

## Отзыв

на автореферат диссертации Фроловой Анастасии Юрьевны «Мультифункциональные гибридные структуры для тераностики раковых заболеваний», представленной на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.9 - «Биоорганическая химия».

Прогресс в изучении клеточной и молекулярной биологии, а также биохимии опухолей человека в последние десятилетия позволил создать ряд инновационных подходов к терапии онкологических заболеваний, обладающих сниженным общим токсическим воздействием на организм пациента при сохранении действия на опухолевую ткань. К таким подходам относится использование моноклональных антител к онкомаркерам, повышенно экспрессируемых на поверхности клеток опухоли. Наряду с этим уже применяемым в медицине подходом параллельно развивается новый подход, предполагающий создание специфичных сенсоров закисления микроокружения опухоли. Известно, что опухоли в силу особенностей своей биохимии значительно закисляют внеклеточное пространство. Предполагается, что молекулы, изменяющие свои свойства в кислой среде и приобретающие в таких условиях способность взаимодействовать с мембраной клеток, могут быть функционально модифицированы низкомолекулярными или белковыми молекулами, токсичными для опухоли, что позволит избирательно воздействовать только на опухолевую ткань, т.к. в ней они будут накапливаться.

Среди разрабатываемых pH-чувствительных доставщиков особый интерес представляют пептиды семейства pHILIP (pH low insertion peptide), которые при физиологических значениях pH растворимы в воде и имеют неупорядоченную структуру, а при подкислении способны к приобретению альфа-спиральной структуры, сопровождающейся встраиванием в клеточную мембрану. А. Ю. Фролова в рамках своей работы как раз и изучала применения pHILIP технологии для доставки высокомолекулярной нагрузки к раковым клеткам. Актуальность представленной работы подтверждается тем фактом, что за время выполнения кандидатской диссертации появлялись новые публикации научных конкурентов по данной тематике.

А.Ю. Фролова в рамках диссертационной работы получила гибридные конструкции и выделила сами химерные белки на основе вариантов пептидов pHILIP и различных флуоресцентных белков (ФБ), в том числе, обладающих фототоксичными свойствами. Автором разработаны оригинальные методики тестирования гибридных конструкций на клеточных линиях при пониженных значениях pH. Исследованы pH-чувствительные свойства пептидно-белковых конструкций на моделях раковых клеток, определена степень токсичности химерных белков при разных pH среды. На животных моделях опухолевого процесса изучено распределение гибридной конструкции ФБ-pHILIP в различных органах животных. Показано преимущественное накопление химерных белков в опухолях. Финально, изучено влияние природы нескольких синтетических флуоресцентных меток на pH селективность их конъюгатов с пептидом pHILIP или с гибридной конструкцией ФБ-pHILIP.

Автореферат написан хорошим научным языком, логично структурирован, а также содержит проработанный иллюстративный материал, который подкрепляет описание результатов. Основные положения диссертационной работы полностью отражены в выводах. Цели работы достигнуты.

По материалам диссертации опубликовано 3 статьи в международных рецензируемых журналах, в каждой из которых А.Ю. Фролова является первым

автором. Все журналы входят в базы данных Scopus и Web of Science. Результаты работы были представлены на четырех всероссийских и международных конференциях в форме устных или стендовых докладов.

При прочтении автореферата у меня возникло несколько уточняющих вопросов, которые ни в коей мере не снижают значимость и полноту проведенного исследования:

1. Автор в работе использует наряду с пептидом pHLP<sub>wt</sub> пептид ATRAM, однако не приводит сравнение характеристик этих двух пептидов, которые бы объяснили причину включения этого пептида в исследование.
2. Эксперименты на животной модели опухолевого процесса в автореферате описаны только для химерного белка, содержащего ATRAM-пептид, но не pHLP<sub>wt</sub>. Проводились ли такие эксперименты для pHLP<sub>wt</sub>-конструкций? Если нет, чем обусловлен выбор именно ATRAM-пептида для этих экспериментов?

Таким образом, автореферат диссертации А.Ю. Фроловой отражает содержание и основные результаты работы, которая полностью соответствует требованиям п. 9-14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842 (в редакции с изменениями, утвержденными постановлением Правительства РФ № 335 от 21 апреля 2016 г., ред. от 01 октября 2018 г. № 1168, ред. от 24 февраля 2021 г. № 118, ред. от 20 марта 2021 г. № 426, ред. от 11 сентября 2021 г. № 1539, ред. от 26 сентября 2022 г. № 1690), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор, Анастасия Юрьевна Фролова, заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.9 - «Биоорганическая химия».

Доцент химического факультета  
ФГБОУ ВО «Московский государственный  
университет имени М.В. Ломоносова»,  
кандидат биологических наук  
e-mail: a\_anisenko@mail.ru  
тел.. +7 916 999 21 90

Анисенко Андрей Николаевич

20 ноября 2024 г.

