

## ОТЗЫВ

официального оппонента член-корреспондента Российской академии наук, доктора медицинских наук Оксаны Анатольевны Свитич на диссертационную работу Игоря Петровича Шиповского «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»

### Актуальность выбранной темы

По данным литературы известно, что бронхиальная астма является одним из наиболее распространенных заболеваний, связанных с воспалением дыхательных путей. Данное заболевание по меньшей мере приводит к ухудшению качества жизни, снижению работоспособности и, в крайних случаях, может вызвать летальный исход. Бронхиальную астму (БА) относят к социально значимым заболеваниям. Для лечения БА применяют глюкокортикостероидные, антилейкотриеновые препараты, аллерговакцины и другие препараты. Однако применение вышеуказанных терапевтических подходов ограничено, а эффективность их низкая. В связи с этим производится поиск и разработка новых патогенетических подходов к лечению бронхиальной астмы. Большие надежды возлагаются на создание таргетных препаратов, подавляющих активность провоспалительных цитокинов. К таким подходам можно отнести метод создания моноклональных антител. В последние годы для терапии различных заболеваний, в частности аллергопатологий, активно используется эффект интерференции РНК. Таким образом, актуальность темы не вызывает сомнения.

## Результаты работы, их достоверность и научная новизна

Работа Шиловского И.П. объединяет в себе последние достижения в области разработки интерферирующих РНК, а также способов их доставки. Автором были спроектированы и синтезированы молекулы миРНК, способные подавлять экспрессию гена провоспалительного цитокина *IL-4*, участвующего в патогенезе аллергической бронхиальной астмы. Также был сконструирован и синтезирован катионный дендримерный пептид, который способен выступать в качестве носителя для молекул миРНК. В ряде экспериментов был подобран оптимальный состав иммунобиологического комплекса миРНК/пептид, для которого доказана специфическая биологическая активность на модели бронхиальной астмы у мышей. Продемонстрировано, что семикратное ингаляционное введение созданного комплекса приводит к снижению степени проявления основных признаков заболевания: восстанавливается функция дыхания, происходит снижение количества провоспалительных клеток (эозинофилов и нейтрофилов) в бронхоальвеолярном лаваже и ткани легких.

Для изучения фармакокинетики созданного комплексного препарата в работе Шиловского И.П. был применен новый подход, заключающийся в использовании химически-конъюгированных флуоресцентных меток, с последующей их количественной идентификацией в био-образцах методом ВЭЖХ с флуоресцентной детекцией. В фармакокинетических исследованиях *in vivo* продемонстрировано, что при ингаляционном пути введения изучаемый комплекс был стабилен в легких.

Результаты токсикологических исследований, проведенных Шиловским И.П., позволили отнести изучаемое соединение к классу малотоксичных, а также установили отсутствие у него повреждающего действия на жизненно важные системы органов а также на компоненты врожденного и приобретенного иммунитета. Кроме того, было показано