

## **ОТЗЫВ**

официального оппонента на диссертационную работу

Кнауэр Надежды Юрьевны

«Иммуномодулирующие и противоопухолевые свойства катионных дендритных молекул и их комплексов с микроРНК», представленную на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности

3.2.7. Иммунология

### **Актуальность темы**

Тема диссертации, связанная с разработкой препаратов на основе катионных дендритных молекул и их комплексов с микроРНК, и исследованием их противоопухолевой и иммуномодулирующей активности, является крайне актуальной и имеет большое научное и практическое значение.

Опухолевые заболевания по-прежнему представляют собой одну из наиболее серьезных и распространённых проблем в современной медицине, интересной представляется задача создания новых противоопухолевых препаратов, обладающих большей избирательностью и эффективностью действия. Возможность осуществления направленного воздействия на клетки иммунного микроокружения опухоли одновременно с воздействием на саму опухоль представляется очень привлекательной.

Для этих задач важным оказывается поиск молекул, которые селективно стимулировали бы необходимые метаболические пути. Одним из таких инструментов являются регуляторные РНК, такие как синтетические аналоги или антагонисты природных микроРНК. Однако, применение микроРНК в терапии требует использования носителей для эффективной доставки через цитиоплазматическую мембрану.

В последние годы особый интерес вызывает использование катионных дендримеров – синтетических полимеров с ветвящейся структурой и четко заданной химической структурой. Хотя катионные дендримеры широко применяются в области прецизионной медицины, их использование в иммунотерапии опухолей практически не изучено. Данная работа обладает высокой актуальностью и важностью, поскольку она раскрывает новые возможности применения катионных дендримеров в иммунотерапии опухолей.



## **Степень обоснованности и достоверности научных положений и выводов**

Работа Кнауэр Н.Ю. представляет собой завершенное исследование, выполненное на высоком научном и методическом уровне. Проведенные исследования полностью соответствуют поставленной цели и задачам работы и выполнены в полном объеме.

Достоверность полученных результатов подтверждается логично выстроенным алгоритмом работы, достаточной выборкой исследования, использованием современных иммунологических и молекулярно-биологических методов и адекватных методов статистической обработки.

Положения, выносимые на защиту, полностью подтверждены полученными результатами. Выводы диссертационной работы корректны, соответствуют поставленным задачам, логично вытекают из полученных результатов.

Основные результаты диссертации опубликованы в 5 печатных работах в журналах, индексирующихся в базе Scopus и Web of Science и рекомендованных ВАК РФ для публикации материалов диссертационных работ. Кроме того, результаты были представлены и обсуждены на российских и международных конференциях.

Аннотация полностью отражает содержание диссертационной работы, содержит описание актуальности, цели и задач, научной новизны и значимости работы, наиболее важные результаты и выводы.

## **Научная новизна и практическая значимость**

Научная новизна исследования заключается в описании биологических свойств катионных дендримеров и их комплексов с терапевтическими олигонуклеотидами в отношении иммунокомпетентных и опухолевых клеток.

В данном исследовании впервые был изучен эффект катионных дендримеров третьего поколения и их комплексов с иммуномодулирующими микроРНК на жизнеспособность моноклеарных клеток условно здоровых доноров. Также впервые была оценена концентрация IC<sub>50</sub> для исследуемых дендримеров, что является важным показателем для оценки их токсичности и биосовместимости.

Впервые было проведено исследование интернализации комплексов катионных дендримеров 3 поколения с микроРНК в иммунокомпетентные и опухолевые клетки и сравнение катионных дендримеров со стандартными носителями.



Кроме того, впервые был исследован эффект дендриплексов на основе катионных дендримеров и микроРНК с иммуномодулирующими свойствами на относительное количество иммунокомпетентных клеток различных субпопуляций и их пролиферативную активность. Это позволяет оценить потенциальное воздействие данных комплексов на иммунную систему и их способность модулировать иммунный ответ.

Автором была проведена оценка цитотоксической активности дендримеров и их комплексов с микроРНК, обладающими противоопухолевыми свойствами, на опухолевые клетки различного происхождения, что позволяет оценить потенциальную эффективность данных комплексов в борьбе с опухолевыми клетками и определить их цитотоксический потенциал.

Таким образом, данное исследование представляет собой первое доклиническое исследование биологических свойств катионных дендримеров и их комплексов с иммуномодулирующими и противоопухолевыми микроРНК. Полученные результаты имеют важное значение как с научной, так и с практической точек зрения. Они могут быть использованы для дальнейшего развития терапевтических конструкций для лекарственной доставки в иммунотерапии и онкологии, что является важным шагом в разработке новых методов лечения опухолевых заболеваний и улучшении результатов терапии.

