

## Отзыв

на автореферат диссертационной работы Чиглинцевой Дарьи Александровны «МикроРНК-направленные олигонуклеотид-пептидные конъюгаты (миРНКазы): каталитические свойства и противоопухолевая активность», представленной к защите на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.4. – биохимия.

Диссертационная работа Чиглинцевой Дарьи Александровны посвящена разработке миРНК-направленных искусственных рибонуклеаз (миРНКаз) – конъюгатов адресующего олигонуклеотидного компонента с каталитическими пептидами, обеспечивающих селективную деградацию онкогенных миРНК. В качестве молекулярных мишеней выбраны миРНК-21, миРНК-17, миРНК-18a и миРНК-155, характеризующиеся повышенным уровнем экспрессии при целом ряде злокачественных новообразований и представляющие интерес в качестве терапевтических мишеней. Нарушение регуляции этих миРНК ассоциировано с подавлением онкосупрессорных генов-мишеней, что обуславливает клиническую значимость их инактивации и определяет актуальность разработки эффективных средств их подавления.

Целью работы являлось создание и сравнительная характеристика нескольких серий миРНКаз, различающихся структурой адресующего компонента, количеством, способом присоединения пептидов и их позиционированием относительно функциональных областей миРНК. Исследование логически выстроено и последовательно охватывает молекулярный дизайн конъюгатов, кинетический анализ их каталитической активности, оценку терапевтических эффектов на моделях *in vitro* и *in vivo*. Научная новизна работы не вызывает сомнений: впервые разработаны четыре структурных типа миРНКаз, нацеленные на различные функциональные области миРНК-мишени и установлены ключевые структурно-функциональные закономерности их каталитической активности. К числу оригинальных результатов относится демонстрация внутримолекулярного синергизма двух пептидов (LRLRG)<sub>2</sub> в составе единого конъюгата, а также межмолекулярного синергизма миРНКаз с эндогенной РНКазой H1, обеспечивающего эффективную деградацию молекулы-мишени. Принципиально важным результатом является установление прямой корреляции между рибонуклеазной активностью конъюгатов *in vitro*, степенью нокдауна микроРНК-мишени в опухолевых клетках и противоопухолевым эффектом *in vivo*, что придает работе выраженную трансляционную значимость.

Практическая ценность исследования определяется несколькими аспектами. Во-первых, способность миРНКаз функционировать в многооборотном каталитическом режиме обеспечивает высокую терапевтическую эффективность при относительно низких концентрациях, что критически важно для снижения потенциальной цитотоксичности. Во-вторых, сформулированные принципы молекулярного дизайна носят универсальный характер и могут быть применены для создания миРНКаз, направленных на другие классы РНК, существенно расширяя терапевтический потенциал данного подхода.

Структура и содержание автореферата Чиглинцевой Д.А. соответствуют требованиям и адекватно отражают основные результаты диссертации. Представленное исследование выполнено на высоком экспериментальном и теоретическом уровне с использованием современных методологических подходов. По материалам диссертации опубликовано четыре статьи в журналах, индексируемых в базах Web of Science и Scopus,

в том числе в высокорейтинговом издании с импакт-фактором 12.9. Результаты представлены на 12 всероссийских и международных конференциях.

Диссертационная работа Чиглинцевой Д.А. представляет собой законченную научно-квалификационную работу, основные выводы которой обоснованы совокупностью полученных экспериментальных данных. По критериям актуальности темы, научной новизны, объема и практической значимости полученных результатов диссертационная работа Чиглинцевой Д.А. полностью соответствует требованиям пп. 2.1 – 2.5 Положения о присуждении ученых степеней в Институте химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН. Автор диссертации заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.4. – биохимия.

Старший научный сотрудник, руководитель группы моделирования протеинопатий Центра доклинических испытаний

Обособленное структурное подразделение Институт физиологически активных веществ  
Федерального государственного бюджетного учреждения науки Федеральный исследовательский центр проблем химической физики и медицинской химии РАН (ИФАВ РАН)

кандидат биологических наук

Контактные данные:

Тел.: +7 (49652) 426-48

E-mail: chaprov@ipac.ac.ru

Адрес: 142432, Московская область, г.о. Черноголовка, г Черноголовка, Северный проезд, д.1.

Дата: 02.04.2026 г.

Подпись к.б.н. Чапрова Кирилла Дмитриевича заверяю:

Ученый секретарь ИФАВ РАН,  
к.б.н.



Аникина Лада Владимировна