

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Комиссия из членов диссертационного совета по предварительному рассмотрению диссертационной работы выполненной биоинформатиком, заместителем Генерального директора в ООО “Инсилико” Алипером Александром Мироновичем на тему: «Полнотранскриптомное исследование активации сигнальных путей при старении и действии ионизирующего излучения, поиск геро- и радиопротекторов» на базе отдела Экспериментальной радиобиологии и радиационной медицины ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, представленную к рассмотрению и защите в диссертационный совете Д 462.001.04 при Федеральном государственном бюджетном учреждении «Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна» на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.01.01 – Радиобиология в составе: доктора биологических наук Котерова А.Н. (председатель), доктора биологических наук Соловьева В.Ю. (член комиссии), доктора биологических наук Рождественского Л.М. (член комиссии).

Диссертационная работа Алипера А.М. является современной и актуальной радиобиологической работой посвященной изучению влияния ионизирующего излучения на продолжительность жизни. Сравнение старения и эффектов облучения, эпидемиологические исследования людей, облученных в результате взрыва атомной бомбы, показали, что отдаленные последствия воздействия ионизирующего излучения могут быть связаны с ускоренным развитием возраст-зависимых заболеваний,. Понимание молекулярных биологических механизмов, связанных с воздействием радиации на организм и старением, важно для поиска новых геро- и радиопротекторов (радиомитигаторов), ввиду схожести процессов старения и последствий облучения. В работе применены современные и актуальные методы полнотранскриптомного анализа, которые позволяют отследить

различия и сходства на уровне транскриптома и сигналома старых и облученных клеток.

Основным отличием данной работы от ранее опубликованных по сходным тематикам является использование методов полногеномного анализа данных экспрессии генов и анализа сигнальных путей.

В работе рассмотрены эффекты воздействия ионизирующего излучения на здоровые клетки человека, изменение репаративной способности ДНК с возрастом, а также ускоренное старение (синдром прогерии Хатчинсона-Гилфорда (СПХГ)).

Доказано, что в стареющих и облученных клетках отмечается активация/дезактивация сходных сигнальных и метаболических путей. Следовательно, вещества, направленные как на предотвращение или замедление процессов старения, так и последствий облучения, могут иметь сходную химическую природу и функции.

Исследования по сравнению культур фибробластов, полученных от пациентов разных возрастов и больных с синдромом прогерии Хатчинсона-Гилфорда (СПХГ) показали, что состояния активации путей передачи сигналов в клетках, полученных от молодых пациентов с СПХГ сходны сигнальными путями, полученными от здоровых людей среднего и пожилого возраста. Определены пути-мишени, на которые могут быть направлены новые лекарства и комбинации лекарственных средств как для лечения СПХГ, так и для предотвращения нормального старения.

Показано, что профиль генной экспрессии фибробластов, облученных в дозе 2 Гр, сведен с профилем репликативно состаренных фибробластов. В фибробластах, облученных в дозе 2 Гр, и “старых” фибробластах обнаружены изменения транскрипции генов, участвующих в таких основных клеточных процессах как: ответ на повреждение ДНК и действие АФК, арест клеточного цикла, потребление питательных веществ, клеточная гибель. В диссертации описаны две вновь созданные открытые и курируемые базы данных (БД) геропротекторов и радиопротекторов (радиомитигаторов).

При поиске геропротекторов был использован новый алгоритм GeroScope, который учитывает метаболический профиль “старых” и “молодых” клеток. Результаты поиска геропротекторов были валидированы экспериментально на фибробластах человека *in vitro*. Поскольку процессы старения и последствия воздействия ИИ схожи, часть веществ из БД пересекается. Все активные молекулы классифицированы и могут быть отсортированы по химико-биологическим свойствам.

Работа выполнена на высоком, современном научном уровне с применением современных методов исследования

Полученные автором данные обладают высокой степенью научной новизны и представляют важный научный и практический вклад в область знаний современной радиационной биологии «больших данных» (Big Data radiobiology), повященной анализу транскриптомных и сигналомных изменений в облученных клетках.

По результатам, полученным автором лично, на основе проведенных экспериментов и анализа литературных данных был разработан уникальный алгоритм GeroScope, а также собраны базы данных геро- и радиопротекторов, проведен биоинформационический анализ образцов стареющих клеток и клеток, подвергшихся облучению

Результаты работы могут быть использованы для поиска новых геро- и радиопротекторов, изучения механизмов клеточного отклика на воздействие ионизирующего излучения, при различных биологических исследованиях: анализ «больших данных» (транскриптом, сигналом), оценка индивидуальной радиочувствительности, тестирование лекарственных и химиотерапевтических препаратов. Также результаты работы могут быть использованы при чтении лекционных курсов по транскриптомному анализу в ВУЗах по программам «Радиобиология», «Биофизика».

Полученные при проведении научного исследования результаты являются подлинными.

