

Заключение диссертационного совета МГУ.014.6  
по диссертации на соискание ученой степени кандидата наук  
Решение диссертационного совета от «21» декабря 2022 г. № 75

О присуждении **Алхаддад Лине**, гражданке Сирийской Арабской Республики и Российской Федерации, ученой степени кандидата биологических наук.

Диссертация «Клеточно-молекулярные механизмы радиорезистентности немелкоклеточного рака легких и мультиформной глиобластомы человека» по специальности 1.5.1 – «Радиобиология» принята к защите диссертационным советом «2» ноября 2022 г., протокол № 66.

Соискатель Алхаддад Лина, 1990 года рождения, в 2018 г. 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 2022 г. окончила очную аспирантуру федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Московский физико-технический институт (национальный исследовательский университет)» (МФТИ) на кафедре молекулярной и биологической физики по направлению 06.06.01 – «Биологические науки», специальность 1.5.1 – «Радиобиология».

Соискатель работает в лаборатории персонализированной химио - лучевой терапии федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Московский физико-технический институт (национальный исследовательский университет)» с 2022 г. в должности научного сотрудника.

Диссертация выполнена в лаборатории разработки инновационных лекарственных средств и агротехнологий федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Московский физико-технический институт (национальный исследовательский университет)» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации.

Научные руководители:

**Осипов Андрян Николаевич**, доктор биологических наук, профессор РАН, заведующий отделом экспериментальной радиобиологии и радиационной медицины Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Государственный научный центр Российской Федерации - Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна»;

**Леонов Сергей Викторович**, кандидат биологических наук, доцент, руководитель лаборатории разработки инновационных лекарственных средств и агротехнологий Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Московский физико-технический институт (Национальный исследовательский университет)».

Официальные оппоненты:

**Москалева Елизавета Юрьевна**, доктор биологических наук, профессор, зам. руководителя Курчатовского комплекса НБИКС-природоподобных технологий Национального исследовательского центра «Курчатовский институт» по научной работе.

**Кофиади Илья Андреевич**, доктор биологических наук, профессор РАН, заведующий лабораторией молекулярной иммуногенетики Федерального государственного бюджетного учреждения

«Государственный научный центр «Институт иммунологии» Федерального медико-биологического агентства.

**Корякина Екатерина Владимировна**, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории радиационной биофизики Медицинского радиологического научного центра им. А. Ф. Цыба - филиала Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России дали положительные отзывы на диссертацию.

Соискатель Алхаддад Лина имеет 15 опубликованных работ, в том числе по теме диссертации 13 работ, из них 6 статей, опубликованных, в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных для защиты в диссертационном совете МГУ по специальности 1.5.1 – «Радиобиология».

