных нейтронов), что может быть полезно для планирования лучевой терапии и следует учитывать при разработке рекомендаций по радиационной защите. Результаты комбинированного действия ионизирующих излучений и указанных противоопухолевых препаратов, а также метформина следует признать обнадеживающими. Полученные результаты позволяют считать целесообразным проведение в дальнейшем доклинических исследований эффективности изученных препаратов в качестве радиосенсибилизаторов при лучевой терапии.

Результаты работы корректно обработаны с помощью общепринятых статистических методов и наглядно представлены в таблицах и графиках. Научные выводы логически вытекают из представленных в автореферате результатов. Замечаний по автореферату не имеется.

С отзывом ознакомился Шуватова В.Г. 26.10.2026

ВХОД. № 6709
ДАТА 26.10.2026
КОЛ-ВО ЛИСТОВ 2
ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России

Заключение

Таким образом, диссертационная работа 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» по своей актуальности, новизне, научно-практической значимости, объему и уровню проведенного исследования, а также значению полученных результатов представляет собой законченную научно-исследовательскую работу, посвящённую решению проблемы повышения радиочувствительности ОСК, и полностью соответствует требованиям, установленным п.п. 9-14 Положения «О присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. № 842 (в последней редакции), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор Шуватова Валентина Георгиевна заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.1. Радиобиология.

Даю согласие на сбор, обработку, хранение и размещение персональных данных.

Заведующая отделом радиационной биохимии,
заведующая лабораторией пострадиационного восстановления
Медицинского радиологического научного центра им. А.Ф. Цыба –
филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр
радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации
доктор биологических наук по специальности 03.01.01. Радиобиология,
профессор

Замулаева Ирина Александровна Замул

Медицинский радиологический научный центр имени А.Ф. Цыба – филиал федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России). Адрес: 249036, Калужская область, г. Обнинск, ул. Королёва, д. 4. Тел.: +7(800)250-87-00; https://nmicr.ru/mrrc/; E-mail: mrrc@mrrc.obninsk.ru.

Подпись д.б.н., профессора Замулаевой И.А. заверяю:

Учёный секретарь
МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал
ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России
Кандидат биологических наук _____ Н.Г. Минаева

«_23_» ___октября_____ 2026 г.

Отзыв

на автореферат диссертационной работы 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», представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.1. Радиобиология

Несмотря на успехи современной онкологии, повышение эффективности лучевой терапии остается актуальной задачей. Цель диссертационной работы Шуватовой В.Г. заключалась в оценке радиочувствительности опухолевых стволовых клеток (ОСК) рака молочной железы (РМЖ) линии MCF-7 при действии редко- и плотноионизирующего излучения и возможности использования препаратов, являющихся ингибиторами сигнальных путей, для повышения радиочувствительности ОСК. ОСК обладают высокой радиорезистентностью, что определяет одну из ключевых проблем современной радиационной онкологии. К механизмам радиоустойчивости ОСК относятся высокая эффективность репарации радиационных повреждений ДНК, состояние пролиферативного покоя, повышенная экспрессия генов, контролирующих синтез глутатиона, супероксиддисмутазы и каталазы, активация антиапоптотических сигнальных путей в ответ на повреждение. Поэтому поиск эффективных и малотоксичных радиосенсибилизаторов ОСК представляет практический и теоретический интерес. Перспективным направлением является перепрофилирование известных лекарственных препаратов, для которых помимо основной терапевтической активности обнаружена способность ингибировать сигнальные каскады (PI3K/AKT/mTOR, Wnt/β-catenin, Notch, Hedgehog), критически важные для поддержания жизнеспособности и пролиферативного потенциала ОСК.

В исследовании впервые продемонстрировано, что радиочувствительность ОСК линии MCF-7 не зависит от способа культивирования в виде 3D-культуры маммосфер или прикрепляющейся 2D-культуры. При этом показано, что культура маммосфер, содержащая

С отзывом ознакомлена Шуватова В.Г. 26.10.2026

ВХОД. № 6110
ДАТА 26.10.2026
КОЛ-ВО ЛИСТОВ 3
ФГБУ ГНЦ ФМБЦ
им. А.И. Бурназяна ФМБА России

примерно в 10 раз больше ОСК, чем 2D-культура, является существенно более радиоустойчивой по сравнению с 2D-культурой при действии γ-излучения. И в целом, культура маммосфер является более репрезентативной для оценки влияния повреждающих факторов именно на ОСК. Для клеток культуры маммосфер и ОСК линии MCF-7 показана высокая чувствительность к облучению нейтронами. Изученные в работе механизмы высокой радиочувствительности клеток маммосфер к плотноионизирующему излучению включают: медленную репарацию двунитевых разрывов ДНК, значительное ингибирование пролиферации клеток и высокий уровень апоптоза при действии γ,n-излучения. Высокая чувствительность клеток культуры маммосфер линии MCF-7 к действию γ,n-излучения также подтверждается полученными высокими величинами относительной биологической эффективности. Особенно интересны полученные автором результаты о возможности преодоления радиоустойчивости клеток культуры маммосфер и ОСК с помощью препаратов, являющихся ингибиторами сигнальных путей. Так, впервые показано, что противоопухолевые препараты доцетаксел (ингибитор сигнального пути PI3K/AKT/mTOR) и дазатиниб (ингибитор рецептора c-KIT и сигнальных путей PI3K/AKT/mTOR и MEK/ERK1/2) и противогельминтный препарат никлозамид (ингибитор сигнального пути WNT) обладают радиосенсибилизирующим действием в отношении клеток маммосфер линии MCF-7, а противодиабетический препарат метформин (ингибитор сигнальных путей PI3K/AKT/mTOR и MEK/ERK1/2) повышает чувствительность ОСК не только к γ-, но и к γ,n-облучению.

Автореферат написан понятным языком с умеренным количеством опечаток. Содержание автореферата охватывает основные положения и выводы диссертации в полном объеме.

Диссертационная работа соответствует пункту 6 «Клеточная радиобиология. Механизмы клеточной радиочувствительности и радиорезистентности; модификация радиочувствительности клеток.» паспорта научной специальности 1.5.1. Радиобиология (биологические науки).

По объему проведенных исследований, актуальности, научной новизне,

практической и теоретической значимости полученных результатов диссертационная работа полностью соответствует требованиям «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 № 842 в действующей редакции, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор, Шуватова В.Г., заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.1. Радиобиология (биологические науки).

Доцент кафедры биологической химии Института цифрового биодизайна и искусственного интеллекта в медицине ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), кандидат биологических наук, доцент, научная специальность 03.00.04 – Биохимия _____ Е.С. Зыкова

«26» октября 2026 г.

ПОДПИСЬ ЗАВЕРЯЮ
Начальник отдела кадрового состава
26 10 2026 г.

Контактная информация:
Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) (ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет))
Адрес: 119991, Москва, ГСП-1, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2.
Тел.: 8 (495) 609-14-00.
Веб-сайт: https://www.sechenov.ru
Эл. почта: rectorat@staff.sechenov.ru