

## ОТЗЫВ

официального оппонента Мясоедова Николая Федоровича  
на диссертацию Рихтера Владимира Александровича  
на тему: «Лактаптин – онкотоксический пептид молока человека»,  
представленную на соискание ученой степени доктора биологических наук  
по специальности 1.5.3 – молекулярная биология

### **Актуальность темы выполненной работы**

Онкологические заболевания устойчиво занимают второе место среди причин смертности населения России и всего мира. Более того, количество вновь зарегистрированных случаев рака растёт от года к году. Разработка новых противоопухолевых препаратов является крайне важной и актуальной задачей. Пептиды, обладающие онкотоксическими свойствами, являются весьма интересным и перспективным классом соединений для создания такого рода лекарственных препаратов.

В диссертационной работе Рихтера В.А. представлены результаты многолетних исследований, включающие обнаружение цитотоксического пептида лактапина в сыворотке женского молока, создание его генно-инженерных аналогов, исследование их онкотоксических свойств *in vitro* и противоопухолевой эффективности *in vivo* на животных моделях, разработка на основе одного из рекомбинантных пептидов, RL2, принципиально нового лекарственного препарата «Лактаптин». Сам факт обнаружения и выделения цитотоксического пептида является большим научным достижением диссертанта, так как открывает новые подходы к терапии онкологических заболеваний. Значительная часть работы посвящена доклиническим исследованиям разработанного препарата, по результатам которых доказана противоопухолевая эффективность препарата и его безопасность при однократном и многократном внутривенном введении животным.

Продемонстрирована возможность повышения противоопухолевой эффективности «Лактапина» путем присоединения к активной терапевтической молекуле опухоль-адресующего пептида, обеспечивающего специфическое взаимодействие препарата с опухолевыми клетками.

Разработанный препарат может рассматриваться в качестве одного из новых перспективных противоопухолевых лекарственных средств, который может быть

использован в клинической практике как в режиме монотерапии, так и в комбинации с другими противоопухолевыми агентами.

### **Структура и объем диссертации**

Диссертация В.А. Рихтера оформлена в виде доклада, что полностью оправдано, исходя из объема исследований и их публикаций в высокорейтинговых журналах, выступлениях диссертанта с этим материалом на научных форумах. Работа состоит из введения, формулирования целей и задач в виде описания результатов, одиннадцати положений, вынесенных на защиту, обсуждения, выводов и списка публикаций по теме диссертации. Диссертация изложена на 48 страницах, иллюстрирована 34 рисунками и 1 таблицей.

Основная цель работы сформулирована как «разработка противоопухолевого препарата на основе цитотоксического пептида человеческого молока».

Задачи, поставленные диссертантом для достижения цели, включают:

1. Выделение и характеризацию цитотоксического пептида из человеческого молока.
2. Получение рекомбинантных аналогов этого пептида и выбор наиболее перспективного прототипа для разработки лекарственного препарата.
3. Установление первичной и вторичной структуры выбранного пептида.
4. Изучение цитотоксической активности выбранного пептида в отношении онкотрансформированных клеток животных и человека различного гистогенеза, а также здоровых (немалигнизированных) клеток молочной железы и мезенхимальных стволовых клеток человека *in vitro*.
5. Изучение противоопухолевого и антиметастатического потенциала пептида на моделях гепатокарциномы А1 мыши и аденокарциномы молочной железы человека MDA-MB 231 *in vivo*.
6. Изучение механизма цитотоксического действия пептида в отношении клеток аденокарциномы молочной железы человека MCF-7.
7. Разработку лекарственного препарата на основе цитотоксического пептида и проведение его доклинических исследований.

8. Разработку подходов для повышения противоопухолевой эффективности лекарственного препарата.

Успешное решение поставленных задач отражено в описании работы и зафиксировано в 9 выводах.

В целом диссертационная работа производит хорошее впечатление. Исследование выполнено на высоком теоретическом и экспериментальном уровне, с применением современных методов и подходов. Сформулированные в работе выводы чётко отражают полученные результаты.

### **Научная новизна и научно-практическая значимость полученных результатов**

Безусловной научной новизной работы является обнаружение в женском молоке ранее не известного цитотоксического пептида лактаптина и создание на его основе противоопухолевого лекарственного препарата. Предложенная модель инициации клеточной гибели под действием лактаптина вносит существенные дополнения в понимание процесса развития апоптоза раковых клеток. Хотелось бы подчеркнуть важность результатов по исследованию механизма действия лактаптина, так как это понимание является основой разработки противоопухолевых препаратов белковой и пептидной природы. Понимание механизма действия является обязательным требованием при создании новых препаратов, и проведенные исследования обеспечивают это.

Научно-практическая значимость работы заключается в том, что предложенные подходы могут быть применены для разработки противоопухолевых препаратов пептидной и белковой природы.

### **Достоверность и обоснованность результатов исследования**

Достоверность полученных результатов исследования подтверждается 9 российскими евразийскими патентами и 20 научными публикациями по теме диссертации, включая высокорейтинговые журналы, входящие в Q1.

Полученные в работе результаты были неоднократно доложены автором на российских и международных научных конференциях.

### **Замечания**

Вопросы, возникающие при детальном ознакомлении с диссертацией:

1. Несмотря на убедительное доказательство цитотоксического действия лактапина, четко не установлено, какие именно последовательности аминокислот или их комбинации обеспечивают это свойство.

2. Не совсем понятен выбор аминокислотных последовательностей пептидов, выбранных для клонирования в качестве аналогов лактапина.

3. К сожалению, не все белки, связывающиеся с RL2 в клетке (рисунок 29), идентифицированы. Возможно, было бы полезно посвятить этому вопросу больше внимания для более тонкого понимания механизма индукции апоптоза под действием RL2.

4. Получение опухоль-адресующих пептидов и описание их конъюгатов с RL2 представлено весьма кратко. Возможно, этот вопрос следовало бы изложить более подробно, так как предложенный подход выглядит весьма перспективным.

Перечисленные замечания имеют скорее рекомендательный характер и не умаляют научной ценности полученных данных и сделанных выводов. Они практически не влияют на общее очень хорошее впечатление от диссертационной работы.

### **Заключение**

На основе всего вышеизложенного можно сделать вывод, что диссертационная работа Рихтера Владимира Александровича «Лактапин – онкотоксический пептид молока человека» является цельным завершенным научным исследованием, полностью соответствует требованиям и критериям, установленным пт. 2.1-25 Положения о присуждении ученых степеней в Институте химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, предъявляемым к диссертациям, представленным на соискание ученой степени доктора биологических наук. Диссертационная работа в виде научного доклада оформлена в соответствии с Приложениями № 5 и 6 Положения о

диссертационных советах Института химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, а сам Рихтер Владимир Александрович, безусловно, заслуживает присуждения ученой степени доктора биологических наук по специальности 1.5.3 – молекулярная биология.

Официальный оппонент:  
академик РАН, доктор химических наук,  
профессор, ведущий научный сотрудник,  
Начальник лаборатории  
молекулярной фармакологии пептидов  
Курчатовского комплекса  
НБИКС- природоподобных технологий  
Национального исследовательского центра  
«Курчатовский институт»



Н.Ф. Мясоедов

123182, г. Москва, площадь академика И.В. Курчатова,  
д. 2, Москва, стр.1, Национальный исследовательский центр  
«Курчатовский институт»  
(НИЦ «Курчатовский институт»)  
тел: 8 (499) 196-00-00  
Электронный адрес: Myasoedov-NF.img@yandex.ru

Подпись Мясоедова Николая Федоровича заверяю:

Главный ученый секретарь  
Национального исследовательского центра  
«Курчатовский институт»



К.Е. Борисов

«\_\_» \_\_\_\_\_ 2024 г.