

**ОТЗЫВ официального оппонента
на диссертацию на соискание ученой степени
кандидата биологических наук Вевиорского Александра Петровича
на тему: «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**

Работа Вевиорского Александра Петровича посвящена решению одной из наиболее актуальных проблем современной онкологии и радиобиологии – разработке подходов к персонализированному лечению на основе выявления молекулярных детерминант чувствительности опухолей к лучевой и таргетной терапии. Выбранное направление исследований находится на переднем крае науки, что подтверждается представленным во введении глубоким анализом литературных данных. Автор обоснованно констатирует, что, несмотря на применение лучевой терапии у большинства онкологических пациентов, эффективность лечения сильно варьирует, а механизмы радиорезистентности и возможности их преодоления через таргетные воздействия требуют дальнейшего изучения. Таким образом, научная проблема, решаемая в диссертации, обладает высокой значимостью как для фундаментального понимания биологии опухолей, так и для практической медицины.

Цель работы, заключающаяся в разработке интегрированного подхода для выявления биомаркеров чувствительности опухолевых клеток терапии и идентификации перспективных терапевтических мишеней на основе изучения молекулярной гетерогенности опухолей и механизмов репарации ДНК, полностью соответствует поставленной проблеме. Для ее достижения сформулирован комплекс взаимосвязанных задач, включающий анализ вариабельности ответа на лучевую терапию по данным клинических выборок (на основе опубликованных датасетов), создание методологии поиска низкомолекулярных модуляторов репарации ДНК с последующей идентификацией новых мишеней и биомаркеров, а также использование транскриптомных данных редких наследственных заболеваний для открытия

универсальных онкомаркеров. Подобный многоаспектный план демонстрирует системность исследовательского замысла.

Методологическая основа работы отличается широтой и современностью. Автор уверенно применяет как биоинформатические, так и экспериментальные подходы. Биоинформатическая часть включает работу с крупными базами данных (TCGA, GEO, ArrayExpress), анализ дифференциальной экспрессии и обогащения сигнальных путей, методы статистики выживаемости и интегративный анализ для поиска терапевтических мишеней. Экспериментальная часть выполнена на высоком техническом уровне и включает культивирование множества клеточных линий, высокопроизводительный генетический скрининг, современные методы оценки повреждений и репарации ДНК (Comet-Chip, анализ репарационных фокусов), иммуноблоттинг, иммунопреципитацию и другие методы. Сочетание мощных вычислительных и лабораторных инструментов обеспечивает высокую достоверность получаемых результатов.

Научная новизна представленных результатов является высокой и убедительно доказывается. Впервые разработан и применен подход к поиску низкомолекулярных модуляторов репарации ДНК путем сравнения транскриптомных ответов на облучение и библиотеки химических соединений. Это привело к серии ключевых открытий: идентификации мепакрина как модулятора репарации, установлению ранее не описанного механизма его действия через NDRG1-опосредованное нарушение пути RNF8/RNF168 и рекрутирования 53BP1, а также открытию новых синтетически летальных пар генов *NDRG1-PARP3* и *NDRG1-MLH1*. Предложенный в работе оригинальный метод использования транскриптомных данных редких заболеваний (атаксия-телеангиэктазия, синдромы Вернера и Нейметена) как модели позволил впервые идентифицировать ген *CEP135* в качестве прогностического биомаркера для саркомы и обосновать *PLK1* как перспективную терапевтическую мишень для соответствующей подгруппы пациентов. Подтвержденные на клинических

данных ассоциации мутаций в гене *ATRX* с радиочувствительностью и амплификации *EGFR* с радиорезистентностью при глиомах, хотя и согласуются с литературой, были получены с использованием собственного аналитического пайплайна, что также имеет методологическую ценность. Положения, выносимые на защиту, являются полностью обоснованными и отражают существенный вклад автора в науку.

Достоверность полученных результатов не вызывает серьезных сомнений. Она обеспечивается применением статистически репрезентативных выборок, использованием общепринятых и строгих методов статистического анализа, а также принципиально важной практикой независимой экспериментальной валидации биоинформатических предсказаний. Автор корректно указывает на возможные ограничения в интерпретации некоторых данных, например, отмечая влияние исходных клинических характеристик пациентов на анализ выживаемости при глиомах, что говорит о критическом и взвешенном подходе.

