

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертационную работу Савченко Ренаты Ренатовны – «РОЛЬ ГЕНОВ *ADAMTS1* и *THBS1* В РАДИАЦИОННО-ИНДУЦИРОВАННОМ ОТВЕТЕ СОМАТИЧЕСКИХ КЛЕТОК ЧЕЛОВЕКА НА ПОВРЕЖДЕНИЕ ДНК», представленную на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.7 – Генетика.

Актуальность работы. Поиск генов, вовлеченных в формирование индивидуальной радиочувствительности, является актуальной научно-практической задачей современной радиационной генетики и медицины. Как известно, повышенную радиочувствительность связывали с мутациями и полиморфизмом кандидатных генов, вовлеченных в репарацию ДНК, метаболизм ксенобиотиков и антиоксидантную защиту. Однако, в последние годы, проведенные широкогеномные ассоциативные исследования позволили выявить ряд значимых ассоциаций с SNPs в генах, не имеющих прямого отношения к репарационным системам ДНК. Данное исследование направлено на изучение роли генов *ADAMTS1* и *THBS1*, дифференциальная экспрессия которых была выявлена ранее (в работах Васильев С.А., 2018) с помощью микроматричного анализа экспрессионного профиля в лимфоцитах здоровых индивидов с различной радиочувствительностью. Оба этих гена кодируют белки внеклеточного матрикса, известные функции которых не связаны с формированием радиочувствительности. Однако остается неизвестным, связаны ли продукты *ADAMTS1* и *THBS1* с клеточным ответом на повреждение ДНК, и каким образом данные белки внеклеточного матрикса могут влиять на механизмы реализации такого ответа. Таким образом, вопрос о возможности использования данных генов в качестве генетических маркеров индивидуальной чувствительности человека к воздействию ионизирующего излучения остается весьма актуальным для современной науки и практики.

Научная новизна. В данной работе автором впервые исследованы гены-кандидаты (*ADAMTS1* и *THBS1*), выявленные в результате сравнения радиационно-индуцированного транскрипционного профиля нормальных соматических клеток индивидов с различной радиочувствительностью. Автором впервые созданы модельные системы с дифференциальной экспрессией *ADAMTS1* и *THBS1* для изучения радиочувствительности соматических клеток человека. Проведение исследования в мо-

дельных системах позволило установить, что нокаут *ADAMTS1* и *THBS1* влияет на жизнеспособность клеток, частоту радиационно-индуцированных микроядер и уровень экспрессии многих других генов, в том числе связанных с клеточным ответом на облучение. Показано, что гены, изменяющие уровень экспрессии на фоне нокаута *ADAMTS1* и *THBS1*, имеют значимые функциональные связи на уровне белков с генами, вовлеченными в репарацию ДНК, контроль клеточного цикла, апоптоз и сигнальный путь TGF β .

Практическая значимость работы основана на выводах, сделанных по результатам научных исследований, и представляет собой значительную ценность для исследователей, занимающихся поиском генов, вовлеченных в формирование индивидуальной радиочувствительности. В работе показано участие генов *ADAMTS1* и *THBS1* в формировании радиационно-индуцированного клеточного ответа. Созданные модельные системы обладают потенциалом к использованию в дальнейших исследованиях клеточных и молекулярных механизмов формирования радиочувствительности. Показано, что *ADAMTS1* и *THBS1* имеют ограниченную информативность в качестве экспрессионных маркеров индивидуальной радиочувствительности, однако данные гены могут представлять интерес с точки зрения разработки таргетных молекулярных ингибиторов для повышения радиочувствительности опухолевых клеток.

Диссертация построена по классическому принципу, изложена на 140 страницах машинописного текста и состоит из введения, 3-х глав, заключения, выводов и списка литературы. Диссертация иллюстрирована 32 рисунками и 10 таблицами. Библиография включает 252 литературных источника, из них 19 источников отечественной литературы, 227 источников зарубежной литературы и 6 интернет-ресурсов.

