

Отзыв на автореферат
диссертации 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»

Фуллерен C₆₀, аллотропная форма углерода, сферическая молекула с шестьюдесятью атомами углерода и размером 0,7 нм. Малый размер молекулы, а также уникальные физико-химические и биологические свойства фуллерена открывают большие возможности его применения в области биологии и медицины. В литературе описаны данные, свидетельствующие о наличии у фуллерена C₆₀ и его производных противоопухолевой, антивирусной, антимикробной, нейропротективной, фотодинамической, мембранотропной активностей.

Фуллерен C₆₀ потенциально может стать основой для разработки противоаллергических препаратов и перспективен для терапии воспалений, поскольку молекула фуллерена C₆₀ обладает антиоксидантной активностью, вступая в реакцию с активными формами кислорода и инактивируя их, а синглетный кислород служит первичным маркером воспалительного процесса и развития окислительного стресса, которым сопровождаются воспалительные заболевания.

В работе представлен целый ряд исследований водного раствора фуллерена C₆₀ (ВРФ) с целью показать его противоаллергическую активность. На экспериментальных моделях атопического дерматита и пищевой аллергии установлено, что применение ВРФ приводит к подавлению уровня продукции специфических IgE, цитокинов, характерных для 2 типа иммунного ответа, и признаков аллергического воспаления. Накожное нанесение ВРФ при моделировании экспериментального атопического дерматита приводило к увеличению уровня экспрессии гена белка филаггрина, который является компонентом рогового слоя кожи и выполняет барьерную функцию. При моделировании состояния анафилактического шока было показано, что процент гибели животных, получавших ВРФ, был в два раза ниже по сравнению с группой, не получавшей терапию, где смертность составляла 100%.

Автором была изучена способность ВРФ влиять на процесс заживления кожного покрова. При проведении терапии раневых и ожоговых воспалений у животных, получавших ВРФ, наблюдалось увеличение скорости заживления пораженной поверхности кожи, а также заметное увеличение уровня экспрессии генов факторов VEGF-A и HMGB1, которые участвуют в процессе ангиогенеза и регенерации кожи. Нанесение ВРФ на раневую поверхность кожи приводило также к снижению уровня экспрессии генов провоспалительных цитокинов TNF α , IL-6, IL-1 α и IL-1 β , что указывает на способность ВРФ подавлять процесс воспаления.

В работе продемонстрировано наличие у ВРФ способности стимулировать рост волос и появление новых волосяных фолликулов. Было показано увеличение уровня экспрессии гена белка WNT10B, который является

ключевым фактором активации стволовых клеток волосяных фолликулов и запускает Wnt-сигнальный путь.

На модели герпес-вирусной инфекции *in vivo* и *in vitro* было выявлено, что ВРФ обладает значительной противовирусной активностью в отношении ВПГ1.

Важной частью исследования являлось изучение механизма противовоспалительной и ранозаживляющей активности ВРФ. На линии клеток меланомы mel Is в присутствии ВРФ было показано снижение уровня экспрессии гена арил-углеводородного рецептора и увеличение уровня экспрессии гена фактора NRF2, который ассоциирован с указанным рецептором. Кроме того, было выявлено, что в присутствии ВРФ наблюдалось подавление уровня экспрессии макрофагами генов провоспалительных факторов, а также увеличение уровня выработки моноцитарно-макрофагального фактора хемотаксиса CCL2. Полученные данные указывают на способность фуллерена С60 взаимодействовать с арил-углеводородным рецептором и макрофагами, а также обуславливают противовоспалительный и ранозаживляющий эффекты ВРФ.

В экспериментах при однократном и многократном введении ВРФ мышам установлено отсутствие у него токсических эффектов независимо от пути введения. Данные гистологического анализа тканей и внутренних органов, полученных от животных, получавших ВРФ, свидетельствуют об отсутствие патологических изменений.

Полученные диссертантом данные о фармакокинетике фуллерена С60 свидетельствуют об относительно высоком его распределении по органам и тканям при интрагастральном и внутривенном введении, а также способности проникать в мозг. Накожное нанесение ВРФ не приводит к активному всасыванию ВРФ и говорит о возможности получения системного эффекта ВРФ при данном способе введения. Автором показано, что фуллерен С60 способен выводиться из организма через почки и через желчные протоки.

Научная новизна, практическая и теоретическая значимость исследования не вызывает сомнений. Полученные диссертантом данные по биологическим эффектам водного раствора фуллерена и результаты изучения молекулярных механизмов действия фуллерена являются фундаментом для дальнейших научных исследований.

Работа имеет большое практическое значение и хорошие перспективы в прикладном аспекте, в том числе для разработки новых противоаллергических и противовоспалительных средств. Применение ВРФ для терапии патологий, связанных с окислительным стрессом, сопровождающимся генерацией активных форм кислорода и свободных радикалов, является инновационным подходом к профилактике и лечению воспалительных заболеваний.

Материалы работы в автореферате изложены грамотно и логично, сопровождаются анализом данных современной литературы. Диссидентом представлен обширный материал экспериментальных исследований, выполненных на высоком методическом уровне. Выводы, изложенные в автореферате, отражают результаты исследования. Автореферат дает полное представление диссертационной работе.

По материалам диссертации опубликовано 45 статей, в том числе 24 – в рецензируемых периодических научных изданиях, рекомендованных для публикаций материалов докторских и кандидатских диссертаций, а также 5 патентов.

Принципиальных замечаний по автореферату нет.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Судя по автореферату, диссертация 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: доказано, что ВРФ не обладает токсичностью; показано наличие у ВРФ противовоспалительной, ранозаживляющей, противоаллергической и противовирусной активности; продемонстрирована способность фуллерена С60 взаимодействовать с макрофагами; доказано, что фуллерен С60 полностью выводится из организма через почки и ЖКТ в течение 72 часов; показано, что водный раствор немодифицированного фуллерена С60 может служить основой противовирусных и противовоспалительных препаратов.

Диссертация полностью соответствует требованиям, предъявляемым к докторским диссертациям (п. 9-14 «Положения о порядке присуждения 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».

Отзыв на автореферат составил
Заведующий отделом иммунологии
Федерального государственного бюджетного
научного учреждения
"Институт экспериментальной медицины"
доктор биол. наук профессор

Полевщикова
Александра Витальевича

04.03.2024

Россия, 197022, Санкт-Петербург
ул. академика Павлова, 12
e-mail: polevshikov.av@iemspb.ru
тел. +7(921)9527438

*Подпись Полевщикова
Удостоверено
Магильтсеем УРГМУ
ФГБНУ „ИЭМ“*



Членчуренко И.Н.