

## ОТЗЫВ на автореферат диссертации

**Мироновой Надежды Львовны «Механизмы подавления прогрессии экспериментальных опухолей под действием дендритных клеток и природных нуклеаз», представленной на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности 03.01.04 – биохимия**

Диссертационная работа Мироновой Н.Л. посвящена описанию и изучению механизмов противоопухолевой и антиметастатической активности природных нуклеаз, а также разработке и комплексному анализу профилактических и терапевтических дендритноклеточных и бесклеточных вакцин на основе опухолеспецифической РНК и адресных липосом. Актуальность этой работы не вызывает сомнения, так как в ней блестяще сочетаются фундаментальные исследования, направленные на выяснение тонких механизмов как опухолевой прогрессии, так и ассоциированных с терапией молекулярных изменений на уровне организма и клеток, с очевидным практическим применением в области иммунотерапии онкозаболеваний. Прделанная работа представляет собой законченное исследование, которое открывает широкие возможности для экспериментального манипулирования иммунным ответом и составом внеклеточных нуклеиновых кислот, а также для разработки различных вариантов комбинированной терапии. Кроме того, она позволяет перейти к системному анализу сложной сети межклеточной коммуникации и соответственно к выбору адресных способов терапевтического вмешательства. Наконец, эта работа является важным шагом в разработке столь востребованных в биологии и медицине систем доставки биомолекул.

Автореферат диссертации написан ясно и четко, материал изложен логично, поставленные задачи полностью выполнены, выводы являются обоснованными.

Из представленных данных меня особенно заинтересовал эксперимент по оценке изменений профилей миРНК в опухолевой ткани и сыворотке мышей с опухолью LLC под действием РНКазы А. Я считаю, что этот достаточно сложный и дорогостоящий эксперимент мог бы быть более информативным, если бы в дизайне присутствовали контрольные животные (без опухоли), было проведено сравнение однократной и многократных инъекций РНКазы А, и в анализ был взят любой нерелевантный орган или ткань. Кроме того, объединение образцов от нескольких животных очевидным образом делает невозможным оценку вариабельности частот миРНК в образце и подвергает полученные данные риску «джекпот-эффекта», т.е. мощному влиянию от одного из образцов, маскирующего более слабые, но воспроизводимые эффекты. Более продуманный дизайн этого эксперимента позволил бы оценить не только эффект самой РНКазы А и ее каталитической активности (что было убедительно продемонстрировано в эксперименте *in vitro*), но и вычлнить системный вклад от «иммунизации» РНКазой А, а также корректнее определить порог, начиная с которого изменения будут считаться значимыми. Отмечу однако, что данное пожелание не является замечанием: данные высокопроизводительного секвенирования были валидированы *rtQPCR*, и сделанные выводы полностью обоснованы.

Необходимо отметить впечатляющий объем проделанной экспериментальной работы, которая была успешно опубликована в 22 российских и международных рецензируемых журналах, а также представлена на множестве российских и международных конференциях.

Диссертация Мироновой Н.Л. «Механизмы подавления прогрессии экспериментальных опухолей под действием дендритных клеток и природных нуклеаз» является научно-квалификационной работой и полностью соответствует требованиям п. 9 раздела II Постановления Правительства РФ от 24.09. 2013 г. № 842 «О порядке присуждения ученых степеней» (с изменениями, внесенными Постановлением Правительства РФ от 21.04.2016 №335), предъявляемым к кандидатским и докторским диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, а ее автор, Миронова Надежда Львовна, заслуживает присуждения искомой степени доктора биологических наук по специальности 03.01.04 – «биохимия».

с.н.с. лаб. иммуногенетики

ИМКБ СО РАН

к.б.н. Горчаков А.А.

03.05.2018

Горчаков Андрей Александрович,

ФГБУН Институт молекулярной и клеточной биологии, СО РАН.

г. Новосибирск, пр-т ак. Лаврентьева 8/2.

тел (383)363-90-72, e-mail: [gorchakov@mcb.nsc.ru](mailto:gorchakov@mcb.nsc.ru)

Подпись с.н.с. лаборатории иммуногенетики ИМКБ СО РАН Горчакова Андрея Александровича удостоверяю:

Ученый секретарь ИМКБ СО РАН, к.б.н.



Ахмерова Л.Г.