

ОТЗЫВ
на автореферат диссертации Савченко Ренаты Ренатовны
«Роль генов *ADAMTS1* и *THBS1* в радиационно-индуцированном ответе
соматических клеток человека на повреждение ДНК»,
представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по
специальности 1.5.7 - Генетика

Несмотря на то, что в настоящее время ситуации, которые могли бы привести к воздействию высоких доз ионизирующего излучения на большие группы людей, сведены к минимуму, контакт человека с источниками ионизирующего излучения полностью исключить нельзя (производство, медицина, инженерия). Даже самые малые дозы ионизирующего излучения могут вызывать негативные биологические эффекты в человеческом организме.

Изучение индивидуальной радиочувствительности человека является одним из наиболее перспективных направлений радиационной генетики. Возрастание частоты онкологических, сердечно-сосудистых и других многофакторных заболеваний, развитие которых зависит как от генетических, так и от внешнесредовых факторов, ставит вопрос о необходимости выделения групп повышенного риска, имеющих наибольшую чувствительность к воздействию генотоксических агентов, и поэтому – противопоказания к работе с этими агентами. Индивидуальная радиочувствительность определяется многими факторами, такими как: способность к репарации, степень активности, метаболических процессов, скорость окислительно-восстановительных реакций, физико-химических и биохимических процессов в клетке.

В предшествующих работах по поиску генетической основы индивидуальной радиочувствительности показана роль мутаций и полиморфных вариантов в кандидатных генах, связанных с функционированием систем репарации ДНК, антиоксидантной защиты и метаболизма ксенобиотиков. Однако проведенные в последние годы широкогеномные ассоциативные исследования позволили установить, что радиочувствительность может быть связана и с другими генами, не имеющими прямого отношения к репарации ДНК, но выполняющими различные сигнальные функции. Поэтому исследование Р.Р. Савченко, посвященное изучению

роли генов *ADAMTS1* и *THBS1*, кодирующих белки внеклеточного матрикса, в радиочувствительности клеток человека, является актуальным и своевременным.

Исследования проведены с использованием самых современных методов. Автором исследования впервые созданы модельные системы с дифференциальной экспрессией *ADAMTS1* и *THBS1* для изучения радиочувствительности соматических клеток человека с помощью технологии редактирования генома CRISPR/Cas9. Сверхэкспрессия изучаемых генов в клеточной линии HeLa обеспечивалась методом плазмидной трансфекции. Для идентификации и описания мутаций, внесенных системой CRISPR/Cas9, а также для верификации правильной сборки генетических конструкций для обеспечения сверхэкспрессии генов, использовано секвенирование нового поколения. Для оценки радиобиологических эффектов также использованы адекватные, современные методы.

Проведенное исследование 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. Работа позволила выявить новые эффекты *ADAMTS1* и *THBS1*, связанные с радиочувствительностью клеток и не описанные ранее в литературе, а также установить, что гены, кодирующие белки внеклеточного матрикса, могут быть связаны с формированием радиационно-индуцированного ответа на повреждение ДНК.

Результаты работы, показавшие участие генов *ADAMTS1* и *THBS1* в формировании радиационно-индуцированного клеточного ответа, важны как с теоретической, так и с практической точки зрения. Несмотря на то, что результаты не позволили рекомендовать использование *ADAMTS1* и *THBS1* в качестве самостоятельных экспрессионных маркеров индивидуальной радиочувствительности нормальных клеток организма, данные гены могут представлять интерес с точки зрения разработки таргетных молекулярных ингибиторов для повышения радиочувствительности опухолевых клеток.

В целом, анализ сведений, изложенных в автореферате, приводит к выводу, что работа диссертационная работа Р.Р. Савченко на тему «Роль генов *ADAMTS1* и *THBS1* в радиационно-индуцированном ответе соматических клеток человека на повреждение ДНК» выполнена на высоком методическом и профессиональном

уровне, является законченным научным исследованием, соответствует всем требованиям ВАК России, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.7 – Генетика.

Ученый секретарь, заведующая лабораторией мутагенеза
Федерального государственного бюджетного научного учреждения
«Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова»,
кандидат медицинских наук



Воронина Екатерина Сергеевна

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение "Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова"
ФГБНУ "МГНЦ"

Юридический адрес: 115478, Россия, Москва, Москворечье, 1
тел. +7(499)612-86-87

www.med-gen.ru

e-mail: mgnc@med-gen.ru

e-mail Ворониной Е.С.: vekats@inbox.ru

«29» ноября 2022 г.

Подпись кандидата медицинских наук Ворониной Екатерины Сергеевны заверяю.

Заместитель директора по научной работе
Федерального государственного бюджетного научного учреждения
«Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова»,
доктор медицинских наук



Ижевская Вера Леонидовна