

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Вевиорского Александра Петровича

**«Поиск биомаркеров чувствительности опухолевых клеток к лучевой и таргетной терапии онкологических заболеваний на основе данных об их молекулярной гетерогенности и эффективности репарации ДНК»,
представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.1. Радиобиология**

Диссертационная работа Вевиорского А.П. посвящена актуальной проблеме современной биомедицины – поиску биомаркеров чувствительности опухолевых клеток к лучевой и таргетной терапии с учетом их молекулярного разнообразия и особенностей систем репарации ДНК. Тематика работы хорошо вписывается в современные направления персонализированной онкологической терапии и соответствует приоритетам в области молекулярно-генетических исследований опухолевых заболеваний.

Актуальность исследования обоснована автором достаточно убедительно. В автореферате последовательно показано, что радиорезистентность опухолей и нарушения в системах репарации ДНК являются важными факторами, ограничивающими эффективность лучевой терапии, в то время как использование концепции синтетической летальности и комплексного анализа дает возможности для поиска новых терапевтических мишеней и биомаркеров, позволяющих оптимизировать лечение пациентов.

Целью диссертационной работы заявлена разработка интегрированного подхода к выявлению биомаркеров чувствительности опухолевых клеток к лучевой и таргетной терапии, а также идентификации перспективных терапевтических мишеней – сформулирована четко и соответствует заявленной специальности. Поставленные задачи логично вытекают из цели и охватывают как анализ клинико-молекулярных ассоциаций, так и поиск малых молекул-модуляторов репарации ДНК и пар генов, находящихся в отношениях синтетической летальности.

Научная новизна работы, сформулированная в автореферате, также представляется обоснованной. Впервые показана роль гена *CEP135* как прогностического биомаркера при саркомах, предложен и реализован подход к поиску низкомолекулярных модуляторов репарации ДНК, экспериментально охарактеризовано действие мепакрина как ингибитора репарации двунитевых разрывов ДНК через NDRG1-зависимый путь с участием RNF8/RNF168, а также выявлены новые пары синтетической летальности NDRG1–PARP3 и NDRG1–MLH1. Полученные результаты расширяют представления о молекулярных механизмах радиочувствительности и радиорезистентности опухолевых клеток и могут служить основой для разработки новых подходов к таргетной терапии.

Практическая значимость работы заключается в том, что предложенные биомаркеры и алгоритмы анализа позволяют проводить стратификацию пациентов по ожидаемой чувствительности к определённым видам терапии и формировать гипотезы о

возможной эффективности таргетных лекарственных вмешательств. Отмеченное в автореферате потенциальное применение биомаркера *CEP135* для выделения подгруппы пациентов с саркомами, чувствительных к ингибиторам *PLK1*, а также использование *NDRG1* как возможной терапевтической мишени при нарушениях *PARP3* и *MLH1* в колоректальном раке подчёркивает клинико-ориентированный характер исследования. Вместе с тем, как справедливо указано автором, для внедрения предложенных подходов в широкую клиническую практику требуется дальнейшая валидация результатов на независимых клинических когортах, возможно, в рамках проспективных исследований.

Структура диссертационной работы, отражённая в автореферате, представляется логичной и традиционной: во введении сформулированы актуальность, цель и задачи исследования, далее следуют главы, посвящённые обзору литературы и результатам собственных исследований, после чего представлены выводы и практические рекомендации. Используемый методический аппарат включает анализ данных открытых биобанков, современные методы биоинформатики и статистики, а также широкий набор экспериментальных подходов (модели на клеточных линиях, молекулярно-биологические и биохимические методы), что повышает достоверность полученных выводов.

Изложение материала в автореферате в целом отличается ясностью и последовательностью. Основные результаты сформулированы чётко, положения, выносимые на защиту, хорошо коррелируют с задачами и содержанием работы.

Замечания по работе:

- Некоторые этапы биоинформатического анализа в автореферате описаны достаточно сжато; в дальнейшем было бы целесообразно более детально раскрывать используемые параметры и критерии отбора биомаркеров для повышения прозрачности и воспроизводимости результатов.
- Также в тексте встречаются отдельные незначительные опечатки и неточности оформления, не влияющие на общее восприятие работы.
- Недостаточно развёрнутое обсуждение ограничений, используемых данных (например, неоднородности выборок в базах TCGA и переносимости результатов, полученных на клеточных моделях, в клинический контекст).

Указанные замечания имеют рекомендательный характер и не влияют на общую положительную оценку представленной работы.

Объем выполненного исследования, сочетание биоинформационного анализа с экспериментальной валидацией, а также апробация результатов на российских и международных научных мероприятиях представляются достаточными для кандидатской диссертации. Согласно сведениям автореферата, основные результаты диссертации опубликованы в научных журналах, отвечающих требованиям, предъявляемым к работам на соискание ученой степени кандидата наук.

В целом, автореферат диссертации Вевирского А.П. «Поиск биомаркеров чувствительности опухолевых клеток к лучевой и таргетной терапии онкологических заболеваний на основе данных об их молекулярной гетерогенности и эффективности

репарации ДНК» производит благоприятное впечатление. Работа является актуальной, содержит элементы научной новизны и представляет интерес для развития радиобиологии и онкологии. Считаю, что диссертационная работа Вевиорского Александра Петровича в целом соответствует требованиям пунктов 2.1–2.5 «Положения о присуждении ученых степеней в Московском государственном университете имени М.В. Ломоносова», а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.1. Радиобиология.

Рецензент:

Хафизов Камиль Фаридович, к.б.н.

Заведующий лабораторией геномных исследований

ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора,

«05» декабря 2025г