

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Багаманшиной Анастасии Викторовны

«Цитотоксическая и противоопухолевая активность

рекомбинантных аналогов лактоптина»,

представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук

по специальности 03.01.03 – «Молекулярная биология»

Главным фактором, сдерживающим улучшение результатов лечения онкологических пациентов, является ограниченность длительности эффекта лекарственной терапии из-за быстрого возникновения резистентности к конкретному типу лечения. В связи с этим, необходимость создания новых препаратов и подходов к лечению онкологических заболеваний не вызывает сомнений. Диссертационная работа Багаманшиной Анастасии Викторовны посвящена тщательному исследованию механизма клеточной гибели под действием нового потенциального противоопухолевого препарата лактоптина RL2, и созданию его аналогов, экспрессируемых в эукариотических клетках-продуцентах.

В первой части работы автор сконцентрировал внимание на детальной характеристике клеточной гибели, индуцируемой аналогом лактаптина RL2. Важно отметить, что препарат тестировали на клетках различных типов рака, а также различной степени химиорезистентности (MDA-MB-231 и MCF7). Исследуемый препарат отличается избирательное токсическое действие на раковые клетки: в здоровых неокнотрансформированных клеток лишь кратковременно активировался каскад NF- κ B, что не влияло на их дальнейшую выживаемость. Отдельного внимания заслуживает исследование динамики процесса индукции клеточной гибели, за счет чего автору удалось заметить активацию аутофагии, происходящую в первые часы действия препарата. Это позволило предложить варианты комбинированной терапии, основанной на одновременном применении аналога лактоптина RL2 и ингибиторов аутофагии. Противоопухолевая активность рекомбинантного аналога лактаптина RL2 также была продемонстрирована на моделях *in vivo*. Кроме того, автору удалось показать синергичный эффект торможения роста опухоли на моделях мышах при терапии комбинацией препаратов - рекомбинантным аналогом лактаптина RL2 и химиопрепаратов – хлорокина и циклофосамида.

Во второй части работы автором были созданы генетические конструкции, обеспечивающие стабильную экспрессию целевого белка в эукариотических клетках и его последующую секрецию во внеклеточную среду, что облегчает дальнейшую процедуру очистки рекомбинантного белка, а также снижает риск развития пирогенности конечного

продукта, как это бывает в случае контаминации липополисахаридами при использовании бактериальных штаммов-продуцентов. Таким образом, можно заключить, что полученные автором результаты безусловно представляют собой практическую ценность и могут создать основу для новых противоопухолевых лекарственных средств на основе лактопина с минимальными токсическими эффектами по отношению к здоровым клеткам организма.

По результатам диссертации опубликовано четыре научные статьи, в том числе в зарубежных журналах, и один патент РФ. Результаты работы неоднократно докладывались на российских и международных конференциях. Хочется, в дальнейшем, пожелать автору исследовать специфические мишени лактопина в раковых клетках с применением высокопроизводительных омиксных технологий, в частности, протеомных подходов на основе тандемной масс-спектрометрии. Определение четких мишеней изучаемого белка, возможно, повлечет за собой понимание избирательности его цитотоксического действия на опухолевые клетки. Данное замечание несет рекомендательный характер и не является указанием на ошибки. Диссертационная работа Багаманшиной А.В. соответствует критериям, установленным «Положением о присуждении ученых степеней» (утверждено постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 №842 с изменениями Постановлений Правительства РФ от: 21.04.2016 №335; 02.08.2016 №748; 29.05.2017 № 650), а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.01.03 – «Молекулярная биология».

Кандидат химических наук,
Научный сотрудник
лаборатории клеточной биологии
ФГБУ ФНКЦ ФХМ ФМБА

Шендер Виктория Олеговна

Подпись Шендер В.О. заверяю
ФГБУ ФНКЦ ФХМ ФМБА,
кандидат биологических наук



Кострюкова Елена Сергеевна

Федеральное государственное бюджетное учреждение Федеральный научно-клинический центр физико-химической медицины Федерального медико-биологического агентства (ФГБУ ФНКЦ ФХМ ФМБА).

Адрес: 119435, Россия, г. Москва, Малая Пироговская, д. 1а.

Тел.: +7(909)911-9049

E-mail: shender_vika@mail.ru