

Министерство науки и высшего образования  
Российской Федерации  
(Минобрнауки России)

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ  
БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ НАУКИ  
ИНСТИТУТ ЦИТОЛОГИИ  
РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК  
(ИНЦ РАН)**

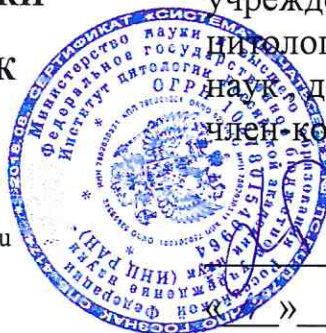
194064 Санкт-Петербург, Тихорецкий пр., 4  
тел. (812) 297-18-34, факс: (812) 297-35-41,  
эл.адрес: [cellbio@incras.ru](mailto:cellbio@incras.ru); <http://www.incras.ru>  
ИНН 7802030531, КПП 780201001

11.11.2024 г. № 12316-662-399

На № \_\_\_\_\_ от \_\_\_\_\_

УТВЕРЖДАЮ:

Директор Федерального  
государственного бюджетного  
учреждения науки Институт  
цитологии Российской академии  
наук, доктор биологических наук,  
член-корреспондент РАН



*А.Н.Томилин*  
А.Н.Томилин

» *ноября* 2024

**Отзыв**

ведущей организации

на диссертационную работу Котельниковой Полины Александровны «Конструкции на основе наночастиц и рекомбинантных белков для онкотераностики», представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.3. – Молекулярная биология

Диссертация Котельниковой Полины Александровны посвящена разработке и исследованию подходов для селективной доставки наноматериалов к клеткам опухолей со сверхэкспрессией рецептора HER2. Диссертация направлена на изучение возможности улучшения методов диагностики и лечения онкологических заболеваний с использованием наночастиц и белков-скаффолдов. В работе сделан акцент на разработке универсальных и стабильных наноконструкций, в которых интегрированы рекомбинантные белки и наночастицы для нацеленного воздействия на раковые клетки.

Научная новизна работы заключается в сравнительном анализе эффективности различных белков для доставки наночастиц к раковым клеткам, применении инновационных подходов к модификации наночастиц, а также изучении эффективности их комбинирования с другими адресными препаратами.

В рамках диссертации:

1. Проведено сравнение эффективности различных белков, связывающих рецептор HER2, для доставки наночастиц к раковым клеткам
2. Показано, что наночастицы серебра с аффибоди  $Z_{HER:342}$  могут выступать специфичной меткой для HER2-положительных клеток
3. Разработаны адресные наночастицы на основе PLGA для фототерапии и визуализации HER2-положительных опухолей.
4. Показано синергичное действие наночастиц PLGA и иммунотоксина, нацеленных на различные участки рецептора HER2
5. Разработан новый метод функционализации наночастиц магнетита с использованием белковой пары барназа-барстар.

Достоверность полученных результатов не вызывает сомнений: исследования выполнены с использованием современных методов и оборудования, результаты описаны подробно и соответствуют поставленным задачам. По результатам работы опубликовано 9 статей в рецензируемых изданиях. Материалы диссертации апробированы на множестве российских и международных конференций.

Научно-практическая значимость работы заключается в том, что полученные знания могут быть использованы для создания эффективных адресных противораковых агентов, что позволит приблизить применение таргетных наночастиц и иммунотоксинов в клинике.

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов, результатов исследований и их обсуждения, выводов и списка используемой литературы из 166 наименований. Работа изложена на 133 страницах и содержит 31 рисунок и 3 таблицы.

Введение диссертации раскрывает темы исследования и подчеркивает важность совершенствования методов терапии и диагностики рака, где нанотехнологии открывают новые перспективы.

Представлены основные положения, выносимые на защиту, научная новизна, практическая и теоретическая значимость полученных результатов, а также сведения о личном вкладе автора и публикациях по результатам диссертации.

В обзоре литературы подробно описаны применения направляющих белков неиммуноглобулиновой природы, в частности дарпинов и аффибоди для терапии и диагностики, а также модификации наночастиц. В обзоре рассмотрены не только фундаментальные исследования, но и успехи испытания подобных молекул на пациентах. Особое место в обзоре отведено наночастицам для онкотераностики и трудностям доставки наночастиц в опухоль.

В разделе «Материалы и методы» перечислены реактивы и оборудование, использованные при подготовке диссертации. Методы описаны подробно. Стоит отметить разнообразие методов молекулярной, клеточной и физико-химической биологии, освоенных автором.

Раздел «Результаты и обсуждение» разделен на главы, каждая из которых раскрывает один из пунктов, заявленных во введении.

Выводы полностью соответствуют поставленным задачам, а их достоверность не вызывает сомнений. Автореферат диссертации соответствует содержанию работы.

Диссертация Котельниковой П.А. производит положительное впечатление, однако при знакомстве с текстом диссертации возникает ряд вопросов и замечаний:

- 1) В диссертации предложен новый метод модификации наночастиц магнетита. Было бы интересно узнать, каким образом был выбран такой необычный объект, как пептид магнитотактических бактерий? За счет чего он связывает поверхность магнетита? Есть ли специфичность этого взаимодействия? Можно ли привести примеры других подобных белков, подтверждающие универсальность предложенного подхода?
- 2) В работе продемонстрированы фотосенсибилизирующие свойства наночастиц серебра. Есть ли практический смысл в модификации поверхности и присоединения направляющих молекул для частиц, для которых рассматривается внутриопухолевое введение?
- 3) Диссертация написана доступным языком и хорошо проиллюстрирована, но есть некоторое количество недочетов, которые затрудняют восприятие

материала. В тексте присутствует ряд опечаток и нарушений согласования слов (например, инфракрасным (стр. 42), наночастицы (стр. 92), лиганды (стр. 94)). Увеличение размера подписей на некоторых рисунках (например, рис. 27, 31 и др.) могло бы улучшить их читаемость.

Приведенные замечания не снижают ценности работы и значимости полученных результатов.

Работа Котельниковой П.А. заслуживает положительной оценки за целостность и новизну научных результатов. Задачи исследования выполнены, опубликованные результаты и выводы соответствуют содержанию диссертации и высокому уровню современного научного знания.

Диссертационная работа Котельниковой Полины Александровны отвечает всем критериям (в том числе п.9), установленным «Положением о присуждении ученых степеней», утвержденным Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 с изменениями Постановлений Правительства РФ от: 21.04.2016 г. № 335; 02.08.2016 г. № 748; 29.05.2017 г. № 650; 20.03.2021 г. № 426; 11.09.2021 г. №1539; 26.09.2022 г. №1690; 26.01.2023 г. №101), а ее автор заслуживает присуждения степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.3. – Молекулярная биология.

Отзыв на работу был обсужден и утвержден на семинаре Лаборатории динамики внутриклеточных мембран Отдела внутриклеточной сигнализации и транспорта ИНЦ РАН (протокол номер 4 от 7.11.2024 г.).

Главный научный сотрудник,  
зав. Отделом внутриклеточной сигнализации и транспорта,  
зав. Лаб. динамики внутриклеточных мембран,  
д.б.н., профессор

Е.С.Корнилова

Подпись д.б.н., профессора Е.С.Корниловой, заверяю:

Ученый секретарь ИНЦ РАН  
к.б.н.



Тюряева И.И.

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт цитологии Российской академии наук, тел. 8(912)297-18-29, эл. адрес: [cellbio@incras.ru](mailto:cellbio@incras.ru)  
Сайт: <http://www.incras.ru>