ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА Д 462.001.04, СОЗДАННОГО НА БАЗЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО БЮДЖЕТНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ «ГОСУДАРСТВЕННЫЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ – ФЕДЕРАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ БИОФИЗИЧЕСКИЙ ЦЕНТР ИМЕНИ А.И. БУРНАЗЯНА» ПО ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ КАНДИДАТА НАУК

аттестационное дело № _____

решение диссертационного совета от 27 июня 2019 № 9

О присуждении Алиперу Александру Мироновичу, гражданину РФ, ученой степени кандидата биологических наук.

Диссертация «Полнотранскриптомное исследование активации сигнальных путей при старении и действии ионизирующего излучения, поиск геро- и радиопротекторов» по специальности 03.01.01 – «Радиобиология» принята к защите 24.04.2019 года, протокол № 4 диссертационным советом Д 462.001.04 на базе Федерального Государственного бюджетного учреждения «Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна» (123182, г. Москва, ул. Живописная, 46; приказ №502/нк от 24.05.2017 г.)

Алипер Александр Миронович 1989 года рождения, в 2011 г. окончил Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, факультет «Биоинженерия и биоинформатика», специалист биоинженерии, с 2014 работал в должности Ведущего Биоинформатика в Insilico Medicine Inc, с 2016 по настоящее время работает в должности биоинформатика и заместителя Генерального директора в ООО “Инсилико”.

Диссертационная работа выполнена на базе отдела «Экспериментальной радиобиологии и радиационной медицины» Федерального государственного бюджетного учреждения «Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна».

Научный руководитель: 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 имени А. И. Бурназяна».

Научный консультант: Жаворонковс Александрс Александрович – кандидат физико-математических наук, генеральный директор ООО «Инсилико».

Официальные оппоненты:

1. Петин Владислав Георгиевич – доктор биологических наук, профессор, главный научный сотрудник лаборатории исследований комбинированных воздействий Медицинского радиологического научного центра им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Обнинск
2. Васильев Станислав Анатольевич - доктор биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории цитогенетики Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» Научно-исследовательский институт медицинской генетики, г. Томск.

Ведущая организация – Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Уральский научно-практический центр радиационной медицины Федерального медико-биологического агентства России, г. Челябинкс.

В своем положительном отзыве утвержденным - директором ФГБУН УНПЦ РМ доктором медицинских наук, профессором, Заслуженным деятелем науки Аклеевым Александром Васильевичем, подписанный кандидатом биологических наук, исполняющей обязанности заведующей лабораторией молекулярно-клеточной радиобиологии Блиновой Евгенией Андреевной указала, что диссертационная работа Алипера Александра Мироновича является законченной научно-квалификационной работой. По актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов и обоснованности выводов диссертационная работа соответствует требованиям п. 9 и п. 14 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного Постановлением Правительства РФ № 842 от 24 сентября 2013 г., с изменениями Постановления Правительства РФ от 21 апреля 2016 г. № 335 в редакции Постановления Правительства РФ от 2 августа 2016 г. № 748,

предъявляемым к кандидатским диссертациям, ее автор - Алипер Александр Миронович – заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.01.01 - Радиобиология.

Соискатель имеет 44 опубликованных работ, в том числе по теме диссертации опубликовано 8 работ, из них в 6 рецензируемых журналах входящих в базы цитирования Scopus и Web of Science, 2 патента, авторский вклад составил 96% от общего объема публикаций по теме диссертации в рецензируемых научных изданиях - 6 печатных листов.

1. Aliper, A.M., Csoka, A.B., Buzdin, A., Jetka, T., Roumiantsev, S., Moskalev, A. and Zhavoronkov, A., 2015. Signaling pathway activation drift during aging: Hutchinson-Gilford Progeria Syndrome fibroblasts are comparable to normal middle-age and old-age cells. Aging (Albany NY), 7(1), pp. 26–37. IF 5.179

2. Aliper, A., Belikov, A.V., Garazha, A., Jellen, L., Artemov, A., Suntsova, M., Ivanova, A.,Venkova, L., Borisov, N., Buzdin, A. and Mamoshina, P., 2016. In search for geroprotectors: insilico screening and in vitro validation of signalome-level mimetics of young healthy state. Aging(Albany NY), 8(9), pp. 2127–2141. IF 5.179

