

На автореферат диссертации Долговой Евгении Владимировны
«Интернализация двуцепочечной ДНК низкодифференцированными клетками млекопитающих
и использование этого свойства при лечении экспериментальных опухолей»,
представленной на соискание ученой степени доктора биологических наук
по специальности 1.5.22 Клеточная биология (биологические науки)

Представленный научный труд Евгении Владимировны Долговой является прорывным исследованием в области клеточной биологии, поскольку посвящен поиску, созданию, раскрытию механизмов и апробации противораковых средств, что, несомненно актуально в настоящее время. Продемонстрированы новейшие методы клеточных технологий – разработка новых способов детекции опухолевых стволовых клеток с применением двуцепочечных олигонуклеотидов (малые интерферирующие ДНК). Показан механизм проникновения экстраклеточной двуцепочечной ДНК (в виде TAMRA-ДНК зонда) во внутриклеточное пространство клеток костного мозга мышей, в опухолевые клетки карциномы мыши Кребс-2 и индуцированные вирусом Эпштейна-Барр В-лимфомы человека. На высокопрофессиональном уровне проанализированы гены-кандидаты основных сигнальных путей, связанных с опухолевыми стволовыми клетками (методы RNAseq и qPCR). Проведена структурная оценка гликокаликса опухолевых клеток при поиске механизма связывания с экстраклеточной ДНК, благодаря которым они обладают указанным свойством. Предварительно, в условиях *in vitro* на примере опухолевых клеток Кребс-2 проведен подбор условий при сочетании препарата на основе двуцепочечной ДНК с кросслинкирующими цитостатиками, широко используемыми в химиотерапии для лечения различных видов рака (Рис. 12 в автореферате). Хронологически выверен метод трехкратного введения эффективного «коктейля» – нативная дцДНК человека:нативная дцДНК спермы лосося:кросслинкированная дцДНК спермы лосося (соотношение компонентов 7:5:2, ДНК-микс) при репарации повреждений ДНК на фоне обработки цитостатиком (метод «Каранахан»), заканчивающийся апоптозом коммитированных опухолевых клеток, и опухоль значительно уменьшается в объеме.

И наконец, что особенно впечатляет, проведена апробация эффективности выбранного режима сочетания на моделях *in vivo* – карциномы Кребс-2, гепатомы Г-29, карциномы Льюис, лимфосаркомы RLS, а также на модели ортотопического ксенотрансплантата клеток линии глиобластомы человека U87. Считаю очень важным, когда разработанное средство/способ «в пробирке», работает в живом организме и, следовательно, подтверждает правильность выбранных ключевых этапов исследования. С помощью режима «Каранахан» при перевитой мышам карциноме Кребс-2 в асцитной и солидной форме показано значительное улучшение состояния мышей, особенно при втором варианте. У животных с солидной формой процент животных с опухолью снижался ниже 20 и более месяца оставался на этом уровне, в то время как после лечения

только циклофосфамидом рецидив наблюдался уже через 5 дней после нивелирования опухоли (60% животных), а через 20 дней все мыши опять были с опухолями (Рис. 13-B2 в автореферате).

На примере глиобластомы человека U87 продемонстрирована эффективность превентивной обработки опухолевых клеток в режиме «цитостатик митомицин С+ДНК-микс». После такой обработки роста графта не было обнаружено ни у одного из 4-х животных, что свидетельствует о полном нейтрализации стволовых опухолевых клеток.

В условиях, приближенных к клиническим, автором показан обнадеживающий результат для дальнейших терапевтических разработок применения сочетанного использования циклофосфамида и препарата ДНК-микс после хирургического удаления опухолевого очага у млекопитающих – подкожного трансплантата U87.

Резюмируя можно заключить, что разработан уникальный для науки и недалекого будущего клинического использования формат терапии рака «Каранахан», который является универсальным как для лечения иммуногенных, так и неиммуногенных опухолей и не зависит от общепринятых таргетных маркеров конкретных опухолевых образований. В этой связи хочется пожелать Е.В. Долговой с коллегами успехов, поскольку автор видит дальнейшую работу в перспективе и отдает себе отчет о возможных сложностях, связанных с присутствием в опухолях малых количеств стволовых клеток, с перекрыванием маркеров стволовых клеток и нормальных и дифференцированных клеток.

Автореферат Е.В. Долговой отлично изложен, результаты достаточно освещены и подтверждены внушительным числом публикаций (18 статей), индексируемых в зарубежных и российской научных поисковых системах Web of Science и Scopus, eLIBRARY.RU с высокими квартилями (Q1 и Q2). Основные положения диссертации, выносимые на защиту, отражают новое квалифицированное научное направление, работа полностью соответствует всем требованиям, предъявляемым к диссертации на соискание ученой степени доктора биологических наук, а ее автор Евгения Владимировна Долгова безусловно заслуживает искомой степени по специальности 1.5.22.Клеточная биология (биологические науки).

31 августа 2026 года

Августинovich Дамира Фуатовна,

доктор биологических наук, доцент,

Федеральный исследовательский центр «Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук» (ФИЦ ИЦиГ СО РАН),

ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярных механизмов патологических процессов, 630090, Новосибирск, Россия, пр.ак.Лаврентьева,10, +7 363-49-63*5214,

avgust@bionet.nsc.ru



Личную подпись
Заверяю.

Инспектор канцелярии

Августиневич Д. Ф.

А. В. Прокудина

« 31 08 2026 »