

УТВЕРЖДАЮ

Генеральный директор ФГБУ ГНЦ ФМБЦ
им. А.И. Бурназяна ФМБА России,

д.м.н., профессор РАН

Самойлов А.С.

« 28 » Декабря 2019 г.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

**Федерального государственного бюджетного учреждения
«Государственный научный центр Российской Федерации –
Федеральный медицинский биофизический центр
имени А. И. Бурназяна»**

Диссертация Алипера Александра Мироновича на тему:
«Полнотранскриптомное исследование активации сигнальных путей при старении и действии ионизирующего излучения, поиск геро- и радиопротекторов» на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.01.01 – Радиобиология выполнена на базе отдела Экспериментальной радиобиологии и радиационной медицины Федерального государственного бюджетного учреждения «Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр имени А. И. Бурназяна».

С 2014 по настоящее время соискатель Алипер Александр Миронович работает в должности Ведущего Биоинформатика в Insilico Medicine, Inc.

Также с 2016 по настоящее время соискатель работает в должности Биоинформатика и Заместителя Генерального директора в ООО “Инсилико”.

В 2011 г. окончил Московский Государственный Университет им. М. В. Ломоносова факультет “Биоинженерии и Биоинформатики”.

Кандидатские экзамены сданы.

Научный руководитель: Осипов Андреян Николаевич - доктор биологических наук, профессор РАН, заведующий отделом Экспериментальной радиобиологии и радиационной медицины Федерального государственного бюджетного учреждения «Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр имени А. И. Бурназяна».

Научный консультант: Жаворонковс Александrs Александрович - кандидат физико-математических наук, генеральный директор ООО “Инсилико”.

По итогам обсуждения принято следующее заключение:

Актуальность темы исследования обусловлена тем, что вопрос влияния ионизирующего излучения на продолжительность жизни активно изучался с конца 1940-х годов до настоящего времени, при этом сравнение старения и эффектов облучения преследует следующие цели. Во-первых, эпидемиологические исследования людей, выживших после облучения в результате взрыва атомной бомбы, показало, что отдаленные последствия воздействия ионизирующего излучения могут быть связаны с ускоренным развитием возраст-зависимых заболеваний. Во-вторых, в настоящее время были достигнуты успехи в понимании молекулярных биологических механизмов, связанных с воздействием радиации на организм и старением. В-третьих, поиск эффективных геро- и/или радиопротекторов - актуальная задача, ввиду схожести процессов старения и последствий облучения. В работе Алипера А.М. применяются современные и актуальные методы полнотранскриптомного анализа, которые позволяют отследить различия и сходства на уровне транскриптома и сигналома стареющих и облученных клеток. Анализ изменений транскриптома и сигналома клетки в ответ на облучение является новым, стремительно развивающимся, направлением молекулярной радиобиологии.

Научная новизна исследований

Диссертация посвящена исследованию процессов старения и последствий воздействия ИИ в клетках человека. 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 такие процессы как влияние воздействия ИИ на здоровые клетки человека, изменение репаративной способности ДНК с возрастом, а также ускоренное старение (синдром прогерии Хатчинсона-Гилфорда (СПХГ)). Показано, что процессы старения и последствия воздействия ИИ сходны между собой на уровне экспрессии генов и метаболических путей, следовательно, и протекторные (геро- и радио-) вещества, направленные на предотвращение или замедление процессов старения, могут иметь сходную химическую природу и функции.

Проведенные исследования по сравнению культур фибробластов, полученных от пациентов разных возрастов и больных с прогерией Хатчинсона-Гилфорда 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. Таким образом были определены пути-мишени, на которые могут быть направлены новые лекарства и комбинации лекарственных средств как для лечения СПХГ, так и для предотвращения нормального старения.

Научно-практическая значимость работы

Приведенный в работе биоинформационический анализ действия ИИ на клетки человека может стать основой для создания новых биоиндикаторов, чувствительных к ИИ в окружающей среде, в частности, для создания РНК-микрочипов или наборов для ПЦР. Было показано, что в ответ на воздействие ИИ активируются пути p53, ATM и МАРК, а также повышается экспрессия генов дифференцировки клеток и генов, участвующих в апоптозе и ответе на повреждение ДНК, что вызывает индукцию белков теплового

шока и клеточного старения. Было впервые показано, что профиль генной экспрессии фибробластов, облученных в дозе 2 Гр, сходен с профилем репликативно состаренных фибробластов.

В диссертации описаны две вновь созданные открытые и курируемые базы данных (БД) геропротекторов и радиопротекторов с радиомитигаторами. 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.

Личное участие автора в получении научных результатов, изложенных в диссертации

Автором диссертации был проведен биоинформационический анализ образцов стареющих клеток и клеток, подвергшихся облучению. В рамках диссертации был разработан уникальный алгоритм GeroScope, а также собраны базы данных геро- и радиопротекторов.

Личный вклад автора в диссертационном исследовании составил не менее 80%.

Степень обоснованности научных положений, выводов, рекомендаций

Диссертационная работа выполнена на современном научном уровне с применением современных методов исследования. Полнота и объём материала в достаточной мере обосновывают выводы, вытекающие из полученных соискателем результатов и отвечающие на поставленные в диссертации задачи. Научные положения и выводы чётко обоснованы и логично вытекают из данных, полученных автором. Все полученные

результаты соответствуют имеющемуся и полученному соискателем первичному материалу, достоверны и не вызывают сомнений.

Достоверность полученных результатов обеспечивается проведением статистической обработкой полученных данных с заданной вероятностью и необходимым количеством повторных исследований; воспроизводимостью экспериментов; сопоставлением результатов, полученных разными методами, а также сравнением с аналогичными результатами, полученными другими авторами.

