

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации **Долговой Евгении Владимировны**
«Интернализация двуцепочечной ДНК низкодифференцированными
клетками млекопитающих и использование этого свойства при лечении
экспериментальных опухолей»

Решение фундаментальной проблемы резистентности и рецидивирования злокачественных новообразований неразрывно связано с эрадикацией пула опухолевых стволовых клеток (ОСК). Ввиду высокой гетерогенности опухолей и отсутствия универсальных молекулярных маркеров ОСК, диссертационное исследование Долговой Е.В., сфокусированное на изучении фундаментальных механизмов взаимодействия экстраклеточных нуклеиновых кислот с клетками-мишенями, обладает несомненной актуальностью как для клеточной биологии, так и для экспериментальной онкологии.

Автором впервые идентифицировано и детально описано уникальное биологическое свойство ОСК млекопитающих — способность к естественной интернализации фрагментов экстраклеточной двуцепочечной ДНК (дцДНК) без привлечения искусственных факторов трансфекции. Принципиальное научное значение имеет обнаружение специфических физико-химических особенностей цитоплазматической мембраны ОСК, в частности, их интегрального положительного заряда. Автором аргументированно описана двухэтапная кинетика связывания ДНК (электростатическая адсорбция с последующим формированием прочных ковалентных связей), а также определены три ключевые функциональные группы белков гликокаликса (протеогликаны/гликопротеины, скавенджер-рецепторы и GPI-заякоренные белки), опосредующие этот процесс посредством клатрин/кавеолин-зависимого эндоцитоза и макропиноцитоза.

Теоретические выводы работы успешно транслированы в прикладную плоскость. Автором разработан оригинальный терапевтический режим «Каранахан», основанный на феномене интерференции фрагментов дцДНК с процессами эксцизионной репарации нуклеотидов (NER) и гомологичной рекомбинации (HR) в ОСК на фоне воздействия кросслинквирующих цитостатиков. Высокая терапевтическая эффективность хронометрического малодозового воздействия и сочетанного применения ДНК-микса убедительно верифицирована *in vivo* на репрезентативной панели солидных и

асцитных экспериментальных опухолей, а также на модели ортотопического ксенотрансплантата глиобластомы человека U87. Кроме того, обоснована универсальность применения флуоресцентно-меченого TAMRA-ДНК зонда для селективной детекции ОСК различных нозологий.

Материалы автореферата свидетельствуют о высоком методическом уровне исследования, выполненного с привлечением современных молекулярно-генетических и биофизических методов. Представленные выводы и положения, выносимые на защиту, строго обоснованы и логически вытекают из полученных эмпирических данных. Замечаний по оформлению автореферата нет. Полученные данные отражены в 42 публикациях, доложены и обсуждены на конференциях различного уровня.

Заключение. Диссертационная работа Долговой Е.В. «Интернализация двуцепочечной ДНК низкодифференцированными клетками млекопитающих и использование этого свойства при лечении экспериментальных опухолей» полностью соответствует критериям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842, предъявляемым к докторским диссертациям, а ее автор Долгова Евгения Владимировна заслуживает присуждения ученой степени доктора биологических наук по специальности 1.5.22. Клеточная биология (биологические науки).

Доктор медицинских наук,
ведущий научный сотрудник
НИИФКИ

Шевела Екатерина Яковлевна

Подпись Е.Я. Шевела заверяю:
Учёный секретарь НИИФКИ, к.б.н.

Гаврилова Елена Давидовна

«19» августа 2026г.



Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии» (НИИФКИ). Адрес: 630099, г. Новосибирск, ул. Ядринцевская, д. 14; тел.: +7(383)222-26-74, e-mail: info@niikim.ru, shevelak@mail.ru