Проведенная проверка диссертации на отсутствие в диссертации заимствованного материала без ссылок на соавторов программой «Антиплагиат» показала 96% оригинального текста.

Комиссия пришла к заключению, что тема и содержание диссертации соответствует научной специальности 03.01.01 – «Радиобиология» и отрасли биологические науки, по которой диссертационному совету предоставлено право принимать к защите диссертации.

Материалы диссертации опубликованы в 6 печатных работах в журналах входящих в базы цитирования Scopus и Web of Science. Материалы в полной мере отражают содержание диссертационной работы.

Работа Алипера Александра Мироновича соответствует требованиям предъявляемым к диссертационным работам на соискание ученой степени кандидата наук пункта 9 Положения о присуждении ученых степеней и может быть принята к защите в Диссертационном Совете Д 462.001.04 при ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России по специальности 03.01.01 – «Радиобиология» биологические науки.

Председатель:



А.Н. Котеров

Члены комиссии:

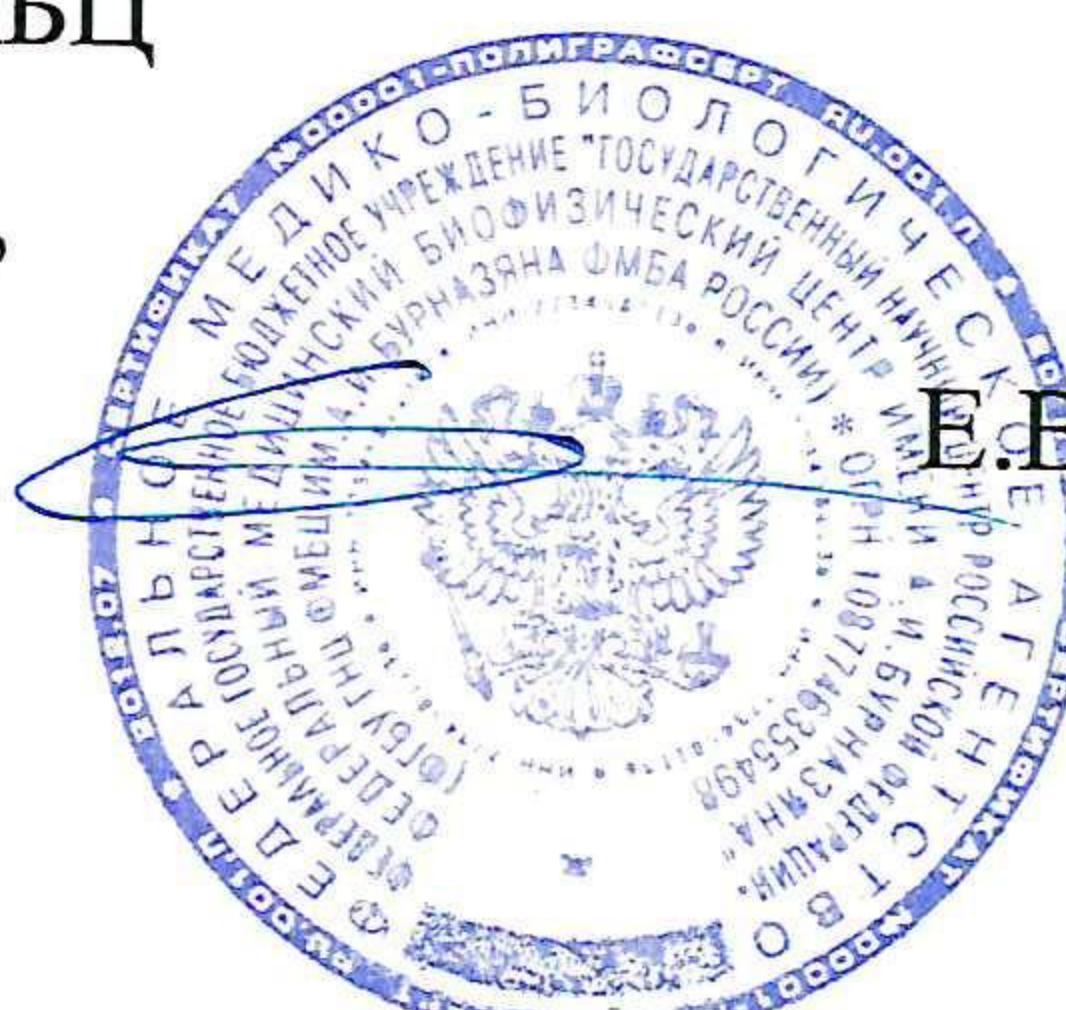


В.Ю. Соловьев



Л.М. Рождественский

Подписи д.б.н. Котерова Алексея Николаевича, д.б.н. Соловьева Владимира Юрьевича, д.б.н. Рождественского Льва Михайловича заверяю  
Ученый секретарь ФГБУ ГНЦ ФМБЦ  
им. А.И. Бурназяна ФМБА России,  
кандидат медицинских наук



Е.В. Голобородько