Практическая значимость работы весьма существенна. Результаты исследования имеют прямые перспективы для внедрения в клиническую практику. В работу заложены конкретные кандидатные биомаркеры (*CEP135* для саркомы, *ATRX* и *EGFR* для глиом, комбинации с *PARP3* и *MLH1* для колоректального рака), требующие дальнейшей клинической валидации. Выявлены новые потенциальные терапевтические мишени – белок NDRG1 и киназа PLK1 (для определенных подгрупп). Разработанные и апробированные алгоритмы (поиска модуляторов репарации, идентификации синтетически летальных взаимодействий, анализа данных редких заболеваний) представляют собой ценный инструментарий, который может быть адаптирован для исследований других нозологий. В целом, работа вносит весомый вклад в развитие персонализированной онкологии.

К числу замечаний и вопросов, которые могут быть вынесены на обсуждение в ходе защиты, относятся следующие аспекты:

1. Для выполнения первой задачи исследования по анализу вариабельности результатов лучевой терапии были взяты данные для 32 типов рака из базы данных UCSC Xena. Автор указывает, что «процент пациентов, получивших лучевую терапию, варьировал от 82% ... до 0% ...» для опухолей разных локализаций. Как для выполнения задачи были использованы данные для локализаций, пациенты по которым не получали лучевую терапию?
2. Понимание результатов, полученных при решении первой задачи сильно затрудняется вследствие отсутствия в тексте диссертации информации о характеристиках сравниваемых групп, размере сравниваемых выборок пациентов (их можно найти лишь в диаграмме на рисунке 2), клинко-патологических переменных, схемы исходного исследования, данные которого использовались (экспрессионный ответ какого типа клеток анализировался у пациентов, проходивших и не проходивших лучевую терапию? сколько времени прошло после лучевой терапии?). Сильно не хватает таблицы с описанием хотя бы основных групп пациентов, по которым делаются заключения.
3. При анализе выживаемости пациентов, получавших и не получавших лучевую терапию, были ли предприняты попытки статистической корректировки на основные клинко-патологические переменные (стадию, объем резекции) для более четкого выделения эффекта, обусловленного именно облучением? Отличались ли данные переменные между группами пациентов, получавших и не получавших лучевую терапию?
4. Каково может быть потенциальное влияние ингибирования предложенных мишеней (в частности, NDRG1) на нормальные ткани?

Указанные замечания не умаляют значимости диссертационного исследования, а носят дискуссионный характер.

Проведенное исследование в полной мере соответствует критериям, предъявляемым к кандидатским диссертациям. Тема диссертации актуальна. Научные результаты обладают новизной и достоверностью. Работа имеет выраженную практическую направленность. Личный вклад автора, судя по материалам автореферата и списку публикаций, является определяющим на всех этапах – от постановки задач и проведения расчетов и экспериментов до интерпретации и публикации результатов. Основные положения диссертации апробированы на ряде авторитетных российских и международных конференций и опубликованы в рецензируемых научных журналах, входящих в международные базы данных, что полностью удовлетворяет требованиям к представлению результатов.

Диссертационная работа Вевиорского Александра Петровича представляет собой завершенное, логически цельное научное исследование, выполненное на высоком методическом уровне. В ней решена значимая научная проблема, получены новые результаты, имеющие важное теоретическое и практическое значение. Автор демонстрирует глубокие профессиональные знания, владение современным методологическим аппаратом и способность к самостоятельной научно-исследовательской деятельности.

Диссертация отвечает требованиям, установленным Московским государственным университетом имени М.В.Ломоносова к работам подобного рода. Содержание диссертации соответствует специальности 1.5.1. Радиобиология (по биологическим наукам), а также критериям, определенным пп. 2.1-2.5 Положения о присуждении ученых степеней в Московском государственном университете имени М.В.Ломоносова. Диссертационное исследование оформлено согласно требованиям Положения о совете по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук Московского государственного университета имени М.В.Ломоносова.

Таким образом, соискатель Вевиорский Александр Петрович заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.1. Радиобиология.

Доктор биологических наук,
ведущий научный сотрудник, руководитель
лаборатории инструментальной геномики
Научно-исследовательского института
медицинской генетики, Федерального государственного
бюджетного научного учреждения
«Томский национальный исследовательский
медицинский центр Российской академии наук»,

Васильев Станислав Анатольевич

«12» декабря 2025 г.