

Заключение диссертационного совета МГУ 01.04.16
по диссертации на соискание ученой степени кандидата наук
Решение диссертационного совета от «24» декабря 2025 г № 173

О присуждении Вевиорскому Александру Петровичу, гражданину Российской Федерации, ученой степени кандидата биологических наук.

Диссертация «Поиск биомаркеров чувствительности опухолевых клеток к лучевой и таргетной терапии онкологических заболеваний на основе данных об их молекулярной гетерогенности и эффективности репарации ДНК» по специальности 1.5.1. Радиобиология (биологические науки) принята к защите диссертационным советом «7» ноября 2025, протокол № 166.

Соискатель Вевиорский Александр Петрович, 1995 года рождения, окончил кафедру биоинженерии биологического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования "Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова" по программе магистратуры. Вевиорский Александр Петрович обучался в очной аспирантуре Федерального исследовательского центра химической физики им. Н.Н. Семенова Российской академии наук по специальности 1.5.2. биофизика, с 01.07.2021 г по настоящее время (нормативный срок окончания обучения, с учетом академического отпуска - 31.05.2026).

В настоящее время соискатель работает ведущим инженером-исследователем в отделе научного центра генетики и наук о жизни в Автономной некоммерческой образовательной организации высшего образования «Научно-технологический университет «Сириус».

Диссертация выполнена в отделе динамики химических и биологических процессов Федерального государственного бюджетного учреждения науки Федерального исследовательского центра химической физики им. Н.Н. Семенова Российской академии наук.

Научные руководители: **Осипов Андреян Николаевич** - доктор биологических наук, профессор РАН, заведующий отделом Федерального государственного бюджетного учреждения «Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна» ФМБА России. **Озеров Иван Витальевич** - кандидат физико-математических наук, генеральный директор ООО «ФАРМПРЕДИКТ».

Официальные оппоненты:

Васильев Станислав Анатольевич - доктор биологических наук, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Научно-исследовательский институт медицинской генетики, ведущий научный сотрудник, руководитель лаборатории инструментальной геномики;

Комарова Людмила Николаевна - доктор биологических наук, профессор, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Национальный

исследовательский ядерный университет «МИФИ», Обнинский институт атомной энергетики - филиал НИЯУ МИФИ, руководитель направлений подготовки 06.03.01, 06.04.01, 06.06.01 Биологические науки;

Шарапов Марс Галиевич - доктор биологических наук, Федеральный исследовательский центр «Пушкинский научный центр биологических исследований Российской академии наук», Институт биофизики клетки РАН, ведущий научный сотрудник, руководитель лаборатории Механизмов редокс-регуляции клеточных процессов - дали положительные отзывы на диссертацию.

Выбор официальных оппонентов основывался тем, что **Васильев Станислав Анатольевич** - специалист в области генетики и молекулярных механизмов радиационного воздействия. **Комарова Людмила Николаевна** - эксперт в радиобиологии, исследующий молекулярные механизмы действия ионизирующего излучения на опухолевые клетки. **Шарапов Марс Галиевич** - специалист в молекулярной биологии и биофизике, изучающий клеточные механизмы ответа на радиацию и радиопротекцию. Публикации официальных оппонентов близки по своей направленности к теме рассматриваемой диссертационной работы.

Соискатель имеет 12 опубликованных работ, в том числе по теме диссертации - 8, из них 4 статьи, опубликованных в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных для защиты в диссертационном совете МГУ по специальности 1.5.1. Радиобиология (биологические науки).

1. **Veviorskiy A.**, Variability in radiotherapy outcomes across cancer types: a comparative study of glioblastoma multiforme and low-grade gliomas / **Veviorskiy A.**, Mkrtchyan G.V., Osipov A.N., Izumchenko E., Ozerov I.V., Aliper A., Zhavoronkov A., Scheibye-Knudsen M. // Aging. - 2025. - V. 17. - № 2. - P. 550-562. EDN: DLDAJA (Импакт-фактор 3.9 (JIF), Q2; 0.9 п.л. / 80 %) (doi:10.18632/aging.206212)
2. Worm C., Defining the progeria phenome / Worm C., Schambye M.E.R., Mkrtchyan G.V., **Veviorskiy A.**, Shneyderman A., Ozerov I.V., Zhavoronkov A., Bakula D., Scheibye-Knudsen M. // Aging. - 2024. - V. 16. - № 3. - P. 2026-2046. EDN: QADULR (Импакт-фактор 3.9 (JIF), Q2; 1.5 п.л. / 40%) (doi:10.18632/aging.205537)
3. Olsen A., Identification of dual-purpose therapeutic targets implicated in aging and glioblastoma multiforme using PandaOmics - an AI-enabled biological target discovery platform / Olsen A., Harpaz Z., Ren Ch., Shneyderman A., **Veviorskiy A.**, Dralkina M., Konnov S., Shcheglova O., Pun F.W., Leung G.Ho.D., Leung H.W., Ozerov I.V., Aliper A., Korzinkin M., Zhavoronkov A. // Aging. - 2023. - V. 15. - № 8. - P. 2863-2876. EDN: EFLHIP (Импакт-фактор 3.9 (JIF), Q2; 1 п.л. / 60%) (doi:10.18632/aging.204678)
4. Mkrtchyan G.V., High-confidence cancer patient stratification through multiomics investigation of DNA repair disorders / Mkrtchyan G.V., **Veviorskiy A.**, Izumchenko E., Shneyderman A., Pun F.W., Ozerov I.V., Aliper A., Zhavoronkov A., Scheibye-Knudsen M. // Cell Death and Disease. - 2022. - V. 13. - № 11. - P. 1-9. EDN: WOHOHF (Импакт-фактор 8.1 (JIF), Q1; 0.6 п.л. / 80%) (doi:10.1038/s41419-022-05437-w)

На автореферат поступило 3 дополнительных отзыва, все положительные.

