

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Галкиной Анастасии Андреевны «Изучение противовоспалительно и антибактериальной активности соединения на основе фуллерена C₆₀ и катионных пептидов», представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 3.2.7. Иммунология

Проблема разработки новых противобактериальных препаратов в настоящее время стоит довольно остро. Появление на фармацевтическом рынке новых антибиотиков не успевает за формированием антибиотикорезистентности, а некоторые особенно успешные патогены формируют множественную антибиотикорезистентность. В настоящее время ведутся активные работы по поиску принципиально новых препаратов, действующих иначе, чем известные группы антибиотиков. Одним из таких направлений являются работы с бактериофагами. Другим перспективным направлением являются разработки препаратов на основе антимикробных пептидов. Эти препараты имеют совсем другой механизм действия, чем известные антибиотики, что делает их перспективными в отношении борьбы с антибиотикорезистентностью, однако и на этом пути есть некоторые проблемы и сложности, касающиеся их стабильности и целенаправленной доставки. Фуллерен C₆₀ является интересным препаратом, как с точки зрения доставки различных компонентов с ним связанных, так и его собственных противовоспалительных свойств. Известно, что фуллерен C₆₀ способен подавлять различные типы воспаления, способствовать заживлению ран, однако тонкие механизмы его биологического действия все еще недостаточно изучены. В связи с вышесказанным, исследование, направленное на разработку комбинированных соединений фуллерена C₆₀ с оригинальными катионными пептидами и изучение антибактериальных, противовоспалительных и ранозаживляющих свойств этих препаратов как *in vitro*, так и *in vivo*, является весьма актуальным и своевременным. Тема диссертации соответствует специальности 3.2.7. Иммунология.

Заявленная цель исследования (изучить противовоспалительную, ранозаживляющую и антибактериальную активность комбинированных соединений на основе фуллерена C60 и оригинальных катионных пептидов) в полной мере достигнута за счет вытекающих из цели задач. В ходе исследования проведен подробный анализ бактерицидной активности наиболее эффективных катионных пептидов на различных микроорганизмах, в том числе обладающих множественной антибиотикорезистентностью. На основе отобранных катионных пептидов разработаны комбинированные соединения с фуллереном C60, охарактеризованные в отношении бактерицидной, противовоспалительной и ранозаживляющей активности на различных моделях *in vitro* и *in vivo*. Наилучшие результаты показали препараты с пептидами K14, K17 и K18. На модели эндотоксического шока эти препараты продемонстрировали 75, 100 и 100% выживаемости животных при 100% гибели в контрольной группе. Исследованные комбинированные препараты балансировали экспрессию генов про- и противовоспалительных цитокинов в модели острого воспаления. Мазь, содержащая комплексные препараты фуллерена C60 и пептидов K14 и K18 обладали выраженной бактерицидной и ранозаживляющей активностью как на уровне визуальной оценки, так и по балансировке экспрессии генов про- и противовоспалительных цитокинов (*Tnfa*, *Il6*, *Il1a* и *Il1b*, *Il10* и *Tgfb1*) и факторов ангиогенеза (*Vegfa*, *Fgfb* и *Egf*).

Новизна работы состоит в получении и характеристике катионных пептидов, обладающих выраженной антибактериальной активностью в отношении грам-положительных и грам-отрицательных бактерий, создании комбинированных препаратов на основе фуллерена C60 и этих пептидов и характеристике этих комбинированных препаратов в отношении их противовоспалительных и ранозаживляющих свойств.

Теоретическая ценность заключается в расширении знаний о механизмах биологического действия водного раствора фуллерена C60 и комбинированных препаратов на его основе, проявляющегося балансировкой

экспрессии генов про- и противовоспалительных цитокинов (*Il1a, Il1b, Tnfa, Il6, Il10, Tgfb1*) на модели эндотоксического шока и влиянии на экспрессию генов кислородного баланса и ангиогенеза (*Hif1a, Flg, Adora2a, Vegfa, Fgf2, Egf*).