Полнота опубликования в печати

По материалам диссертации опубликовано 6 статей в высокорейтинговых журналах, входящих в список ВАК Минобрнауки России:

1. Aliper, A.M., Csoka, A.B., Buzdin, A., Jetka, T., Roumiantsev, S., Moskalev, A. and Zhavoronkov, A., 2015. Signaling pathway activation drift during aging: Hutchinson-Gilford Progeria Syndrome fibroblasts are comparable to normal middle-age and old-age cells. *Aging* (Albany NY), 7(1), pp. 26–37. IF 5.179
2. Aliper, A., Belikov, A.V., Garazha, A., Jellen, L., Artemov, A., Suntsova, M., Ivanova, A., Venkova, L., Borisov, N., Buzdin, A. and Mamoshina, P., 2016. In search for geroprotectors: in silico screening and in vitro validation of signalome-level mimetics of young healthy state. *Aging* (Albany NY), 8(9), pp. 2127–2141. IF 5.179
3. Aliper, A.M., Bozdaganyan, M.E., Orekhov, P.S. , Zhavoronkov A., Osipov A.N., 2019, Replicative and radiation-induced aging: a comparison of gene expression profiles. *Aging*, (Albany NY), принято к печати, IF 5.179
4. Moskalev, A., Shaposhnikov, M., Plyusnina, E., Plyusnin, S., Shostal, O., Aliper, A. and Zhavoronkov, A., 2014. Exhaustive data mining comparison

- of the effects of low doses of ionizing radiation, formaldehyde and dioxins. BMC genomics, 15(12), p.S5. IF 3.729.
5. Moskalev, A., Chernyagina, E., [...] Aliper, A., [...] and Bronovitsky, E., 2015. Geroprotectors. org: a new, structured and curated database of current therapeutic interventions in aging and age-related disease. Aging (Albany NY), 7(9), pp. 616–628. IF 5.179
 6. Cortese, F., Klokov, D., Osipov, A., Stefaniak, J., Moskalev, A., Schastnaya, J., Cantor, C., Aliper, A., Mamoshina, P., Ushakov, I. and Sapetsky, A., 2018. Vive la radiorésistance!: converging research in radiobiology and biogerontology to enhance human radioresistance for deep space exploration and colonization. Oncotarget, 9(18), pp. 14692–14722. IF 5.168
 7. Ozerov, I., Lezhnina, K., Zavoronkovs, A., Aliper, A., Artemov, A., Borisov, N., Buzdin, A., 2017. System, method and software for robust transcriptomic data analysis Патент № US20170277826,
 8. Aliper, A.M., Bozdaganyan, M.E., Sarkisova, V.A., Orekhov, P.S., Moskalev, A.A, Zhavoronkov, A.A. and Osipov A.N. Radioprotectors.org: an open database of known and predicted radioprotectors. Aging (Albany NY), на рецензии.

Основные положения и результаты диссертационной работы представлялись и докладывались на следующих научно-практических конференциях:

- VIII Российский симпозиум: “Биологические основы терапии онкологических и гематологических заболеваний”, Москва, 2013;
- Molmed-2013, Haikou, China, 2013;
- FEBS/EMBO Conference, Paris, 2014;
- MipTec Life Sciences Week, Basel, 2014, 2016;
- Basel Life Sciences Week, Basel, 2015, 2017, 2018;

- Международная конференция «Биомедицинские инновации для здорового долголетия», Санкт-Петербург, 2016;
- EMBL Stanford Conference: Personalised Health, Heidelberg, 2015;
- 256th ACS National Meeting & Exposition, Boston, 2018.

Первичная документация проверена и соответствует материалам, включенными в диссертацию. Присвоение пометки «Для служебного пользования» не является необходимым.

Заключение

Диссертационная работа Алипера Александра Мироновича на тему: «Полнотранскриптомное исследование активации сигнальных путей при старении и действиях ионизирующего излучения, поиск геро- и радиопротекторов» является законченной научно-квалификационной работой и полностью соответствует требованиям п.9 и п.14 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного Постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013, с изменениями Постановления Правительства РФ от 21 апреля 2016 г. №335 в редакции Постановления Правительства РФ от 2 августа 2016 г. №748, предъявляемым к кандидатским диссертациям.

Диссертация не содержит заимствованного материала без ссылки на авторов.

Диссертация Алипера Александра Мироновича на тему: «Полнотранскриптомное исследование активации сигнальных путей при старении и действиях ионизирующего излучения, поиск геро- и радиопротекторов» рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.01.01 – Радиобиология.

Заключение принято на расширенном заседании секции №1 Ученого совета Федерального государственного бюджетного учреждения «Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный

медицинский биофизический центр имени А. И. Бурназяна» с привлечением специалистов отдела кинетики химических и биологических процессов Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт биохимической физики им. Н.М. Эмануэля Российской академии наук.

Присутствовало на заседании 20 чел., в том числе, докторов медицинских наук – 4 чел., докторов биологических наук – 7 чел., кандидатов биологических наук – 7 чел., кандидатов медицинских наук – 2 чел. Результаты голосования: «за» - 20 чел., «против» - нет, «воздержалось» - нет. Решение принято единогласно (протокол № 7 от 26 декабря 2018 г.).

Зам. председателя
секции №1 Ученого совета ФГБУ ГНЦ ФМБЦ
им. А.И. Бурназяна ФМБА России,
заведующий лабораторией
радиационной иммунологии и
экспериментальной терапии радиационных поражений,
доктор медицинских наук, профессор



Иванов Александр Александрович

Подпись доктора медицинских наук, профессора Иванова А.А. заверяю:
Ученый секретарь ФГБУ ГНЦ ФМБЦ
им. А.И. Бурназяна ФМБА России,
кандидат медицинских наук



Голобородько Евгений Владимирович