

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА 24.1.215.03,
СОЗДАННОГО НА БАЗЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО
БЮДЖЕТНОГО НАУЧНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ «ТОМСКИЙ
НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЦЕНТР
РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК», МИНИСТЕРСТВО НАУКИ И
ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ, ПО
ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ КАНДИДАТА
НАУК

аттестационное дело № _____

решение диссертационного совета от 06.12.2022 № 10

О присуждении Савченко Ренате Ренатовне, гражданке Кыргызской Республики, ученой степени кандидата биологических наук.

Диссертация «Роль генов *ADAMTS1* и *THBS1* в радиационно-индуцированном ответе соматических клеток человека на повреждение ДНК» по специальности 1.5.7 – Генетика (биологические науки) принята к защите 16 сентября 2022 г. (протокол заседания № 5) диссертационным советом 24.1.215.03, созданным на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Министерство науки и высшего образования Российской Федерации, 634009, г. Томск, пер. Кооперативный 5; приказ Минобрнауки России от 24.01.2017 №19/нк (с изменениями Приказ Минобрнауки России № 568/нк от 07.06.2017 г.; Приказ Минобрнауки России № 1203/нк от 12.12.2019 г.; Приказ Минобрнауки России № 561/нк от 03.06.2021 г.).

Соискатель Савченко Рената Ренатовна, «29» декабря 1992 года рождения, в 2017 году окончила Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Национальный исследовательский Томский государственный университет» по направлению подготовки «06.04.01 Биология». В 2021 году соискатель окончила

аспирантуру в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» по направлению подготовки 06.06.01 – Биологические науки, специальность 1.5.7 (03.02.07) – Генетика. Соискатель работает младшим научным сотрудником в лаборатории геномики орфанных болезней Научно-исследовательского института медицинской генетики Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук». Диссертация выполнена в лаборатории цитогенетики Научно-исследовательского института медицинской генетики Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Министерство науки и высшего образования Российской Федерации.

Научный руководитель – доктор биологических наук, профессор РАН Лебедев Игорь Николаевич, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Научно-исследовательский институт медицинской генетики, заместитель директора по научной работе, руководитель лаборатории онтогенетики.

Официальные оппоненты:

Дружинин Владимир Геннадьевич, доктор биологических наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кемеровский государственный университет», профессор кафедры генетики и фундаментальной медицины;

Абдуллаев Серажутдин Абдуллаевич, кандидат биологических наук, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна» Федерального медико-биологического агентства, заведующий лабораторией молекулярной

биологии и генетики радиационных эффектов Отдела экспериментальной радиобиологии и радиационной медицины дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт общей генетики им. Н.И. Вавилова Российской академии наук, г. Москва, в своем положительном отзыве, подписанном Рубановичем Александром Владимировичем, доктором биологических наук, Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт общей генетики им. Н.И. Вавилова Российской академии наук, лаборатория экологической генетики, заведующий, указала, что в работе показано участие генов *ADAMTS1* и *THBS1* в формировании радиационно-индуцированного клеточного ответа. Созданные модельные системы могут быть использованы в исследованиях клеточных и молекулярных механизмов формирования радиочувствительности. Показано, что гены *ADAMTS1* и *THBS1* могут представлять интерес с точки зрения разработки таргетных молекулярных ингибиторов для повышения радиочувствительности опухолевых клеток. Диссертация Савченко Ренаты Ренатовны «Роль генов *ADAMTS1* и *THBS1* в радиационно-индуцированном ответе соматических клеток человека на повреждение ДНК», представленная на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.7 – Генетика, является самостоятельной научно-квалификационной работой и полностью соответствует требованиям предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор достоин присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.7 – Генетика (биологические науки).

Соискатель имеет 50 опубликованных работ, в том числе по теме диссертации опубликовано 15 работ, из них в рецензируемых научных изданиях опубликовано 4 работы. Работы посвящены изучению радиочувствительности соматических клеток человека в зависимости от дифференциальной экспрессии генов *ADAMTS1* и *THBS1*, анализу

транскриптомных изменений в клеточных линиях с нокаутом *ADAMTS1* и *THBS1* после воздействия ионизирующего излучения. В опубликованных работах соискателя надлежащим образом отражены все основные результаты диссертации и положения, выносимые на защиту.

