

ОТЗЫВ

на автореферат диссертационной работы Шиловского И.П.
«Применение интерференции РНК для разработки подходов
к антицитокиновой терапии аллергической бронхиальной астмы»
на соискание ученой степени доктора биологических наук
по специальности «03.03.03 – иммунология»

Диссертация Шиловского И.П. посвящена экспериментальному обоснованию возможности применения технологии интерференции РНК в качестве инновационного подхода к разработке нового класса таргетных противоастматических препаратов. Данная тема является крайне актуальной ввиду продолжающегося роста аллергических заболеваний и аллергической бронхиальной астмы, в частности. В качестве мишени был выбран хорошо охарактеризованный провоспалительный цитокин – ИЛ-4, для которого доказано участие в формировании таких проявлений заболевания, как повышенное содержание уровня специфических IgE-антител, инфильтрация эозинофилов в ткань легких, повышенная гиперреактивность бронхов.

Шиловским И.П. были проанализированы нуклеотидные последовательности гена, кодирующего ИЛ-4 человека. На основе анализа с использованием специализированного программного обеспечения были спроектированы специфические молекулы миРНК. Их последующий синтез и изучение в экспериментах *in vitro* позволил выявить два наиболее биологически активных варианта, которые вошли в состав разрабатываемого комплексного препарата. Известно, что нуклеиновые кислоты не способны самостоятельного проникать в место действия – клетки-мишени. Поэтому Шиловским И.П. был подобран оптимальный носитель для молекул миРНК. Из широкого спектра вероятных носителей выбор пал на пептидные соединения ввиду их высокой биосовместимости и низкой токсичности. В итоге автор выбрал разветвленный аргинин-богатый пептид LTP с высокой плотностью положительного заряда, который доставлял молекулы нуклеиновых кислот в различные типы клеток, в том числе в лимфоциты.

Изучение разработанной композиции миРНК/пептид на модели аллергической бронхиальной астмы у мышей, показало, что курс из семи ингаляций нивелировал проявления заболевания: гиперреактивность бронхов и воспаление в легких. Эксперименты по изучению возможных токсических эффектов не выявили негативного влияния комплекса на жизненно важные системы органов. Проведенные диссертантом исследования свидетельствуют о перспективности использования технологии интерференции РНК в качестве подхода к аницитокиновой терапии бронхиальной астмы.

Диссертация выполнена на высоком методическом уровне, использованные методы исследования адекватны цели и задачам исследования.

Автореферат диссертации Шиловского И.П. изложен на 24 страницах и содержит все необходимые разделы. Автором четко сформулирована цель и задачи исследования, определены методы их решения. В автореферате отражены основные результаты исследования. Выводы обоснованы экспериментальными данными и логично сформулированы.

Полученные Шиловским И.П. результаты представляют научный и практический интерес. В работе подробно изложены основные этапы создания препаратов, в составе которых присутствуют молекулы миРНК. Детально описанный подход на примере гена, кодирующего ИЛ-4 человека, можно транслировать на другие патогенетически важные мишени. Кроме того, Шиловским И.П. создан уникальный пептидный носитель для молекул миРНК. Созданный разветвленный катионный пептид может являться универсальным средством доставки различных терапевтических нуклеиновых кислот.

Материалы диссертации изложены в 24 научных статьях, опубликованных в изданиях, рекомендованных для публикации материалов докторских и кандидатских диссертаций, получено 6 патентов. Результаты исследования представлены на общероссийских и международных научных конференциях и конгрессах.

На основании автореферата можно заключить, что диссертация Шиловского И.П. «Применение интерференции РНК для разработки подходов к антицитокиновой терапии аллергической бронхиальной астмы» на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности «03.03.03 –