ОТЗЫВ

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

Диссертационная работа Долговой Евгении Владимировны посвящена изучению ранее неизвестного свойства низкодифференцированных клеток, в первую очередь опухолевых стволовых клеток (ОСК), интернализовать экстраклеточные фрагменты двуцепочечной ДНК естественным механизмом, а также поиск режима воздействия на развитую опухоль, использующего указанное свойство. Актуальность данного исследования не вызывает сомнений, поскольку поиск новых подходов терапии онкологических заболеваний, в особенности основанных на таргетном воздействии на ОСК, является востребованной задачей современной научной и медицинской онкологической практики. Высокий процент рецидивов заболеваний, составляющий 30-50% вне зависимости от используемых современных терапевтических подходов, говорит в пользу этого утверждения. Общеизвестным фактом является наличие ОСК, находящихся на вершине структуры организации опухоли и ответственных за агрессивное развитие, метастазирование, устойчивость к терапии и возникновение рецидивов. Работа Евгении Владимировны затрагивает фундаментальные аспекты, связанные с расширением представления научного сообщества о ранее неизвестном свойстве ОСК интернализовать фрагменты дцДНК естественным механизмом без участия факторов трансфекции. Описана биологическая особенность строения мембраны ОСК – общий положительный заряд клеточной мембраны, позволяющий электростатически взаимодействовать с экстраклеточными ДНК и отличающий ОСК от коммитированных опухолевых клеток. Впервые описан механизм интернализации экстраклеточной дцДНК в низкодифференцированные клетки.

Практической значимостью работы является разработанный на основе свойства интернализации экстраклеточной ДНК ОСК режима воздействия на экспериментальные опухоли «Каранахан», в основе которого лежит обнаруженное явление. Режим воздействия «Каранахан» включает метрономные, привязанные к циклу репарации конкретных опухолевых клеток, обработки кросслинкирующим цистостатиком, дополненные инъекциями препарата на основе дцДНК, таргетно воздействующим на ОСК. Режим воздействия был апробирован на нескольких моделей опухолей мышей, а также модели глиобластомы человека и показал высокую эффективность. В трех экспериментальных модельных системах эффективность терапевтического режима с использованием «Каранахан» составила 50-86%, что было значимо выше по сравнению с контролем и мототерапией цитостатиком. Еще одним важным аспектом практической значимости работы Долговой Е.В. является синтезированный TAMRA-ДНК зонд,

который может являться индикаторной тест-молекулой, позволяющей детектировать ОСК в массе опухолевых клеток.

В представленном автореферате Долговой Е.В. четко сформулированы цель и задачи исследования, которые логично вытекают из анализа степени разработанности темы и находят отражение в выводах. Научная новизна исследования не вызывает сомнений. Теоретическая и практическая значимость работы очевидны. Достоверность результатов исследования Евгении Владимировны подтверждается использованием широкого спектра современных научных подходов и грамотной статистической обработкой данных. Работа Долговой Е.В. является целым законченным исследованием, выполненным на высоком технологическом уровне, а объем проделанной работы и глубина проведенных исследований соответствуют уровню докторской диссертации. Результаты исследования докладывались на отечественных конференциях, а также на конференциях с международным участием. По тематике диссертации опубликовано 6 патентов на изобретение, 42 публикации, 41 из которых входит в базы данных Web of Science и/или Scopus.

Замечаний по оформлению автореферата нет.

Таким образом, диссертационная работа Долговой Евгении Владимировны, представленная на соискание ученой степени доктора биологических наук, соответствует п 9-14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением правительства РФ от 24.09.2013 г. №842 (в текущей редакции), а ее автор заслуживает присуждения степени доктора биологических наук по специальности 1.5.22. Клеточная биология (биологические науки).

Заведующий лабораторией клеточно-молекулярных механизмов иммунопатологии ФГБНУ «НИИ фундаментальной и клинической иммунологии», д.б.н. Тыринова Тамара Викторовна

Дата «31» августа 2026 г.

Подпись Т.В.Тыриновой заверяю

Ученый секретарь НИИФКИ, к.б.н. Гаврилова Елена Давидовна

«31» 08 2026 г.

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение “Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии” (НИИФКИ). Адрес: 630099, Новосибирская обл., г. Новосибирск, ул. Ядринцевская., дом 14, тел. +7(383) 222-26-74, официальный сайт: www.niikim.ru, e-mail: info@niikim.ru