

Заключение диссертационного совета МГУ.014.6
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, обучается в очной аспирантуре Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Федеральный исследовательский центр химической физики им. Н.Н. Семенова» Российской академии наук 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 научном центре генетики и наук о жизни Автономной некоммерческой образовательной организации высшего образования «Научно-технологический университет «Сириус».

Диссертация выполнена в отделе динамики химических и биологических процессов Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Федеральный исследовательский центр химической физики им. Н.Н. Семенова» Российской академии наук.

Научные руководители: **Осипов Андреян Николаевич** - доктор биологических наук, профессор РАН, заведующий отделом экспериментальной радиобиологии и радиационной медицины Федерального государственного бюджетного учреждения «Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна» Федерального медико-биологического агентства России. **Озеров Иван Витальевич** - кандидат физико-математических наук, генеральный директор общества с ограниченной ответственностью «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 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 Российской академии наук, ведущий научный сотрудник 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.**, Mkrtychyan 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 1.078 (SJR), 0.9 п.л. / 80 %).
2. Worm C., Defining the progeria phenome / Worm C., Schambye M.E.R., Mkrtychyan 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 1.078 (SJR), 1.5 п.л. / 40%).
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 1.078 (SJR), 1 п.л. / 60%).
4. Mkrtychyan G.V., High-confidence cancer patient stratification through multiomics investigation of DNA repair disorders / Mkrtychyan 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), 0.6 п.л. / 80%).

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 года 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 докторов 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.