

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 актуальной проблеме таргетной инактивации онкогенных миРНК с использованием оригинального класса каталитических агентов – миРНК-направленных искусственных рибонуклеаз (миРНКаз). Нарушение экспрессии онкогенных миРНК характерно для широкого спектра злокачественных новообразований, что обуславливает высокую терапевтическую ценность соединений, способных необратимо разрушать функционально активные молекулы-мишени. Существующие подходы к ингибированию онкогенных миРНК, как правило, основаны на стерическом блокировании и не обеспечивают необратимого подавления их функциональной активности. В этом контексте разработка миРНКаз, реализующих каталитическое расщепление молекул-мишеней, представляет собой актуальную задачу современной молекулярной онкологии и открывает перспективы для создания новых противоопухолевых терапевтических средств.

В рамках диссертационного исследования автором разработаны и охарактеризованы четыре серии миРНКаз различного дизайна (а именно, 24 новых миРНКаз), включающие конъюгаты с варьируемой структурой олигонуклеотидного домена и различными способами присоединения каталитических пептидов. Проведённый комплексный анализ показал, что все конструкции эффективно образуют комплексы с миРНК и наиболее активные варианты реализуют каталитическое расщепление мишеней в многооборотном режиме. Сравнительный анализ рибонуклеазной активности конструкций различного дизайна позволил установить ключевые детерминанты эффективности расщепления и сформулировать основные принципы молекулярного дизайна миРНКаз. Особого внимания заслуживает выявленный синергизм между миРНКазами и эндогенной РНКазой H1, кооперативное действие которых обеспечивает полную деградацию молекулы-мишени по всей её длине, что существенно повышает общую каталитическую эффективность.

На этапе изучения биологической активности продемонстрировано, что наиболее эффективные конструкции обеспечивают селективное снижение внутриклеточного уровня онкогенных миРНК, сопровождающееся подавлением пролиферации и миграции опухолевых клеток. Эксперименты на ксенографтных моделях опухолей у мышей

продемонстрировали выраженную противоопухолевую активность наиболее активных конструкций.

К достоинствам работы следует отнести актуальность темы, научную новизну полученных результатов, комплексный экспериментальный подход и практическую значимость проведённых исследований в контексте разработки миРНК-ингибиторов нового поколения. Автореферат диссертации имеет классическую структуру, логично изложен и отражает основные результаты диссертационной работы.

В качестве замечаний диссертанту следует обратить внимание на обозначения в подписях к рис. 1-4 «пеп/ножницы – Acetyl-(LRLRG)₂-COOH», карбоксильная группа связана с амино-группой линкера в миРНКаз, поэтому следует писать: «Acetyl-(LRLRG)₂-CO-».

В качестве пожеланий к автореферату диссертации хотелось бы увидеть среди опубликованных работ – патент на изобретение, а именно на структуры миРНКаз с высоким терапевтическим потенциалом.

Замечания не снижают научной значимости и общей высокой оценки представленной работы. Работа представляет собой завершённое комплексное исследование, результаты которого в перспективе могут быть использованы при разработке новых подходов таргетной противоопухолевой терапии. Выводы работы имеют надёжное экспериментальное обоснование. Полученные результаты имеют однозначную практическую значимость, поскольку они закладывают основу для дальнейшего доклинического и клинического исследования данных миРНКаз.

Основные результаты работы опубликованы в трёх экспериментальных и одной обзорной статье в рецензируемых изданиях.

Диссертационная работа Чиглинцевой Д.А. является многоплановым и объёмным исследованием, которое по актуальности, объёму, уровню выполнения, новизне и значимости полученных результатов соответствует требованиям пп. 2.1 – 2.5 Положения о присуждении ученых степеней в Институте химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, а автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.4. – биохимия.

Доцент кафедры химии и технологии биологически активных соединений, медицинской и органической химии имени Н.А. Преображенского

Институт тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова

МИРЭА – Российский технологический университет

Кандидат химических наук

Шмендель Елена Васильевна

Адрес: 119571, Москва, просп. Вернадского д. 86, С-222

Тел. 89266576056

E-mail: elena_shmendel@mail.ru

Шмендель / Шмендель Е.В.

Дата: «30» марта 2026 г.

Подпись Шмендель Е.В.

ЗАВЕРЯЮ

Заместитель первого проректора РТУ МИРЭА



/ Ефимова Ю.А.