

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации

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

Диссертационное исследование Евгении Владимировны – яркий пример работы, имеющей как фундаментальное, так и прикладное научное значение. Фундаментальная значимость исследования Долговой Е.В. заключается в обнаружении новых свойств опухолевых стволовых клеток (ОСК): способности интернализировать экстраклеточные двуцепочечные фрагменты ДНК естественным механизмом (без факторов трансфекции), а также в выявлении особенностей строения их клеточной мембраны.

В исследовании показано, что ОСК обладают общим положительным зарядом клеточной мембраны, что отличает их от коммитированных опухолевых клеток. Подробно описан механизм взаимодействия экстраклеточной ДНК с ОСК. Хотя способность к интернализации экстраклеточной ДНК была продемонстрирована в более ранних работах других исследовательских групп, механизм этого процесса оставался невыясненным. Работа Долговой Е.В. восполняет эти пробелы, давая исчерпывающие ответы о механизмах взаимодействия экстраклеточной дцДНК с низкодифференцированными клетками, включая гемопоэтические стволовые клетки мыши и ОСК различных типов опухолей.

Из описанного механизма взаимодействия экстраклеточной ДНК с ОСК вытекает ещё одна особенность, выявленная в работе Евгении Владимировны. Установлено, что в интернализации ДНК участвуют белки трех функциональных групп клеточной мембраны (протеогликаны/гликопротеины, скавенджер-рецепторы и гликозилфосфатидилинозитол-заякоренные белки), конститутивно экспрессирующиеся на высоком уровне на поверхности ОСК. Кроме того, впервые показано, что представители этих групп различаются у разных типов ОСК. Этот результат важен, поскольку поиск маркеров и отличительных особенностей ОСК – одна из приоритетных задач современной онкологии. Таким образом, исследование Долговой

Е.В. объясняет несостоятельность поиска универсальных маркеров ОСК. Вместе с тем сохранение единого свойства – способности к интернализации экстраклеточной ДНК – может служить универсальным индикатором ОСК независимо от типа опухоли.

Следует заметить, что Долгова Е.В. не ограничилась фундаментальными аспектами. Её работа имеет ярко выраженное прикладное значение. На основе обнаруженного свойства был разработан режим воздействия на модельные опухоли «Каранахан», основанный на синергетическом действии кросслинкующего цитостатика и препарата на основе ДНК. Режим апробирован на нескольких мышинных моделях опухолей, а также на модели глиобластомы человека U87 в условиях, максимально приближенных к клиническим: ортотопический ксенотрансплантат с хирургическим удалением опухоли и последующей терапией по разработанному режиму.

Объём исследования и количество проведённых экспериментов впечатляют. В работе использованы различные методы: от молекулярно-генетических, цитологических, гистологических до работы с клеточными культурами и экспериментальными животными.

Следует отметить продуманную логику изложения: на каждом этапе работы полученные результаты закономерно определяют постановку следующих экспериментов. Труд Евгении Владимировны воспринимается как целостное завершённое исследование, в котором получен ряд интересных результатов, как с фундаментальной, так и с прикладной точки зрения.

Исследование представляет безусловную ценность как для понимания биологии ОСК и их функционирования в составе опухоли, так и для разработки новых комплексных персонафицированных подходов к лечению онкологических заболеваний, основанных на таргетном воздействии на ОСК. Есть основания полагать, что данная работа получит продолжение и найдёт применение не только в исследованиях на лабораторных животных, но и в клинической практике.

Количество работ, опубликованных по теме диссертации в высокорейтинговых зарубежных и отечественных изданиях, не оставляют сомнений в достоверности и значимости полученных в диссертации результатов.

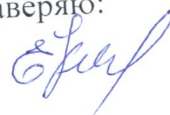
Таким образом, по актуальности, новизне и практической значимости диссертационное исследование Долговой Е.В. является законченной научной работой.

выполненной на высоком методологическом уровне. Оно расширяет представления о взаимодействии экстраклеточной ДНК с низкодифференцированными клетками (включая ОСК) и предлагает новый подход к лечению онкологических заболеваний. Проведенное исследование соответствует требованиям ВАК при Минобрнауки России, изложенным в п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», а ее автор, Долгова Евгения Владимировна, заслуживает присуждения степени доктора биологических наук по специальности 1.5.22. Клеточная биология (биологические науки).

Руководитель лаборатории молекулярных механизмов канцерогенеза НИИ молекулярной биологии и биофизики ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины»
доктор биологических наук, профессор

 Гуляева Л.Ф.

Подпись д.б.н., профессора Гуляевой Л.Ф. заверяю:
ученый секретарь ФИТЦ ФТМ, д.б.н.



Колдышева Е.В.

Дата: «11 » 09 2026г.

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины» 630117, Россия, Новосибирская область, г. Новосибирск, улица Тимакова, 2. Телефон: +7 (383) 274-95-80. E-mail: director@frcftm.ru. Сайт: www.frcftm.ru.