Диссертационный совет отмечает, что представленная диссертационная работа 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, а именно, **впервые: 1.** Установлена роль гена *CEP135* как потенциального прогностического биомаркера для стратификации пациентов с саркомой. Показано, что его высокая

экспрессия коррелирует с неблагоприятным прогнозом. **2.** Разработан алгоритм поиска низкомолекулярных модуляторов репарации ДНК. Экспериментально подтвержден механизм действия идентифицированного низкомолекулярного соединения (мепакрин) как ингибитора репарации двунитевых разрывов ДНК, заключающийся в нарушении рекрутирования белка 53BP1 к местам повреждения ДНК посредством подавления активности убиквитин-лигаз RNF8/RNF168 через NDRG1 зависимый путь. **3.** Разработан алгоритм поиска биомаркеров чувствительности, обладающих свойством синтетической летальности. Предложенный алгоритм позволил идентифицировать новые синтетически летальные пары генов *NDRG1-PARP3* и *NDRG1-MLH1*. NDRG1 предложена как новая терапевтическая мишень для лечения пациентов с колоректальной карциномой, у которых нарушены функции генов *PARP3* и *MLH1*, что было подтверждено в экспериментах на модельных клеточных линиях.

Практическая и теоретическая значимость работы состоит в том, что: **1.** Выявленный биомаркер *CEP135* может быть использован для предварительной стратификации пациентов с саркомой и выделения подгруппы, потенциально наиболее чувствительной к терапии, направленной на ингибирование PLK1, что в перспективе может повысить эффективность лечения. Для внедрения данного биомаркера в клиническую практику необходима дальнейшая экспериментальная и клиническая валидация. **2.** Разработанный в работе подход, основанный на комплексном анализе транскриптомных и генетических данных, способствует более эффективной идентификации потенциальных биомаркеров чувствительности и терапевтических мишеней. Данный подход может быть адаптирован для исследования различных онкологических заболеваний, однако требует дальнейшей валидации на независимых выборках.

Диссертация представляет собой самостоятельное исследование, обладающее внутренним единством. **Положения, выносимые на защиту**, содержат новые научные результаты:

1. Подходы, основанные на сравнительном анализе транскриптомных и генетических данных больных, прошедших и не прошедших курс лучевой терапии, позволяют идентифицировать биомаркеры радиорезистентности и радиочувствительности. Предложенный подход позволил подтвердить, что увеличенное количество копий гена *EGFR* ассоциировано с радиорезистентностью, а мутации в гене *ATRX* с радиочувствительностью у больных с глиомой низкой степени злокачественности;
2. Сравнение транскриптомных ответов на ионизирующее излучение и низкомолекулярные соединения является эффективной стратегией для идентификации новых модуляторов репарации ДНК, которые могут использоваться как инструменты для поиска новых терапевтических мишеней. С помощью предложенной методологии был найден мепакрин как модулятор процессов репарации ДНК с ранее не описанным механизмом действия, использованный для выявления новой перспективной терапевтической мишени NDRG1 и ассоциированных с ней биомаркеров чувствительности *MLH1* и *PARP3* для колоректальной карциномы;

3. Анализ транскриптомных профилей при наследственных заболеваниях, сопровождающихся нарушением репарации ДНК и высоким риском развития опухолей, позволяет находить биомаркеры чувствительности к таргетной терапии онкологических заболеваний. Применение такого подхода позволило выявить высокий уровень экспрессии гена *CEP135* как потенциальный прогностический биомаркер для саркомы и обосновать PLK1 как перспективную мишень для терапии этой подгруппы больных.

Личный вклад автора заключается в постановке научных задач, непосредственном участии в планировании всех экспериментов, а также в обработке, анализе и интерпретации полученных данных. Весь биоинформатический анализ, включая разработку алгоритмов и статистическую обработку экспериментальных данных, был выполнен автором лично. Автор также активно участвовал в написании научных статей и тезисов, представляющих результаты исследования. Личный вклад автора в совместные публикации основополагающий.

На заседании «24» декабря 2025 диссертационный совет принял решение присудить Вевиорскому Александру Петровичу ученую степень кандидата биологических наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 18 человек, из них 6 доктора наук по специальности 1.5.1. Радиобиология (биологические науки), участвовавших в заседании, из 25 человек, входящих в состав, проголосовали: за - 18, против - 0, недействительных бюллетеней - 0.

Заместитель председателя диссертационного совета,
доктор биологических наук, профессор

_____/Максимов Г.В./

Ученый секретарь диссертационного совета,
кандидат химических наук

_____/Северин А.В./

«24» декабря 2025 г.