3. Aliper, A.M., Bozdaganyan, M.E., Orekhov, P.S. , Zhavoronkov A., Osipov A.N., 2019,Replicative and radiation-induced aging: a comparison of gene expression profiles. Aging,(Albany NY), принято к печати, doi: 10.18632/aging.101921. IF 5.179

4. Moskalev, A., Shaposhnikov, M., Plyusnina, E., Plyusnin, S., Shostal, O., Aliper, A. a nd Zhavoronkov, A., 2014. Exhaustive data mining comparison of the effects of low doses of ionizing radiation, formaldehyde and dioxins. BMC genomics, 15(12), p.S5. IF 3.729.

5. Moskalev, A., Chernyagina, E., [...] Aliper, A., [...] and Bronovitsky, E., 2015. Geroprotectors. org: a new, structured and curated database of current therapeutic interventions in aging and age-related disease. Aging (Albany NY), 7(9), pp. 616–628. IF 5.179

6. Cortese, F., Klokov, D., Osipov, A., Stefaniak, J., Moskalev, A., Schastnaya, J., Cantor, C., Aliper, A., Mamoshina, P., Ushakov, I. and Sapetsky, A., 2018. Vive la radiorésistance!: converging research in radiobiology and biogerontology to enhance human radioresistance for deep space exploration and colonization. Oncotarget, 9(18), pp. 14692–14722. IF 5.168

На диссертацию и автореферат поступили отзывы:

Ведущей организации - Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Уральский научно-практический центр радиационной медицины Федерального медико-биологического агентства России, без принципиальных замечаний, относящихся к оформлению работы и не снижающих её общей ценности;

Официального оппонента – доктора биологических наук, профессора Петина В. Г. (Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации) без принципиальных замечаний;

Официального оппонента - доктора биологических наук Васильева С. А. (Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» Научно-исследовательский институт медицинской генетики) без принципиальных замечаний.

Получено 7 отзывов на автореферат. 1) Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Воронежский государственный университет», подписанный заведующим кафедры биофизики и биотехнологии, д. б. н, профессором Артюховым Валерием Григорьевичем, без замечаний, 2) Медицинского радиологического научного центра им. А.Ф. Цыба –- филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, подписанный заведующей лабораторией молекулярной и клеточной технологии, к.б.н., Ивановой Татьяной Ильиничной, без замечаний; 3) Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Всероссийский научно-исследовательский институт радиологии и агроэкологии», подписанный ведущим научным сотрудником лаборатории радиобиологии и экотоксикологии растений, к. б. н., Волковой Полиной Юрьевной без замечаний; 4) Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, подписанный научным сотрудником лаборатории механизмов гибели опухолевых клеток, к.б.н. Татарским Виктором Александровичем без замечаний. 5) Федерального государственного унитарного предприятия Южно Уральский институт биофизики ФМБА России, подписанный. заведующей лабораторией радиационной биологии клинического отдела, д. м. н., Рыбкиной Валентиной Львовной, без замечаний; 6) Московского государственного университета им М. Ломоносова, подписанный научным сотрудником кафедры Биофизики Биологического факультета, к.б.н., Пирутиным Сергеем Константиновичем без

замечаний; 7) Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр вирусологии и микробиологии», подписанный главным научным сотрудником, Заслуженным деятелем науки РФ, профессором Бударковым Виктором Алексеевичем без замечаний.

Все отзывы положительные, в них подчеркивается высокий уровень выполнения диссертационного исследовании.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается их широкой известностью своими достижениями в данной отрасли науки, направлением исследований по тематике диссертации, наличием публикаций в соответствующей сфере исследования и способностью определить научную и практическую ценность диссертации.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

Диссертационная работа Алипера А.М. является современной и актуальной радиобиологической работой посвященной изучению влияния ионизирующего излучения на продолжительность жизни. Сравнение старения и эффектов облучения, эпидемиологические исследования людей, облученных в результате взрыва атомной бомбы, показали, что отдаленные последствия воздействия ионизирующего излучения могут быть связаны с ускоренным развитием возраст-зависимых заболеваний. Понимание молекулярных биологических механизмов, связанных с воздействием радиации на организм и старением, важно для поиска новых геро- и радиопротекторов (радиомитигаторов), ввиду схожести процессов старения и последствий облучения. В работе применены современные и актуальные методы полнотранскриптомного анализа, которые позволяют отследить различия и сходства на уровне транскриптома и сигналома старых и облученных клеток.