Глава 1 «Обзор литературы» по объему составляет около 20 % диссертации. Построение главы, хорошо продумано, данные, изложенные в главе, подготавливают читателя к восприятию материалов собственных исследований автора. Чтение этой главы показало, что автор хорошо знаком с литературными данными по теме диссертации, представляет состояние проблемы и задачи, которые необходимо решить для выполнения данных исследований.

В главе 2 «Материалы и методы исследования» дается достаточно подробное описание материалов и методов, используемых в данной диссертации. Автор применял наиболее современные методы исследования, соответствующие поставленным в работе задачам. Комплекс использованных методов позволил получить довольно ин-

формативную картину участия генов *ADAMTS1* и *THBS1* в формировании радиационно-индуцированного клеточного ответа.

В главе 3 приведены результаты собственных исследований и их обсуждение. Следует отметить большой объем выполненных исследований, а также последовательность и логичность в проведении экспериментов. Объем работы, повторности исследований и корректная статистическая обработка дают читателю возможность полностью представить себе ход исследований и оценить достоверность результатов. Автором проведен подробный критический анализ полученных результатов с оценкой их вклада в мировую науку. Все положения, вынесенные на защиту, доказаны материалами диссертации. Результаты работы, представленные в таблицах и рисунках, дают основание утверждать о наличии тех закономерностей, которые Рената Ренатовна представила в виде 6 выводов.

Материалы автореферата соответствуют материалам, представленным в диссертации. По результатам, представленным в диссертации, опубликовано 4 статьи в журналах, входящих в Перечень ВАК РФ.

Замечания

Замечаний принципиального характера к работе нет.

1. Однако, на мой взгляд, диссертация приобрела бы еще большую ценность в том случае, если бы Рената Ренатовна дополнительно провела анализы на экспериментальных животных (*in vivo*) с использованием таргетных ингибиторов.

2. Была ли такая возможность и какие таргетные ингибиторы при этом можно было бы использовать для данных генов?

3. Следует также отметить присутствие в тексте работы мелких стилистических погрешностей и опечаток.

Оценивая работу Савченко Ренаты Ренатовны в целом, следует отметить большой объем проведенных исследований, актуальность и научную новизну, а также несомненную значимость работы, как для фундаментальной науки, так и для практики. Имеющиеся незначительные недочеты не снижают общей научной и практической ценности диссертационной работы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа Савченко Ренаты Ренатовны – «Роль генов *ADAMTS1* и *THBS1* в радиационно-индуцированном ответе соматических клеток человека на

повреждения ДНК» представляет собой законченную научно-исследовательскую работу на актуальную тему. Автором решена задача, имеющая существенное значение для фундаментальной и прикладной радиобиологии и медицинской радиологии, а именно показано, что, несмотря на то, что гены *ADAMTS1* и *THBS1* имеют ограниченную информативность в качестве экспрессионных маркеров индивидуальной радиочувствительности, данные гены могут представлять собой огромный интерес с точки зрения разработки таргетных молекулярных ингибиторов для повышения радиочувствительности опухолевых клеток. Положения, вынесенные на защиту, и выводы достаточно обоснованы. Работа отвечает критериям, установленным пунктом 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней» постановления Правительства РФ № 842 от 24.09.2013 г (в редакции с изменениями, утвержденными Постановлением Правительства РФ от 28.08.2017 г № 1024, редакцией от 01.10.2018 г. № 1168, ред. от 20.03.2021 г. № 426), а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.7 – Генетика.

Заведующий лабораторией молекулярной биологии и генетики радиационных эффектов Отдела экспериментальной радиобиологии и радиационной медицины

ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России

кандидат биологических наук

С.А. Абдуллаев

«01» ноября 2022

Подпись С.А. Абдуллаева заверяю

Зав. НОО – Ученый секретарь

ФГБУ ГНЦ ФМБЦ

им. А.И. Бурназяна ФМБА России



Е.В. Голобородько

«01» ноября 2022