Список основных работ:

1. **Савченко Р.Р.**, Васильев С.А., Фишман В.С., Сухих Е.С., Сухих Л.Г., Мурашкина А.А., Дорофеева А.А., Лебедев И.Н. Влияние нокаута гена *THBS1* на формирование радиационно-индуцированного клеточного ответа в модельной системе *in vitro* // Генетика. – 2020. – Т. 56. – № 5. – С. 592-601 (БАК, РИНЦ, WOS, Scopus).
2. **Савченко Р.Р.**, Васильев С.А., Фишман В.С., Сухих Е.С., Грибова О.В., Старцева Ж.А., Мурашкина А.А., Дорофеева А.В., Шункова Д.М., Лебедев И.Н. Влияние дифференциальной экспрессии генов *ADAMTS1*, *RBFOX2*, *THBS1* и *WHSC1* на формирование радиационно-индуцированного клеточного ответа // Медицинская генетика.– 2021.– Т. 19.– № 9.– С. 85-87 (БАК, РИНЦ).
3. **Савченко Р.Р.**, Мурашкина А.А., Фишман В.С., Сухих Е.С., Вертинский А.А., Сухих Л.Г., Серов О.Л., Лебедев И.Н. Васильев С.А. Влияние дифференциальной экспрессии гена *ADAMTS1* на радиационно-индуцированный ответ клеточной линии HeLa // Генетика. – 2021. – Т. 57. – № 7. – С. 842-849 (БАК, РИНЦ, WOS, Scopus).
4. Васильев С.А., **Савченко Р.Р.**, Беленко А.А., Скрыбин Н.А., Слепцов А.А., Фишман В.С., Мурашкина А.А., Грибова О.В., Старцева Ж.А., Сухих Е.С., Вертинский А.В., Сухих Л.Г., Серов О.Л., Лебедев И.Н. *ADAMTS1* дифференциально экспрессируется в лимфоцитах индивидов с различным уровнем эндогенных фокусов γ H2AX и частотой радиационно-индуцированных микроядер // Генетика. – 2022. – Т. 58. – 10. – С. 1185–1196 (БАК, РИНЦ, WOS, Scopus).

На диссертацию и автореферат поступили отзывы:

1. Заведующего областной научно-практической лабораторией ДНК-диагностики государственного бюджетного учреждения здравоохранения Новосибирской области «Городская клиническая больница № 1», кандидата медицинских наук Масленникова Аркадия Борисовича (г. Новосибирск);
2. Заведующей лабораторией радиационной генетики Федерального государственного бюджетного учреждения науки Уральский научно-практический центр радиационной медицины Федерального медико-биологического агентства России, кандидата биологических наук, Возиловой Александры Владимировны (г. Челябинск);
3. Заведующей кафедрой генетики и фундаментальной медицины Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кемеровский государственный университет», доктора биологических наук, доцента Мининой Варвары Ивановны (г. Кемерово);
4. Заведующей лабораторией микроРНК геномики Федерального исследовательского центра Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук, доктора биологических наук Рыковой Елены Юрьевны (г. Новосибирск);
5. Заведующей лабораторией мутагенеза Федерального государственного бюджетного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова», кандидата медицинских наук Ворониной Екатерины Сергеевны (г. Москва).

Все отзывы положительные, критических замечаний не содержат.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации, в которой работают ученые, являющиеся ведущими специалистами по теме защищаемой диссертаций, обосновывался их научным авторитетом, широкой известностью и достижениями в данной отрасли науки, их компетентностью для определения научной и практической ценности диссертации и наличием

научных направлений исследований (индивидуальная радиочувствительность человека, радиационно-индуцированный мутагенез в различных типах соматических клеток человека, исследование цитогенетических показателей в лейкоцитах и лимфоцитах крови у индивидов, подвергшихся облучению, влияние облучения на транскрипционный профиль экспрессии генов в нормальных и злокачественных клетках человека), которые активно разрабатываются учеными и коллективами ученых, имеющими достаточное количество профильных публикаций в Перечне ведущих российских рецензируемых журналов и изданий в международных базах цитирования, что подтверждено представленными сведениями об оппонентах и ведущей организации. Официальные оппоненты являются сотрудниками различных организаций и не имеют совместных публикаций с соискателем. Ведущая организация широко известна своими научными исследованиями в области радиационной генетики и генетики человека. Соискатель и научный руководитель не работают в данной организации и не являются участниками научно-исследовательских работ, ведущихся в этой организации.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

разработаны новые положения, обогащающие научную концепцию о механизмах радиационно-индуцированного клеточного ответа на повреждение ДНК;

предложен новый подход для изучения радиочувствительности соматических клеток человека, основанный на создании модельных систем с дифференциально экспрессируемыми генами в лимфоцитах индивидов с различной радиочувствительностью;

доказано, что нокаут генов *ADAMTS1* и *THBS1*, кодирующих компоненты внеклеточного матрикса, приводит к возрастанию радиочувствительности опухолевых клеток;

