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 темы исследования

Инфекция вирусами папилломы человека (ВПЧ) высокого онкогенного риска, прежде всего ВПЧ16 и ВПЧ18, является ведущей причиной развития вирус-ассоциированных злокачественных новообразований. Ключевую роль в канцерогенезе играют ранние белки E6 и E7. Несмотря на успехи профилактической вакцинации и скрининга, лечение уже сформировавшихся ВПЧ-ассоциированных опухолей остается нерешенной проблемой. Одним из перспективных подходов к лечению злокачественных новообразований, ассоциированных с хронической инфекцией ВПЧ, является терапевтическая ДНК-иммунизация, запускающая клеточно-опосредованный иммунный ответ, направленный на элиминацию злокачественных клеток. Однако, на текущем этапе большинство ДНК-вакцинных кандидатов против ВПЧ не продемонстрировали достаточной эффективности в ходе клинических испытаний. Это может быть связано как с низкой иммуногенностью ДНК-вакцин при стандартном внутримышечном введении, так и с недостаточным учётом генетического разнообразия вируса (в частности, вариабельности иммуногенных свойств антигенных вариантов белков E6 и E7), а также ограниченностью существующих доклинических моделей для скрининга и оценки эффективности кандидатных вакцин.

Таким образом, актуальность темы определяется сочетанием нескольких факторов: высокой медико-социальной значимостью ВПЧ-ассоциированных опухолей, ограниченной эффективностью существующих методов лечения, потребностью в новых подходах к терапевтической вакцинации и иммунотерапии, а также необходимостью создания экспериментальных моделей для доклинического изучения противоопухолевых препаратов.

Научная новизна

Научная новизна исследования заключается в установлении большей вариабельности онкопротеина E6 по сравнению с E7 в европейских изолятах ВПЧ16, выявлении наиболее распространенных замен в белках E6 и E7, а также сходства генетических вариантов вируса в европейской части РФ и Северной Европе. Оценено влияние отдельных параметров электропорации и сонопорации на эффективность протоколов доставки ДНК *in vivo*, а также установлено пороговое значение ионной силы буфера для эффективной доставки ДНК *in vivo*.

Изучено влияние совместного введения двух ДНК-иммуногенов на иммунный ответ против каждого из них. Охарактеризованы иммунологические эффекты Е6- и Е7-конструкций. Охарактеризована широко используемая модель для тестирования кандидатных вакцин против ВПЧ, TC-1luc2. Создана и охарактеризована новая метастатическая модель 4T1luc2, экспрессирующая Е6 и Е7 ВПЧ16. Показана зависимость терапевтической эффективности от особенностей опухолевой модели.

Теоретическая и практическая значимость

Автором получены оригинальные данные о генетической вариабельности белков Е6 и Е7 изолятов ВПЧ16, циркулирующих в европейской части РФ и европейских странах. Установлено также возможное влияние аминокислотных замен на структуру, иммуногенность и функциональную активность Е6 и Е7. Полученные данные позволяют актуализировать дизайн иммуногенов с учётом региональной циркуляции изолятов ВПЧ16. Установленные порогового значения ионной силы буфера для ДНК, а также ключевые параметры электропорации и сонопорации, влияющие на эффективность ДНК *in vivo* этими методами, позволят подбирать оптимальные протоколы доставки ДНК. Определены возможности практического использования метода ПЦР для обнаружения ДНК Е6 ВПЧ16 в фиксированном в формалине и залитом в парафин биоматериале. Это демонстрирует перспективы применения данного метода для скрининга метастаз ВПЧ-ассоциированных опухолей в органах в дополнение к гистологическому скринингу и оценке методом детекции биолюминесценции.

Цель работы сформулирована четко и соответствует поставленным задачам.

Работа выполнена на современном методическом уровне с использованием молекулярно-генетических, вирусологических, и иммунологических методов. Автореферат логично построен, хорошо иллюстрирован таблицами и рисунками, изложен ясным научным языком, полностью отражает содержание диссертации. Выводы соответствуют цели, задачам и представленным результатам.

Работа получила апробацию на российских международных научных мероприятиях; по теме диссертации опубликовано пять статей в рецензируемых научных изданиях, индексируемых в международных библиографических базах данных

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 (№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.

Доктор биологических наук, профессор кафедры патологической анатомии ФГАОУ ДПО РМАНПО Минздрава России

Л.Э. Завалишина

«15» октября 2026 г.

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 241.255.01

Данные об авторе отзыва: Завалишина Лариса Эдуардовна – доктор биологических наук, профессор кафедры патологической анатомии ФГАОУ ДПО РМАНПО Минздрава России. e-mail: zavalishina1@mail.ru

Подпись доктора биологических наук Завалишиной Л.Э. заверяю:

Ученый секретарь
доктор медицинских наук, доцент Е.А. Шестакова

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации
125993, Российская Федерация, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1, Тел.: +7 (495) 680-05-99, e-mail: rmapo@rmapo.ru