

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Храмцова Юрия Викторовича: «Оптимизация строения модульных молекулярных конструкций, используемых в качестве инструмента для направленного воздействия на выбранную внутриклеточную мишень», представленной на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности 1.5.2. Биофизика

Искусственная доставка генетических конструкций и белковых гетерокомплексных конструкций (модулей) в клетки различного происхождения и к их специфическим внутриклеточным компартментам представляется современной и актуальной темой в медицине и биотехнологии. Разработка таких систем ведется в мире по нескольким направлениям, включающим природные векторные системы на основе вирусов, а также искусственные технологии на основе наночастиц различной химической природы природного и искусственного происхождения. Разработка систем внутриклеточной доставки помимо свойств векторной системы дополнительно зависит от клеточного компартмента-мишени, на которую направлен транспорт или воздействие. Представленная к защите работа выполнена при непосредственном консультативном руководстве Академика РАН А.С. Соболева и посвящена разработке оригинальных транспортных систем - модулей тройного комбинированного назначения: (1) по преодолению физиологического клеточного барьера, (2) для направленного внутриклеточного транспорта к определенной мишени клеточной или экзогенной вирусной природы и далее (3) для специфического воздействия на выбранную внутриклеточную мишень. Таким образом, представленная работа и ее цель носят как фундаментальный биологический характер, направленный на изучение базовых механизмов жизнедеятельности клеточных систем, так и прикладной характер, поскольку создает основы создания искусственных систем целенаправленной биологической доставки генетических и мультибелковых систем в клетки организма с целью воздействия на определенные внутриклеточные патогенетические процессы самой клетки или ее патогенных агентов. Работа направлена на получение новых знаний о биологии и функционировании клеточных систем и разработки на их основе оригинальных способов создания искусственных генетических и белковых конструкций направленного и регулируемого внутриклеточного воздействия на метаболизм клеток.

Работа имеет четкую научную цель и логичное построение, соответствующее сформулированной цели и программе исследований. Научное содержание состоит из четырех главных экспериментальных направлений: (1) разработки методов регистрации внутриклеточного транспорта полиплексных модульных комплексов

(экспериментальные подразделы диссертации 1-3); (2) сравнительного изучения модульных конструкций различного состава (подразделы 4, 5); (3) изучения эффективности действия модулей в различных внутриклеточных компартментах (подраздел 6) и (4) изучения биологических эффектов разработанных модульных транспортеров на коронавирусных и онкологических моделях (подразделы 7, 8). Указанные разделы согласуются между собой и последовательно развивают основную идею работы – создать научные основы осуществления направленного транспорта регулируемых генетических и мультибелковых модульных систем в клетки живых организмов для направленного воздействия на клеточные мишени с целью регуляторного воздействия на метаболизм живой клетки. В представленной работе использован широкий спектр современных молекулярно-биологических, биофизических и микроскопических методов исследования. Особую ценность имеет то обстоятельство, что применение данных методов осуществлялось как на клеточном уровне, так и на уровне целостного организма в экспериментах на животных. Созданные модульные системы проходили полный цикл исследований, начинающихся в экспериментах *in vitro* и завершающихся исследованиями на животных - в системах *in vivo*.

В диссертации теоретически обоснованы и экспериментально разработаны активные модульные мультибелковые конструкции, способные специфически связываться с рецепторами на поверхности клетки, pH-зависимым образом активировать свою функцию и далее за счет антителоподобного домена взаимодействовать с выбранной внутриклеточной мишенью в заданном клеточном компартменте. Таким образом, в работе созданы теоретические предпосылки для создания нового класса средств, воздействующих на внутриклеточные процессы. Полученные результаты эффективной внутриклеточной доставки ДНК и антителоподобных молекул с помощью созданных модульных конструкций имеют перспективы дальнейшего усовершенствования для применения в генотерапии онкологических и вирусных заболеваний.

В качестве негативного момента автореферата можно отметить наличие в тексте ряда стилистических и смысловых погрешностей, которые, однако, не снижают общего высокого уровня диссертационной работы.

На основании анализа автореферата можно заключить, что выполнение Ю.В.Храмцовым диссертационной работы «Оптимизация строения модульных молекулярных конструкций, используемых в качестве инструмента для направленного воздействия на выбранную внутриклеточную мишень» завершилась получением новых научных знаний фундаментального и прикладного характера. Рассматриваемое исследование является законченной научно-квалификационной работой, выполненной

на высоком научном и методическом уровнях и соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора биологических наук, а ее автор заслуживает присуждения степени доктора биологических наук по специальности 1.5.2. Биофизика.

Руководитель лаборатории вирусного патогенеза Института
вирусологии им. Д.И.Ивановского; НИЦЭМ им. Академика Н.Ф.Гамалеи МЗ РФ,
Москва 123098, ул. Гамалеи д.18
Чл.-корр. РАН, профессор, к.м.н., д.б.н., специальность вирусология (шифр 1.5.10)

Жирнов Олег Петрович

Тел.: +7- 499 190 3057

e-mail: :

04.08.2026.

Подпись Жирнова Олега Петровича удостоверяю: