

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Чиглинцевой Дарьи Александровны
«Микро-РНК-направленные олигонуклеотид-пептидные конъюгаты (миРНКазы): каталитические свойства и противоопухолевая активность», представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.4 – биохимия

Диссертационная работа Чиглинцевой Дарьи Александровны посвящена разработке сиквенс-специфичных искусственных рибонуклеаз, направленных на миРНК, играющие регулируемую роль в патогенезе онкологических заболеваний. Данное направление исследований является крайне актуальным в области создания лекарственных препаратов нового поколения для ген-направленной терапии социально-значимых заболеваний и согласуется с четвертым пунктом критических технологий Российской Федерации «Технологии разработки лекарственных средств и платформ нового поколения».

В работе автором использованы современные методы биохимии, молекулярной и клеточной биологии, позволившие получить важные научно-значимые результаты, касающиеся взаимосвязи «структура – рибонуклеазная активность» четырех типов миРНКаз, состоящих из адресующих нуклеотидов и пептидного каталитического фрагмента (LRLRG)₂. В работе хорошо продуман дизайн миРНКаз – комбинируя структуру адресующего домена, а также расположение и количество каталитических пептидов, Чиглинцевой Д. А. с коллегами было предложено 24 варианта миРНКаз, в которых адресующий олигонуклеотид покрывал все ключевые функциональные области миРНК-мишеней, а пептиды располагались либо в центре конструкции (двойные (DC) и петлеобразующие (BC) миРНКазы), либо по ее краям (крабоподобные моно- и бис-пептидные (CC) и вилкоподобные (FC) миРНКазы). Выбор мишеней для разрабатываемых конструкций обоснован – миРНК-21, миРНК-17, миРНК-18а и миРНК-155 представляют собой хорошо известные опухоль-ассоциированные микроРНК, контролирующие пролиферацию злокачественных клеток, их метастатический потенциал и уклонение от иммунного надзора. В ходе исследования гибридных свойств разработанных миРНКаз, Чиглинцевой Д. А. удалось выявить их структурные особенности, усиливающие эффективность расщепления миРНК-мишеней (бета-изомеры BC, введение второго каталитического пептида у CC, альфа-ориентация пептида у FC, конъюгирование каталитического пептида к 5'- и 3'-фосфату олигонуклеотида вместо присоединения по C1'-положению дезоксирибозы).

Доказав высокую эффективность миРНК-направленного действия миРНКаз *in tube*, Чиглинцева Д. А. подтвердила противоопухолевый потенциал лидерных конструкций (21-CC- $\alpha\alpha$, 21-CC- $\beta\beta$, 21-CC-pp, 17-CC- $\alpha\alpha$, 21-FC- $\beta\beta$) на клеточных моделях (down-регуляция миРНК-мишеней, up-регуляция белков-мишеней миРНК, подавление пролиферации и подвижности клеток *in vitro*). На финальном этапе исследования диссертантом с коллегами удалось подтвердить выраженное противоопухолевое действие миРНК-21-направленных крабоподобной (CC) и вилкоподобной (FC) миРНКаз на ксенографтных мышинных моделях рака молочной железы MCF-7 и рака шейки матки KB-8-5, соответственно. Таким образом, настоящее диссертационное исследование содержало все основные этапы ранней разработки лекарственных кандидатов, начиная с дизайна фармакологически-активных конструкций и заканчивая доказательством эффективности их целевого действия на релевантных животных моделях, что подтверждает масштабность работы.

Анализируя результаты исследования, можно утверждать, что все поставленные перед автором задачи были успешно решены. Чиглинцева Д. А. опубликовала три экспериментальные статьи и один аналитический обзор в рецензируемых зарубежных журналах, входящих в Q1 по Scimago, включая

работу в Biomaterials (IF = 12.9). Кроме этого, результаты работы были представлены на 12 научных конференциях, в том числе международного уровня.

Автореферат выдержан в классическом стиле, написан понятным языком. Представленный в автореферате материал хорошо проиллюстрирован. Принципиальных замечаний к работе нет, есть лишь три редакционных замечания (пропущен пробел между «фосфату» и «и» на стр. 6, пропущена «м» в слове «позиционированием» (стр. 12), единицу измерения на оси ОХ на Рис. 13Г лучше указывать на русском языке). Эти немногочисленные недочеты нисколько не снижают научной и практической ценности работы диссертанта.

Считаю, что диссертационная работа Чиглинцевой Дарьи Александровны «Микро-РНК-направленные олигонуклеотид-пептидные конъюгаты (миРНКазы): каталитические свойства и противоопухолевая активность», представленная на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.4 – биохимия, является завершенной научно-квалификационной работой. По актуальности, новизне, практической и теоретической значимости полученных результатов диссертационная работа Чиглинцевой Дарьи Александровны полностью соответствует требованиям пп. 2.1 – 2.5 Положения о присуждении ученых степеней в Институте химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, а ее автор Чиглинцева Дарья Александровна заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.4 – биохимия.

«13» апреля 2026 года

Старший научный сотрудник лаборатории биохимии нуклеиновых кислот
Института химической биологии и фундаментальной
медицины СО РАН
к. б. н.

Марков Андрей Владимирович

630090, Новосибирск,
пр-т Академика Лаврентьева, 8
ИХБФМ СО РАН

andmrkv@gmail.com

+7 (383) 363-51-61

Подпись Маркова А. В. заверяю
Ученый секретарь ИХБФМ СО РАН
к.б.н.



Логашенко Евгения Борисовна