

ОТЗЫВ

на автореферат диссертационной работы Шершаковой Надежды Николаевны «Фуллерен C60: механизм биологической активности и разработка подходов к терапии заболеваний, связанных с окислительным стрессом» на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности «3.2.7. Иммунология»

Уникальные биологические свойства фуллерена C60 делают его интересным и перспективным компонентом для создания новых лекарственных средств. В описанных работах по изучению активности фуллерена C60 и его производных представлены многообещающие результаты. Однако, применение соединений на основе фуллерена C60 в клинической практике невозможно без установления механизма биологической активности, а также доказательства безопасности.

Диссертационная работа является актуальным исследованием по изучению токсичности, фармакокинетики, биологической активности и определению возможных клеточных мишенией фуллерена C60.

Для проведения исследований был получен водный раствор немодифицированного фуллерена C60 (ВРФ) по уникальной технологии без использования токсичных органических веществ, ультразвука и нагревания. Доказано, что ВРФ можно отнести к классу малотоксичных соединений ввиду отсутствия острой и хронической токсичности независимо от способа введения. Изучение фармакокинетики фуллерена C60 при интрагастральном и внутривенном введении показало, что фуллерен обнаруживался в селезенке, печени, почках и легких. Важным результатом анализа являлось то, что фуллерен C60 способен проникать через гематоэнцефалический барьер в мозг. Накожное же введение ВРФ не приводит к распределению фуллерена C60 по внутренним органам, он обнаруживается только в коже. Было показано, что фуллерен C60 может активно выводиться из организма через почки и через желчные протоки. Наличие фуллерена C60 в моче и кале фиксировалось в течение 72 часов.

На моделях экспериментальной пищевой аллергии, атопического дерматита и анафилактического шока был показан противоаллергический эффект ВРФ. На моделях раневого и ожогового воспалений

продемонстрировано, что ВРФ обладает регенеративной активностью. Выявлено наличие у ВРФ наличие противовирусной активности, которая изучалась на модели герпес-вирусной инфекции *in vitro* и *in vivo*. На модели алопеции *in vivo* показано, что ВРФ обладает способностью стимулировать рост волос.

Методом молекулярного докинга и в экспериментах *in vitro* была выявлена способность ВРФ связываться с арил-углеводородным рецептором и влиять на экспрессию гена *AHR*, а также генов *CYP1A1*, *CYP1B1* и *NRF2*. Кроме того, было установлено, что ВРФ способен взаимодействовать с макрофагами и влиять на их хемотаксис и выработку провоспалительных цитокинов.

Данные диссертационной работы обладают несомненной новизной. Впервые проведено исследование токсических эффектов ВРФ. Впервые изучены фармакокинетические характеристики и биораспределение немодифицированного фуллерена С60 по внутренним органам. Впервые проведено исследование биологической активности ВРФ. Впервые обосновано предположение о способности фуллерена С60 взаимодействовать с арил-углеводородным рецептором, а также о том, что клеточной мишенью для фуллерена С60 в организме могут являться макрофаги.

Научно-практической значимостью работы являются показанные безопасность и выведение фуллерена С60 из организма при различных способах введения, что обуславливает возможность проведения доклинических испытаний препаратов на основе ВРФ. Значение полученных автором результатов для практики определяется возможностью использовать водный раствор фуллерена для разработки новых эффективных и безопасных препаратов для терапии заболеваний, связанных с окислительным стрессом, что является актуальной задачей для современной медицины. Противовоспалительная и ранозаживляющая активность ВРФ делают его перспективным средством для лечения раневых и ожоговых поражений. Выявленная активность ВРФ в отношении герпес-вирусной инфекции, предполагает возможность рассматривать данное соединение в качестве кандидатного препарата для противовирусной терапии. Установленный

эффект стимуляции роста волос создает предпосылки к использованию ВРФ при разработке новых средств для борьбы с алопецией.

Работа выполнена на высоком методическом уровне, цель работы и задачи для ее достижения сформулированы корректно, выводы обоснованы полученными результатами.

Автореферат диссертации оформлен в соответствии с установленными требованиями, содержит все необходимые разделы, хорошо иллюстрирован и дает полное представление о диссертационной работе.

Принципиальных замечаний по автореферату нет.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Судя по автореферату, диссертационная работа Н.Н. Шершаковой «Фуллерен С60: механизм биологической активности и разработка подходов к терапии заболеваний, связанных с окислительным стрессом» на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности «3.2.7. Иммунология» является научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований сформулированы теоретические положения, совокупность которых можно квалифицировать как крупное научное достижение в области иммунологии: продемонстрировано отсутствие токсических эффектов ВРФ; показано, что фуллерен С60 способен выводиться из организма через почки и ЖКТ; доказано, что немодифицированный фуллерен С60, полученный по уникальной биосовместимой технологии, обладает противовоспалительной, регенеративной, противовирусной и фолликулостимулирующей активностями; выявлено, что молекула фуллерена С60 способна взаимодействовать с арил-углеводородным рецептором; показано, что потенциальной клеточной мишенью фуллерена С60 в организме являются макрофаги; показано, что ВРФ является перспективной основой для разработки лекарственных средств для терапии воспалительных заболеваний.

Таким образом, диссертация полностью соответствует требованиям, предъявляемым к докторским диссертациям (п. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением

Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842 в ред. от 26 октября 2023 г.), а ее автор заслуживает присуждения искомой ученой степени доктора биологических наук по специальности «3.2.7 — Иммунология».

Заведующий лабораторией вакцинопрофилактики и иммунотерапии аллергических заболеваний ФГБНУ «НИИВС им. И.И. Мечникова», д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН

М.П. Костинов

Я, Костинов Михаил Петрович, даю согласие на обработку моих персональных данных в отзыве и размещение их в сети Интернет.

Подпись д.м.н., профессора Костинова М.П. заверяю.

Заместитель директора ФГБУ «НИИВС им. И.И. Мечникова»

К.М.Н.

О.В. Артемьева



05 марта 2024 г.

Адрес: Россия 105064, Москва, Малый Казенный переулок, д.5а

Тел.+7 (495) 917-49-00

Электронная почта: mech.inst@mail.ru

Сайт: www.instmech.ru