ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Авдошиной Дарьи Валерьевны «Экспериментальные подходы к созданию и оценке эффективности терапевтических ДНК-вакцин против ВПЧ-ассоциированного рака», представленной к защите на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.10. Вирусология

Актуальность диссертационного исследования Д.В. Авдошиной не вызывает сомнений и определяется высокой медико-социальной значимостью проблемы ВПЧ-ассоциированных злокачественных новообразований. Инфицирование высокоонкогенными типами вируса папилломы человека является причиной около 5% онкологических заболеваний в мире, включая рак шейки матки, значительную часть опухолей аногенитальной области, а также плоскоклеточный рак головы и шеи. Несмотря на успехи профилактической вакцинации, проблема лечения уже развившихся ВПЧ-ассоциированных опухолей остается нерешенной. Одним из перспективных подходов к лечению ВПЧ-ассоциированных опухолей является терапевтическая иммунизация, направленная на выработку специфичного противоопухолевого иммунного ответа. Основными мишенями терапевтических вакцин против ВПЧ-ассоциированных новообразований являются ранние белки E6 и E7 ВПЧ, экспрессия которых приводит к трансформации клеток и поддержанию злокачественного фенотипа. Несмотря на высокую эффективность разрабатываемых на сегодняшний день терапевтических вакцин-кандидатов в доклинических исследованиях, в клинических испытаниях они не показывают обнадеживающих результатов. Это может быть связано как с низким трансляционным потенциалом используемых доклинических моделей, так и с вариабельностью иммуногенных свойств белков E6 и E7 ввиду генетического разнообразия вируса.

Диссертационная работа выполнена на высоком методическом уровне с использованием современного оборудования и широкого спектра методов молекулярной биологии, вирусологии и иммунологии (в т.ч. ПЦР в реальном времени, цифровая капельная ПЦР, проточная цитометрия, биолюминесцентная визуализация).

Цель работы соответствует поставленным задачам. Научные положения и выводы диссертации логически вытекают из представленного фактического материала и обладают высокой степенью обоснованности: выводы о вариабельности белка E6 и консервативности E7 в европейской популяции базируются на масштабном биоинформатическом анализе; определение

пороговой ионной силы буферного раствора для ДНК и подбор эффективных протоколов электропорации обеспечивают воспроизводимость результатов; нецелесообразность совместного введения ДНК-иммуногенов Е6 и Е7 обосновано результатами предварительной оценки интерференции совместно введенных модельных ДНК-иммуногенов; критика стандартной модели ТС-1/luc2, подтвержденная детальной *in vivo* и *in vitro* характеристикой клеточной линии ТС-1/luc2, обосновала создание новой модели на основе клеточной линии 4T1luc2, экспрессирующей Е6 и Е7.

Рекомендации, сформулированные автором (необходимость оценки профиля изоформ Е6, мониторинг региональной циркуляции ВПЧ16, обязательная оценка метастатической активности), носят практический характер.

Научная новизна работы заключается в следующем:

- в комплексном анализе изменчивости онкобелков Е6 и Е7 ВПЧ16 с детализацией региональных особенностей;
- в оценке влияния параметров электропорации и сонопорации на эффективность протоколов доставки ДНК *in vivo*, а также установлении порогового значения ионной силы буфера для эффективной доставки ДНК *in vivo;*
- в изучении влияния совместного введения ДНК Е6 и Е7 ВПЧ16 на иммунный ответ против каждого из них;
- в характеристике *in vitro* модели ТС-1/luc2 и выявлении механизмов, ограничивающих её применение для оценки терапевтического потенциала вакцинных кандидатов;
- в создании и изучении свойств новой модели на основе клеточной линии 4T1-luc2, стабильно экспрессирующей онкобелки Е6 и Е7 ВПЧ16.

Достоверность полученных результатов подтверждается публикациями в отечественных и зарубежных журналах, индексируемых в международных библиографических базах данных, а также в представлении результатов диссертационной работы на многочисленных российских и международных конференциях.

Автореферат логично построен, иллюстрирован таблицами и рисунками, изложен ясным научным языком. Выводы соответствуют цели, задачам и представленным результатам.

Положения диссертации соответствуют пунктам 4, 7, 10 и 11 паспорта специальности 1.5.10. Вирусология.

Принципиальных замечаний нет.

Заключение: учитывая актуальность, научную новизну, теоретическую и практическую значимость исследования, диссертационная работа Авдошиной

Дарьи Валерьевны на тему: «Экспериментальные подходы к созданию и оценке эффективности терапевтических ДНК-вакцин против ВПЧ-ассоциированного рака», представленная на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.10. Вирусология, является законченной научно-квалификационной работой, соответствует требованиям пп. 9-14 Положения «О порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Российской Федерации №842 от 24.09.2013 г. (в ред. Постановлений Правительства РФ (от 30.07.2014 N 723, от 21.04.2016 N 335, от 02.08.2016 N 748, от 29.05.2017 N 650, от 28.08.2017 N 1024, от 01.10.2018 N 1168, от 20.03.2021 426, от 11.09.2021 N 1539, от26.09.2022 N 1690, от 26.01.2023 N 101, от 18.03.2023 N 415, от 26.10.2023 N 1786, от 25.01.2024 N 62, от 16.10.2024 №1382, от 18.07.2026 №905 ред. от 18.07.2026 г.), предъявляемым к кандидатским и докторским диссертациям, а ее автор несомненно, заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.10. Вирусология.

Согласен на сбор, обработку, хранение и размещение в сети «Интернет» моих персональных данных (в соответствии с требованиями Приказа Минобрнауки России №1 от 09.01.2020 г. (ред. от 01.03.2024), необходимых для работы диссертационного совета 24.1.255.01

Отзыв составил:

Заместитель директора по научной работе Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф. Гамалеи» Министерства здравоохранения Российской Федерации, директор подразделения «Институт вирусологии им. Д.И. Ивановского» Минздрава России
доктор биологических наук, профессор
e-mail: info@virology.ru
тел: +7 (499) 190 28-70

_____ Александр Васильевич Пронин

Подпись д.б.н., проф. А.В. Пронина заверяю:
Ученый секретарь ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России
кандидат биологических наук

_____ Елена Владимировна Сысолятина

«8» октября 2026 г.