1. **Lina Alhaddad**, Margarita Pustovalova, Taisia Blokhina, Roman Chuprov-Netochin, Andreyan N. Osipov, and Sergey Leonov. IR-Surviving NSCLC Cells Exhibit Different Patterns of Molecular and Cellular Reactions Relating to the Multifraction Irradiation Regimen and p53-Family Proteins Expression. // *Cancers*. 2021. V. 13. № 11. e2669 (P. 1-20). <https://doi.org/10.3390/cancers13112669> (WoS, Q1, IF=6.575), 85%.
2. Margarita Pustovalova, **Lina Alhaddad**, Nadezhda Smetanina, Anna Chigasova, Taisia Blokhina, Roman Chuprov-Netochin, Petr Eremin, Ilmira. Gilmutdinova, Andreyan N. Osipov, and Sergey Leonov. The CD44high Subpopulation of Multifraction Irradiation-Surviving NSCLC Cells Exhibits Partial EMT-Program Activation and DNA Damage Response Depending on Their p53 Status. // *International Journal of Molecular Sciences*. 2021. V. 22. № 5. e2369 (P. 1-24). <http://doi.org/10.3390/ijms22052369> (WoS, Scopus, Q1, IF=6.208), 65%.
3. Margarita Pustovalova, **Lina Alhaddad**, Nadezhda Smetanina, Anna Chigasova, Taisia Blokhina, Roman Chuprov-Netochin, Andreyan N. Osipov, and Sergey Leonov. The p53–53BP1-Related Survival of A549 and H1299 Human Lung Cancer Cells after Multifractionated Radiotherapy Demonstrated Different Response to Additional Acute X-ray Exposure // *International Journal of Molecular Sciences*. 2020. V. 21. № 9. e3342 (P. 1-21). <http://doi.org/10.3390/ijms21093342> (WoS, Scopus, Q1, IF=6.208), 70%.
4. Margarita Pustovalova, Taisia Blokhina, **Lina Alhaddad**, Anna Chigasova, Roman Chuprov-Netochin, Alexander Veviorskiy, Gleb Filkov, Andreyan N. Osipov and Sergey Leonov. CD44+ and CD133+ Non-Small Cell Lung Cancer Cells Exhibit DNA Damage Response Pathways and Dormant Polyploid Giant Cancer Cell Enrichment Relating to Their p53 Status. // *International Journal of Molecular Sciences*. 2022. V. 23. e4922 (P. 1-26). <https://doi.org/10.3390/ijms23094922> (WoS, Scopus, Q1, IF=6.208), 55%.
5. М.В. Пустовалова, Е.И. Гусарова, **Л. Алхаддад**, А.Н. Осипов, Y. Chen, С.В. Леонов. Фенотипические характеристики dormantных клеток немелкоклеточного рака лёгкого человека, выживших после мультифракционного рентгеновского облучения. // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2022, Т. 174, № 7. С. 89-93. <https://doi.org/10.47056/0365-9615-2022-174-7-89-93> [M. V. Pustovalova, E. I. Yashkina, **L. Alhaddad**, A. N. Osipov, Y. Chen & S. V. Leonov. Phenotypic Characteristics of Dormant Human Non-Small Cell Lung Cancer Cells Surviving Multifraction X-Ray Irradiation // *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2022. V. 174(4). P. 76–80. <https://doi.org/10.1007/s10517-022-05652-7>] (RSCI, Scopus, Q3, IF= 0,741), 30%.
6. Пустовалова М.В., Гурьянова А.А., Сорокин М.И., Сунцова М.В., Буздин А.А., **Алхаддад Л.**, Осипов А.Н., Леонов С.В. Транскриптомный анализ путей репарации ДНК в клетках

немелкоклеточного рака лёгкого человека, выживших после мультифракционного рентгеновского облучения. // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2022. Т. 173. № 4. С. 462-467. <https://doi.org/10.47056/0365-9615-2022-173-4-462-467> [Pustovalova M.V., Guryanova A.A., Sorokin M.I., Suntsova M.V., Buzdin A.A., **Alhaddad L.**, Osipov A.N., Leonov S.V. Transcriptomic Analysis of DNA Repair Pathways in Human Non-Small Cell Lung Cancer Cells Surviving Multifraction X-Ray Irradiation // Bulletin of Experimental Biology and Medicine. 2022. V. 173(4). P. 454-458. <https://doi.org/10.1007/s10517-022-05586-0>] (RSCI, Scopus, Q3, IF= 0,741), 30%.

На диссертацию и автореферат поступило 3 отзыва, все положительные.

Выбор официальных оппонентов обосновывался тем, что **Москалева Елизавета Юрьевна** обладает высокой компетенцией в области молекулярной радиобиологии; **Кофиади Илья Андреевич** является специалистом в области клеточной биологии; **Корякина Екатерина Владимировна** - специалист в области радиационной онкологии и лучевой терапии.