Основным отличием данной работы от ранее опубликованных по сходным тематикам является использование методов полногеномного анализа данных экспрессии генов и анализа сигнальных путей.

В работе рассмотрены эффекты воздействия ионизирующего излучения на здоровые клетки человека, изменение репаративной способности ДНК с возрастом, а также ускоренное старение (синдром прогерии Хатчинсона-Гилфорда (СПХГ)).

Доказано, что в стареющих и облученных клетках отмечается активация/дезактивация сходных сигнальных и метаболических путей. Следовательно, вещества, направленные как на предотвращение или замедление процессов старения, так и последствий облучения, могут иметь сходную химическую природу и функции.

Исследования по сравнению культур фибробластов, полученных от пациентов разных возрастов и больных с синдромом прогерии Хатчинсона-Гилфорда (СПХГ) показали, что состояния активации путей передачи сигналов в клетках, полученных от молодых пациентов с СПХГ сходны сигнальными путями, полученными от здоровых людей среднего и пожилого возраста. Определены пути-мишени, на которые могут быть направлены новые лекарства и комбинации лекарственных средств как для лечения СПХГ, так и для предотвращения нормального старения.

Показано, что профиль генной экспрессии фибробластов, облученных в дозе 2 Гр, сходен с профилем репликативно состаренных фибробластов. В фибробластах, облученных в дозе 2 Гр, и “старых” фибробластах обнаружены изменения транскрипции генов, участвующих в таких основных клеточных процессах как: ответ на повреждение ДНК и действие АФК, арест клеточного цикла, потребление питательных веществ, клеточная гибель.

В диссертации описаны две вновь созданные открытые и курируемые базы данных (БД) геропротекторов и радиопротекторов/радиомитигаторов.

При поиске геропротекторов был использован новый алгоритм GeroScope, который учитывает метаболический профиль “старых” и “молодых” клеток. Результаты поиска геропротекторов были валидированы экспериментально на фибробластах человека in vitro. Поскольку процессы старения и последствия воздействия ИИ схожи, часть веществ из БД пересекается. Все активные молекулы классифицированы и могут быть отсортированы по химико-биологическим свойствам.

Оценка достоверности результатов исследования выявила: результаты получены на сертифицированном оборудовании, с использованием современных средств измерений высокой точности, проведением большого количества экспериментов с достаточной воспроизводимостью; статистической обработкой полученных данных с заданной вероятностью и необходимым количеством повторных исследований;

сопоставлением результатов, полученных разными методами, а также сравнением с аналогичными результатами, полученными другими авторами.

Личный вклад соискателя состоит в непосредственном участии в получении исходных данных и проведении научных экспериментов в лаборатории, анализе и обработке экспериментальных, расчетных и литературных данных, получении всех основных результатов работы, подготовке публикаций и докладов для представления на конференциях.

Диссертационным советом сделан вывод о том, что диссертация представляет собой научно-квалификационную работу, соответствует критериям, установленным «Положением о порядке присуждения ученых степеней» Постановление Правительства РФ №842 от 24.09.2013 г., предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук.

На заседании 27.06.2019 г. диссертационный совет принял решение присудить ученую степень кандидата биологических наук Алиперу Александру Мироновичу на основании протокола голосования.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 17 человек, из них 8 докторов наук по профилю рассматриваемой диссертации 03.01.01 – «Радиобиология» (биологические науки), участвовавших в заседании, из 24 человек, входящих в состав совета, дополнительно введены на разовую защиту 0 человек, проголосовали: за – 14 человек, против – 2 , недействительных бюллетеней – 1.

Заместитель председателя
диссертационного совета Бушманов Андрей Юрьевич

Ученый секретарь
диссертационного совета Шандала Наталия Константиновна

27.06.2019 г.