### **Общая оценка диссертации**

Диссертация написана в традиционном стиле и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, результатов собственных исследований, обсуждения полученных результатов, заключения и выводов. Материал изложен на 127 страницах машинописного текста, включающего 39 рисунков и 15 таблиц. Прилагаемая библиография содержит ссылки на 322 российских и зарубежных литературных источника.

Во введении диссертации автор обосновывает выбор данной темы, делая акцент на значимых достижениях, связанных с использованием дендримеров в качестве средств доставки микроРНК, а также на нерешенных проблемах в данной области. Автор также формулирует цель и задачи исследования.

В литературном обзоре диссертации автор анализирует роль микроРНК в регуляции иммунного ответа и уклонении опухолей от иммунного ответа. Также рассматривается применение синтетических микроРНК в противоопухолевой терапии и иммунотерапии. В работе приводится краткая классификация методов доставки терапевтических олигонуклеотидов внутрь клеток, а также обсуждается использование дендримеров в качестве



компонентов терапевтических конструкций и их применение для доставки олигонуклеотидов.

В главе «Материалы и методы» автор описывает объекты исследования, приводит общую схему эксперимента и подробно описывает методические подходы, необходимые для осуществления поставленных задач. В данном исследовании используется широкий спектр современных иммунологических и молекулярно-биологических методов. Автор использует проточную цитофлюорометрию в качестве основного метода исследования ответа опухолевых и иммунокомпетентных клеток на терапевтические конструкции дендример: микроРНК. Автор проводит тщательную статистическую обработку данных.

В главе «Материалы и методы» автор представляет описание объектов исследования, представляет общую схему эксперимента и детально описывает методические подходы, необходимые для достижения поставленных целей. В данном исследовании используется ряд современных методов в области иммунологии и молекулярной биологии, основным методом автор выбрал многоцветную проточную цитофлуориметрию. Автор также проводит тщательную статистическую обработку полученных данных.

Глава «Результаты собственных исследований» разделена на две части, в которых автор анализирует влияние катионных дендримеров и их комплексов с микроРНК на моноклеарные клетки условно здоровых доноров и на опухолевые клетки. Опухолевые клетки включают клетки линии Jurkat (острая Т-лимфобластная лейкемия человека) и линии опухолевых стволовых клеток глиобластомы человека BTSC233, JHH520, NCH644 и GBM1. Кроме того, в качестве контроля используются индуцированные плюрипотентные стволовые клетки человека iPSCs. В работе также оценивается эффективность интернализации комплексов дендример: микроРНК в целевые клетки и их влияние на эти клетки.

В разделе «Обсуждение» автор подвергает полученные результаты полноценному обсуждению с анализом итогов научной работы в соответствии с современными мировыми данными. Итоги работы подведены в Заключение.

Положения, выносимые на защиту, полностью соответствуют полученным результатам, выводы свидетельствуют о достижении поставленной соискателем цели.

В целом, диссертационная работа Кнауэр Н.Ю. производит хорошее впечатление, полученные результаты актуальны и могут являться стимулом для продолжения исследований в данном направлении. Принципиальные замечания и вопросы отсутствуют.



## Заключение

Диссертационная работа Кнауэр Надежды Юрьевны «Иммуномодулирующие и противоопухолевые свойства катионных дендритных молекул и их комплексов с микроРНК» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.2.7. Иммунология является самостоятельной завершённой научно-квалификационной работой, выполненной на высоком уровне и представляющей интерес для решения задач современной иммунотерапии опухолевых заболеваний.

Диссертация Кнауэр Н.Ю. полностью соответствует требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней» (постановление Правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013 года в редакции постановления Правительства РФ от октября 2018 г №1168), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 3.2.7. Иммунология.

Официальный оппонент:

д.м.н., профессор  
профессор кафедры организации и управления  
в сфере обращения лекарственных средств  
Института профессионального образования  
Федерального государственного автономного  
образовательного учреждения  
высшего образования Первый Московский  
государственный медицинский университет  
имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет)  
Министерства здравоохранения РФ

И.Г. Козлов

119991 г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2  
ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова  
Минздрава России (Сеченовский Университет)  
Тел.: +7(499) 248-05-53; E-mail: [rektorat@sechenov.ru](mailto:rektorat@sechenov.ru)

