

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации **Гапоновой Светланы Константиновны**
«Сиквенс-специфические олигонуклеотид-пептидные конъюгаты и N-(метансульфонил)фосфорамидные аналоги антисмысловых олигонуклеотидов как ингибиторы онкогенных миРНК *in vitro* и *in vivo*», представленной к защите на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.01.04 – биохимия

Темой диссертационной работы С.К. Гапоновой является получение миРНК-направленных препаратов на основе нуклеиновых кислот для терапии миРНК-ассоциированных заболеваний, к числу которых относятся онкозаболевания. В работе впервые было установлено, что миРНК-направленные конъюгаты способствуют эффективной деградации миРНК в каталитическом режиме, расщепляя миРНК-21 исключительно по связям после остатков гуанина. Кроме того, показано, что такие конъюгаты обладают высоким терапевтическим потенциалом на опухолевых клетках и модели опухолевого роста на мышах. Также были всесторонне изучены свойства миРНК-21-направленных олигонуклеотидов, содержащих N-(метансульфонил)фосфорамидную модификацию межнуклеотидных связей. Проведено сравнение свойств новых модифицированных аналогов с широко используемыми фосфотиоатными олигонуклеотидами. Показано, что введение N-(метансульфонил)фосфорамидной модификации обеспечивает высокие гибридизационные свойства, исключительную нуклеазоустойчивость и РНКазу Н-активирующую способность олигонуклеотидов. Установлено, что терапевтический потенциал соединений с новой модификацией многократно превышает действие фосфотиоатных аналогов. Изучение полученных препаратов *in vivo* показало, что при введении μ -олигонуклеотидов рядом с очагом опухоли, они не оказывают токсического эффекта на организм животных и при этом эффективно накапливаются в опухоли. Полученные данные доказывают высокий терапевтический потенциал и селективность действия миРНК-21-направленных μ -олигонуклеотидов, что, несомненно, вносит заметный вклад в развитие области лечения онкологических заболеваний.

Диссертационная работа Гапоновой С.К. является целостной и проведена на уровне мировых исследований. Кроме того, части работы были опубликованы в 6 журналах, среди которых два с очень высоким импакт-фактором, что конечно же, говорит о высоком уровне выполненных исследований.

Выполненная диссертационная работа по своей актуальности, научной новизне и практической значимости соответствует паспорту специальности 03.01.04 «биохимия» (биологические науки) и отвечает критериям, определённым пп. 2.1-2.5 Положения о

присуждении ученых степеней в Институте химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН. Автор диссертации, Гапонова С.К., безусловно, заслуживает присуждение учёной степени кандидата биологических наук по специальности 03.01.04 «биохимия» (биологические науки).

к.х.н. Воротникова Наталья Андреевна,
научный сотрудник лаборатории
биоактивных неорганических соединений
vorotnikova@niic.nsc.ru

Институт Неорганической Химии им. А.В. Николаева СО РАН
г. Новосибирск, просп. Ак. Лаврентьева 3, 630090

Подпись *Воротниковой Н.А.*
заверяю *Г.А. Герасимов*
Ученый секретарь ИНХ СО РАН
" 17 " 11 2020 г.