Практическая значимость диссертации заключается в разработке препаратов нового типа на основе комбинированных соединений фуллерена C60 и антибактериальных пептидов. Разработанные протоколы производства таких препаратов могут быть основой для новых высокоэффективных лекарственных препаратов, обладающих противобактериальной активностью даже у антибиотикорезистентных микроорганизмов.

Работа выполнена на высоком методическом уровне, выводы обоснованы результатами экспериментов. Достоверность результатов исследования определяется достаточным числом наблюдений, и использованием адекватных методов статистической обработки данных. Материалы диссертации изложены в 13 публикациях, в том числе в 5 статьях, опубликованных в журналах, включенных в перечень рецензируемых изданий, рекомендованных ВАК РФ, получены 3 патента РФ. Результаты доложены на 5 всероссийских и международных конференциях.

Автореферат диссертации оформлен в соответствии с установленными требованиями, содержит необходимые разделы, хорошо иллюстрирован. Принципиальных замечаний по автореферату нет.

Заключение

Судя по автореферату, диссертационная работа Галкиной Анастасии Андреевны «Изучение противовоспалительно и антибактериальной активности соединения на основе фуллерена C60 и катионных пептидов», представленная на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 3.2.7. Иммунология, является самостоятельной, научно-квалификационной работой, в которой содержится решение научной задачи, важной для иммунологии: изучена противовоспалительная, ранозаживляющая

и антибактериальная активность комбинированных соединений на основе фуллерена C60 и оригинальных катионных пептидов.

Диссертационная работа «Изучение противовоспалительно и антибактериальной активности соединения на основе фуллерена C60 и катионных пептидов» полностью соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук (п.9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. №842 с изменениями в редакции постановлений Правительства Российской Федерации № 723 от 30.07.2014 г., №335 от 21.04.2016 г., № 748 от 02.08.2016 г., №650 от 29.05.2017 г., № 1024 от 28.08.2017 г., № 1168 от 01.10.2018 г., № 751 от 26.05.2020 г., №426 от 20.03.2021 г., №1539 от 11.09.2021 г., №1690 от 26.09.2022 г., №101 от 26.01.2023 г., №415 от 18.03.2023 г., №1786 от 26.10.2023 г., №101 от 26.01.2023 г., № 62 от 25.01.2024, №1382 от 16.10.2024), а ее автор Галкина Анастасия Андреевна заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 3.2.7. Иммунология.

Руководитель лаборатории цитокинов,
главный научный сотрудник Федерального
бюджетного учреждения науки
«Московский научно-исследовательский
институт эпидемиологии и микробиологии
им. Г.Н. Габричевского» Федеральной
службы по надзору в сфере защиты прав
потребителей и благополучия человека,
доктор медицинских наук, доцент
«30» сентября 2025г.

Топтыгина Анна Павловна

На обработку указанных персональных данных и включение их в аттестационное дело диссертанта согласна.

Топтыгина А.П.

Подпись А.П. Топтыгиной заверяю
Ученый секретарь
ФБУН МНИИЭМ им. Г.Н.Габричевского
Роспотребнадзора, к.б.н.



Гудова Наталия Владимировна

Контактная информация:

Топтыгина Анна Павловна, доктор медицинских наук (14.03.09 – Клиническая иммунология, аллергология), доцент, главный научный сотрудник, руководитель лаборатории цитокинов Федерального бюджетного учреждения науки «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г. Н. Габричевского» Федеральной службы по надзору и сфере защиты прав потребителей и благополучия человека (ФБУН МНИИЭМ им. Г. Н. Габричевского Роспотребнадзора), 125212, г. Москва, ул. Адмирала Макарова, д. 10. Тел.: +7 (495) 452-18-01, e-mail: info@gabrich.ru, сайт: www.gabrich.ru, факс: +7 (495) 452-18-30