введены новые принципы анализа дифференциальной экспрессии генов при оценке радиационно-индуцированных эффектов повреждения ДНК.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

доказана научная гипотеза о вовлеченности генов *ADAMTS1* и *THBS1*, кодирующих белки внеклеточного матрикса, в формирование радиационно-индуцированного клеточного ответа;

применительно к проблематике диссертации результативно использован комплекс современных методов молекулярно-цитогенетического, молекулярно-генетического и биоинформационного анализа для оценки радиационно-индуцированных эффектов в нормальных и опухолевых соматических клетках человека на фоне дифференциальной экспрессии генов *ADAMTS1* и *THBS1*;

изложены аргументы, свидетельствующие, что анализ экспрессии генов *ADAMTS1* и *THBS1* имеет ограниченную информативность в оценке индивидуальной радиочувствительности лимфоцитов периферической крови человека;

раскрыты факты, свидетельствующие о системном изменении экспрессии генов, в том числе связанных с клеточным ответом на облучение и репарацией ДНК, на фоне нокаута генов *ADAMTS1* и *THBS1*;

изучены причинно-следственные связи между нокаутом, либо гиперэкспрессией генов *ADAMTS1* и *THBS1* и изменением радиочувствительности клеток в модельных системах *in vitro*;

проведена модернизация существующих алгоритмов оценки индивидуальной радиочувствительности клеток в системе *in vitro* на основе моделирования эффектов дифференциальной экспрессии кандидатных генов.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что:

разработаны и внедрены новые технологии получения модельных систем для анализа индивидуальной радиочувствительности в условиях *in vitro* на основе методов геномного редактирования и индукции гиперэкспрессии генов;

определены перспективы практического использования результатов исследования, связанные с разработкой таргетных молекулярных ингибиторов для повышения радиочувствительности опухолевых клеток;

созданы модельные системы, обладающие потенциалом к использованию в дальнейших исследованиях клеточных и молекулярных механизмов формирования радиочувствительности;

представлены новые данные, которые могут быть использованы для постановки принципиально новых экспериментов, направленных на изучение механизмов радиационного поражения. Результаты исследования могут быть востребованы при чтении лекционных курсов по генетике, радиобиологии и биологии в высших учебных заведениях и на кафедре военной токсикологии и медицинской защиты Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова (г. Санкт-Петербург), для использования в условиях клиники в Медицинском радиологическом научном центре им. А.Ф. Цыба (г. Обнинск).

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

работа проведена на высоком методическом уровне с применением современных молекулярно-цитогенетических и молекулярно-генетических технологий, методов биоинформационной обработки данных, с использованием сертифицированного научного оборудования со специализированным программным обеспечением;

теория построена на современных представлениях о генетических основах индивидуальной радиочувствительности и известных данных о

вкладе компонентов внеклеточного матрикса в формирование данного феномена;

идея базируется на анализе данных современных публикаций в области мутагенеза, радиационной генетики и радиобиологии;

использованы собственные авторские данные в сравнении с результатами мировых научных исследований и баз данных;

установлено соответствие полученных экспериментальных данных о составе дифференциально-экспрессируемых генов в ответ на радиационное воздействие в системе *in vitro*, существующим независимым данным литературы об участии выявленных генов в регуляции радиационно-индуцированного клеточного ответа;

использованы образцы биологического материала, полученные от лиц, здоровых на момент обследования, а также подробно охарактеризованная и широко используемая в качестве модельного объекта опухолевая клеточная линия HeLa.

Личный вклад соискателя состоит в непосредственном участии на всех этапах процесса выполнения диссертационной работы, включая планирование исследования, определение цели и задач работы, изучение современных отечественных и зарубежных литературных источников, получение модельных систем с дифференциальной экспрессией генов *ADAMTS1* и *THBS1*, проведение молекулярно-цитогенетических, молекулярно-генетических исследований, статистического анализа и обобщения экспериментальных данных, подготовку публикаций по теме выполненной работы, представление полученных результатов на конференциях регионального, всероссийского и международного уровня, написание и оформление диссертационной работы.

Основные результаты настоящего исследования получены автором либо самостоятельно, либо в ходе совместной работы с коллегами из лаборатории цитогенетики НИИ медицинской генетики Томского НИМЦ

В ходе защиты диссертации критические замечания высказаны не были. Соискатель Р.Р. Савченко ответила на задаваемые ей в ходе заседания вопросы.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 16 человек, из них 15 докторов наук, участвовавших в заседании, из 19 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за – 16, против – нет, недействительных бюллетеней – нет.

диссертационного совета,
академик РАН

 Пузырёв Валерий Павлович

диссертационного совета, к.б.н.

 Хитринская Ирина Юрьевна

