

ОТЗЫВ НАУЧНОГО РУКОВОДИТЕЛЯ

**Кандидата биологических наук Леонова Сергея Викторовича на
диссертационную работу Лины Алхаддад**

**«Клеточно-молекулярные механизмы радиорезистентности немелкоклеточного
рака легких и мультиформной глиобластомы человека»,
представленную на соискание ученой степени кандидата биологических наук
по специальности**

1.5.1 – «Радиобиология»

В 2012 г. Алхаддад Лина с отличием окончила бакалавриат университета Дамаска в Сирии. В 2018 г. Алхаддад Лина с отличием окончила магистратуру Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина» по направлению подготовки 06.04.01 Биология. В 2018 г. поступила в очную аспирантуру МФТИ по направлению подготовки 06.06.01 Биологические науки. Я знаком с Линой с 2018 года, когда она поступила в аспирантуру МФТИ и с тех пор имею честь быть ее руководителем вместе с профессором РАН, д.б.н., Андреем Николаевичем Осиповым, заведующим отделом экспериментальной радиобиологии и радиационной медицины Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Государственный научный центр Российской Федерации - Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна».

В связи с комплексностью, междисциплинарностью и масштабностью задач, поставленных перед Алхаддад Линой, все экспериментальные работы проводились на базе двух организаций: лаборатории разработки инновационных лекарственных средств и агробιοтехнологий федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Московский физико-технический институт (национальный исследовательский университет)», где Лина работала также в должности лаборанта и отдела экспериментальной радиобиологии и радиационной медицины Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Государственный научный центр Российской Федерации - Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна».

Актуальность поставленных перед диссертантом задач подтверждается тем фактом, что особый интерес активно развивающейся в последние годы теории иерархической организации злокачественных новообразований вызывает существование опухолевых клеток, обладающих аномальной резистентностью к радиационным и химическим воздействиям и возможно отвечающих за метастазирование злокачественных новообразований и пост-терапевтические рецидивы. Несмотря на большое количество публикаций в данной области, сигнальные пути и механизмы появления резистентности отдельных субпопуляций опухолевых клеток к воздействию ионизирующего излучения до сих пор остаются неопределенными. И в этом плане, диссертационная работа, выполненная Алхаддад Линой, предоставляет новую и существенную информацию, нацеленную на определение и характеристику особенностей начальных клеточно-

молекулярных событий при формировании ответа на генотоксический стресс, вызванный различными режимами рентгеновского облучения клеток НМРЛ и ГБМ человека, имеющих различную радиационную устойчивость в ответ на лучевую терапию (ЛТ) и различный статус генов-онкосупрессоров.

В рамках исследовательской работы Лина Алхаддад проявила себя крайне целеустремлённой, трудолюбивой, инициативной и дисциплинированной аспиранткой, способной выполнять самые сложные экспериментальные задачи, довольно быстро приобретя широкий набор экспериментальных и вычислительных навыков. Лина Алхаддад активно участвовала в научно-исследовательской и образовательной работе лаборатории, пользуется уважением коллег и сотрудников нашей и других лабораторий. Лина всячески развивает свою способность к творческому мышлению и самостоятельности, активно предлагает новые эксперименты в рамках своего направления исследований. За время работы над диссертацией Лина Алхаддад стала высококвалифицированным специалистом, владеющим широким спектром молекулярно-клеточных методов и подходов, применяемых в современной радиационной онкологии.

В результате выполнения диссертационной работы, Линой Алхаддад была впервые показана существенная зависимость проявления таких радиорезистентных характеристик опухолей, как способность репарации ДР ДНК, подвергаться процессу ЭМП и пролиферации не только от режима фракционирования облучения, но и от статуса p53. В работе продемонстрировано, что формирование ПГОК/МГОК может быть причиной снижения радиочувствительности клеток НМРЛ, выживших после ИИ. Кроме того, полученные данные свидетельствуют о важности статуса транскрипционно-активного p53 (TAp53) и PTEN^{wt} для поддержания значительного количества ПГОК/МГОК в ответ на терапевтические дозы облучения.

Особую ценность представляют полученные соискателем оригинальные данные, имеющие большое клиническое значение для разработки персонализированной радиотерапии, поскольку они указывают на необходимость анализа уровней экспрессии белков семейства p53 и PTEN в опухолях конкретного пациента для правильного выбора наиболее эффективного режима облучения тем самым повышая терапевтический эффект радиотерапии и снижая до минимума сопутствующее радиационное поражение нормальной ткани. Кроме того, полученные диссертантом результаты имеют фундаментальное значение для понимания роли клеточно-молекулярных механизмов и динамики формирования и деления ПГОК/МГОК, а также молекулярных мишеней для терапевтического воздействия на ПГОК/МГОК и их дочерние клетки, внося вклад в снижение радиационных рисков путем персонального мониторинга специалистов, работающих на предприятиях и несущих службу на объектах, связанных с повышенным уровнем облучения. Проведенные Линой Алхаддад исследования открывают новые возможности увеличения эффективности радиотерапии путем разработки новых разновидностей адъювантной химиотерапии на основе ингибиторов SIPS (т.н. «сенолитиков»), протеасом и/или ВЕГ ингибиторов, нацеленных на обнаруженные диссертантом сигнальные пути.

По результатам, представленным в диссертации, опубликовано 5 статей, из которых 4 – статьи в рецензируемых научных изданиях первого квартиля по Web of Science и Scopus и 1 статья в журнале 3 квартиля Scopus, входящих в перечень рецензируемых научных изданий, рекомендованных ВАК РФ для защиты диссертаций на соискание учёной степени кандидата наук.

Следует отметить, что Лина Алхаддад, самостоятельно осуществила большой объем исследований, описанных в диссертации, все приведенные в работе результаты получены лично автором, а сама диссертационная работа выполнена на высоком научном уровне, содержит результаты, имеющие актуальность и научную новизну, а также несомненную значимость, как для фундаментальной науки, так и для практики. Диссертационная работа Алхаддад Лины «Клеточно-молекулярные механизмы радиорезистентности немелкоклеточного рака легких и мультиформной глиобластомы человека» полностью удовлетворяет требованиям к кандидатским диссертациям по специальности 1.5.1 – «Радиобиология», установленным п.п. 2.1-2.5 Положения о присуждении ученых степеней в Московском государственном университете имени М.В. Ломоносова.

Таким образом, Лина Алхаддад – сформировавшийся специалист с высоким уровнем компетенций, который соответствует присвоению ей степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.1 – «Радиобиология».

Научный руководитель

(подпись)

Сергей Викторович Леонов

28 июня 2022 г.

Ученая степень, ученое звание, должность:

к.б.н., доцент, руководитель лаборатории разработки инновационных лекарственных средств и агробιοтехнологий,

ФизТех Школа Биологической и Медицинской Физики,

Московский Физикотехнический Институт (МФТИ).

141700, г.Долгопрудный, Московской области,

Институтский переулок д.9, стр.7

Тел. офис: +7 (495) 408 42 00

моб.: +7 (915) 055-5643

эл. почта: leonov.sv@mipt.ru

ПОДПИСЬ РУКИ
ЗАВЕРЯЮ: *Леонов С.В.*
АДМИНИСТРАТОР КАНЦЕЛЯРИИ
АДМИНИСТРАТИВНОГО ОТДЕЛА
О. А. КОРАБЛЕВА