Диссертационный совет отмечает, что представленная диссертация на соискание ученой степени кандидата биологических наук является научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований решены вопросы, имеющие значение для развития радиобиологии: **1.** Показана существенная взаимосвязь экспрессии маркеров эпителиально-мезенхимального перехода, полиплоидии и пролиферативной активности опухолевых клеток не только с режимом фракционированного облучения, но и с экспрессией p63 и p73, транскрипционных факторов семейства p53. **2.** Продемонстрировано, что облучение клеток мультиформной глиобластомы терапевтическими дозами ионизирующего излучения изменяет экспрессию p63 и p73 в соответствии с наличием/отсутствием мутаций в генах *TP53/PTEN* этих клеток. **3.** Продемонстрировано, что формирование сенесцентных полиплоидных и многоядерных гигантских опухолевых клеток может быть одним из механизмов выживания клеток немелкоклеточного рака легких и мультиформной глиобластомы после лучевой терапии. Впервые показано, что режим фракционирования влияет на образование полиплоидных гигантских опухолевых клеток преимущественно в клетках *TP53wt* немелкоклеточного рака легких, в то время как в отсутствие гена *TP53* увеличение доли полиплоидных гигантских опухолевых клеток мало зависит от режима облучения.

**Фундаментальная и практическая значимость работы** Алхаддад Лины заключается в том, что: **1.** Полученные данные указывают на необходимость определения наличия мутаций в генах белков семейства p53 и *P TEN* опухолевых клеток для правильного выбора наиболее эффективного режима облучения. **2.** Работа имеет фундаментальное значение для понимания роли полиплоидных и многоядерных гигантских опухолевых клеток, клеточно-молекулярных механизмов и динамики их формирования и функционирования, а также молекулярных мишеней для терапевтического воздействия на полиплоидные и многоядерные гигантские опухолевые клетки и их дочерние клетки. **3.** Результаты работы открывают возможность увеличения эффективности радиотерапии путем разработки новых разновидностей адьювантной химиотерапии на основе ингибиторов стресс-индуцированного преждевременного старения (т.н. «сенолитиков»), протеасом и/или ВЕТ ингибиторов, нацеленных на обнаруженные нами сигнальные пути.

Диссертация представляет собой самостоятельное законченное исследование, обладающее внутренним единством. **Положения, выносимые на защиту**, содержат новые научные результаты и свидетельствуют о личном вкладе автора в науку, а именно: **1.** Полученные и охарактеризованные сублинии клеток немелкоклеточного рака легких A549 и H1299, выжившие и поддерживающие устойчивый рост после фракционированного облучения в суммарной дозе 60 Гр, являются приемлемой моделью для изучения механизмов радиорезистентности. **2.** Адаптационный ответ полученных сублиний немелкоклеточного рака легких на стресс, индуцированный дополнительным облучением, демонстрирует существенную взаимосвязь экспрессии маркеров эпителиально-мезенхимального перехода, полиплоидии и пролиферативной активности не только с режимом использованного фракционированного облучения, но и с экспрессией p63 и p73, транскрипционных факторов семейства p53. **3.** Наличие *TP53wt* и инактивирующих мутаций в другом основном гене-онкосупрессоре *PTE<sup>N</sup>mut* ассоциировано с поддержанием значительного количества сенесцентных многоядерных гигантских опухолевых клеток в адаптационном ответе клеток различных линий мультиформной глиобластомы на однократное воздействие рентгеновского излучения в терапевтических дозах.

**Личный вклад автора** заключается в непосредственном участии в проведении всех экспериментов, обработке, анализе и интерпретации полученных данных, а также активное участие в написании всех статей.

На заседании «21» декабря 2022 г. диссертационный совет принял решение присудить Алхаддад Лине ученую степень кандидата биологических наук по специальности 1.5.1 – «Радиобиология» (биологические науки).

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 16 человек, из них 7 докторов наук по специальности 1.5.1 – радиобиология (биологические науки), участвовавших в заседании, из 23 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за - 16, против - 0, недействительных бюллетеней - 0.

Заместитель председателя диссертационного совета,  
доктор биол. наук, профессор

Г.В. Максимов

Ученый секретарь  
диссертационного совета, к.х.н.

А.В. Северин

21 декабря 2022 года