

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Черникова Ивана Вячеславовича
«Влияние структуры липофильных конъюгатов малых интерферирующих РНК на их накопление в клетках и биологическую активность *in vitro* и *in vivo*»,
представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.01.03 – молекулярная биология

В связи с увеличением интереса к такой области медицины, как генная/антисмысловая терапия, разрабатываются новые способы доставки терапевтических нуклеиновых кислот в клетки-мишени как *in vitro*, так и *in vivo*. В настоящее время большое количество транспортных систем вирусной или невирусной природы успешно используются для транспорта нуклеиновых кислот. Однако отсутствие систематических исследований по оценке влияния структуры молекул-переносчиков на специфичность и эффективность проникновения нуклеиновых кислот к месту терапевтического воздействия замедляет скорость выхода на рынок новых лекарственных препаратов на основе нуклеиновых кислот. Данная работа является актуальным, комплексным и законченным научным исследованием, в котором в качестве объекта были выбраны липофильные производные малых интерферирующих РНК и изучено влияние структуры этих производных на эффективность проникновения в эукариотические клетки, проявляемую биологическую активность и биораспределение в организме.

В диссертации получены новые данные о влиянии структурных элементов липофильных производных малых интерферирующих РНК (длина спейсерной группы, природа и место присоединения липофильного «якоря», тип линкера) на накопление в клетках KB-8-5, K562 и РВМС здорового донора как *in vitro*, так и *ex vivo*. В рамках широкомасштабного скрининга выявлено, что наибольшую эффективность накопления имеют интерферирующие РНК со спейсерами длиной 6-10 метиленовых звеньев, содержащие остаток холестерина на 5' конце нуклеиновой кислоты. При этом введение дополнительной стимул-чувствительной группы не увеличивает биологическую активность молекулы. Диссертантом установлено, что наличие флуорофора в структуре холестеринового конъюгата РНК увеличивает его проникновение внутрь клеток и уменьшает биологическую активность. Биораспределение и биологическая активность лидерной молекулы – холестеринового производного анти-*MDR1* малой интерферирующей РНК – *in vivo* позволили выявить ряд важных структурно-функциональных зависимостей: наличие холестеринового фрагмента увеличивает время циркуляции молекулы РНК; молекула накапливается преимущественно в печени, почках, легких после внутривенного или интраперитонеального введения; происходит

эффективное подавление экспрессии гена *MDR1* в ксенографтной опухоли KB-8-5. Таким образом, в результате выполнения диссертации автором предложен прототип лекарственного препарата, имеющий важное практическое значение для терапии раковых заболеваний.

В автореферате имеется ряд ошибок и опечаток, также присутствуют ошибки в химических формулах холестерина и литохолевой кислоты. В выводах описана эффективность накопления холестеринсодержащих производных малых интерферирующих РНК в макрофагах, моноцитах и нейтрофилах, однако по тексту автореферата данные не приведены.

Подводя итог, хотелось бы отметить, что данная диссертационная работа отвечает требованиям, установленным Институтом химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН к работам на соискание степени кандидата наук. Содержание автореферата соответствует паспорту специальности 03.01.03 «молекулярная биология» (биологические науки), а также критериям, определенным пп. 2.1-2.5 Положения о присуждении ученых степеней в Институте химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН. Автореферат оформлен согласно Приложениям № 5, 6 Положения о диссертационных советах Института химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН. Черников Иван Вячеславович, без сомнения, заслуживает присуждения учёной степени кандидата биологических наук по специальности 03.01.03 «молекулярная биология» (биологические науки).

Профессор кафедры ХТБАСМиОХ
ИТХТ им. М.В. Ломоносова
РТУ МИРЭА,
доктор химических наук

М.А. Маслов

доцент кафедры ХТБАСМиОХ
ИТХТ им. М.В. Ломоносова
РТУ МИРЭА,
кандидат химических наук

Е.В. Шмендель

119571, г. Москва, пр. Вернадского, 86
тел.: +7 (916) 386-99-82, e-mail: mamaslov@mail.ru

Подпись М.А. Маслова, Е.В. Шмендель
ЗАВЕРЯЮ

Первый проректор



Н.И. Прокопов