

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Бродской Александры Валерьевны на тему:

«Разработка противовирусной композиции малых интерферирующих РНК для ингибирования репродукции вируса гриппа А», представленную на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.02.02 – Вирусология

Вирусы гриппа представляют собой постоянную проблему глобального общественного здравоохранения, вызывая ежегодные эпидемии и периодические пандемии, которые уносят миллионы жизней. Это во многом зависит от высокой скорости мутационной изменчивости вируса гриппа, что приводит к изменению структуры и биологических свойств поверхностных гликопротеидов в процессе циркуляции и, как следствие, к быстрому приобретению устойчивости к лекарственным препаратам. В связи с этим актуальность разработки новых подходов к созданию противовирусных препаратов не вызывает сомнений.

Диссертационная работа Бродской А.В. посвящена разработке комбинации малых интерферирующих РНК (миРНК) в комплексе с эффективной системой доставки для ингибирования экспрессии генов вируса гриппа А человека *in vitro*.

Научная новизна диссертационной работы состоит в том, что автором разработана не имеющая прямых аналогов противовирусная композиция для подавления экспрессии генов PA, NP и NS ВГА, представляющая собой комбинацию из трех направленных на эти гены миРНК, инкапсулированных в гибридные полиэлектролитные микрокапсулы с поверхностью, модифицированной частицами SiO₂, и показана ее противовирусная эффективность *in vitro*. Практическая значимость работы также несомненна: полученные результаты исследования будут в дальнейшем использоваться для разработки фармакологической формы препарата для профилактики и лечения гриппа на основе миРНК. Цель и задачи работы сформулированы грамотно, выводы статистически обоснованы и достоверны.

Работа Бродской А.В. выполнена на высоком современном научном и методическом уровне: помимо классических вирусологических, биохимических, молекулярно-биологических и иммунологических методов, были применены оригинальные подходы при компьютерном анализе последовательностей и подборе миРНК.

Автором подобраны уникальные миРНК, направленные на консервативные области генов PA и NP ВГА человека, и проведен первичный *in vitro* скрининг их противовирусной активности, в результате которого были выбраны наиболее перспективные для терапевтического применения миРНК. Кроме того, проведено сравнительное исследование эффективности систем внутриклеточной доставки миРНК, в ходе которого продемонстрировано, что эффективность внутриклеточной доставки ROX-миРНК в клетки

A549 с помощью SiO₂-МК значительно превосходило эффективность доставки с помощью ПЭИ, ЛФ, ЛФ-RNAi. Был продемонстрирован противовирусный эффект комбинации из трёх миРНК, инкапсулированных в SiO₂-МК, *in vitro* для разных субтипов вируса гриппа А: A/PR/8/34 (H1N1), A/California/7/09 (H1N1pdm09), A/Mallard/Pennsylvania/10218/84 (H5N2), A/Anhui/1/13 (H7N9). Кроме того, показано, что комбинированный сайленсинг трёх вирусных генов обладал существенно большей эффективностью, превосходя, в том числе, действие озельтамивира.

Результаты, полученные Бродской А.В., опубликованы в журналах, включенных ВАК в перечень рецензируемых научных изданий, а также представлены на международных научных конференциях.

Все вышеизложенное позволяет заключить, что по актуальности, объёму выполненных исследований, методическому уровню, научной новизне и практической значимости полученных результатов настоящая работа полностью соответствует требованиям п.9 «Положения о порядке присуждения учёных степеней...», утверждённого постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842 (в ред. Постановления Правительства РФ от 21.04. 2016 г. № 335), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а её автор – Бродская Александра Валерьевна, заслуживает присуждения учёной степени кандидата биологических наук по специальности 03.02.02 – Вирусология.

« 28 » _____ мая _____ 2018 г.

Врио директора ФИЦ ФТМ,
доктор биологических наук, профессор



Шестопалов Александр Михайлович

Научный сотрудник лаборатории
разработки и испытания
фармакологических средств ФИЦ ФТМ,
кандидат медицинских наук



Курская Ольга Григорьевна

Подпись О.Г. Курской и А.М. Шестопалова заверяю,
начальник отдела кадров



Минеева Оксана Михайловна

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение

«Федеральный Исследовательский Центр Фундаментальной и Трансляционной Медицины»

630117, г. Новосибирск, ул. Тимакова, 2

Тел.: 8 (383) 333-65-37.

Сайт: <http://frcftm.ru/>.

Email: director@centercem.ru