

## ВІДГУК

офіційного опонента на дисертацію **Кузнецової Галини Миколаївни** «Вплив неспецифічних інгібіторів рецепторів ростових факторів на вісь запалення-фіброз-канцерогенез (на прикладі органів травлення)», представленої на здобуття наукового ступеня доктора біологічних наук за спеціальністю 03.00.11 – цитологія, клітинна біологія, гістологія.

Сьогодні, на жаль, ми спостерігаємо спалах захворювань, що пов'язані з віком, нездоровим способом життя, несприятливими умовами довкілля, неідеальною спадковістю. До таких належать, у першу чергу, онкологічні захворювання, хвороби печінки, захворювання аутоімунної природи. На щастя, сучасна медицина не стоїть на місці, і з кожним роком багаж наших знань і практичних умінь зростає. І хоча названі захворювання все ще вважаються невиліковними, нові наукові досягнення дозволяють успішно боротися за продовження життя пацієнтів і покращення його рівня.

Проривом в онкології є засоби таргетної дії, селективні щодо пухлинних клітин внаслідок їх спрямування на конкретну молекулярну мішень, притаманну раковим клітинам. Додавання цих засобів до усталених хіміотерапевтичних схем збільшило безрецидивне та загальне виживання пацієнтів та безумовно поліпшило їх рівень життя. Більш того, до розробки і схвалення таргетного препарату сорафенібу у 2008 році ефективних медикаментозних засобів для лікування раку печінки не існувало взагалі.

Однак, не зважаючи на успіхи таргетної терапії при лікуванні онкологічних захворювань, їх застосування для корекції інших патологій на сьогодні залишається обмеженим. Причиною цього, імовірно, є не стільки недостатнє розуміння базових механізмів, що запускають той чи інший патологічний процес, скільки недооцінка саме фундаментальності зазначених механізмів і їх об'єднуючої ролі в аспекті злоякісного захворювання – передраковий стан. До таких механізмів належить, зокрема, сигналінг ростових факторів, що запускає численні процеси, пов'язані з проліферацією

і виживанням клітин, а, отже, регенерацією за хронічного запалення, надмірним розростанням сполучної тканини за фіброзу, ангіогенезом та неконтрольованим поділом клітин за злоякісного переродження. Тому розробка фундаментальної концепції, що об'єднувала б зазначені стани за принципом спільних механізмів розвитку, а, отже, спільних мішеней для терапевтичного впливу, є на часі як ніколи. У зв'язку з цим, дисертаційна робота Кузнєцової Г.М., присвячена обґрунтуванню можливості і доцільності впливу неспецифічних інгібіторів рецепторів ростових факторів (на прикладі окремих сполук) на процеси запалення, фіброзу і канцерогенезу товстої кишки та печінки як послідовні ланки одного патологічного процесу, є актуальною і практично значимою.

Дисертацію побудовано за класичним зразком. Вона складається із переліку умовних скорочень, вступу, 9 розділів, узагальнення, висновків та списку посилань. Роботу викладено на 324 сторінках машинописного тексту, вона містить 59 рисунків і 33 таблиці. Список посилань налічує 345 джерел.

Розділ «Огляд літератури» присвячений аналізу сучасного стану проблеми взаємозв'язку таких патологічних станів, як хронічне запалення, фіброз та рак на прикладі хронічних запальних захворювань кишечника та печінки, що є передумовою розвитку їх фіброзного, а далі й злоякісного переродження. У розділі висвітлено основні патогенетичні механізми цих захворювань, при цьому основна увага приділена спільним їх ланкам, а також окреслено основні терапевтичні підходи. Увага також приділена перспективним шляхам розробки ефективних лікарських засобів та науковим прогалинам, що є перешкодою на цьому шляху та потребують «заповнення».

У розділі «Матеріали та методи досліджень» коротко, чітко та ясно описано методичні підходи, застосовані в роботі, а саме: охарактеризовано сполуки похідні піролу та водорозчинні C<sub>60</sub> фулерени, обрані в якості неспецифічних інгібіторів рецепторів ростових факторів, описано моделі патологій та схеми дослідів, наведено методи оцінки ефективності досліджених сполук у системах *in vivo*; методи оцінки їх біологічної

активності та можливих механізмів дії у системах *in vitro*; методи статистичного аналізу.

У розділі «Місцеві та системні ефекти похідних піролу та C60 фулеренів за гострого запалення кишечника та печінки» представлено результати впливу похідних піролу та C60 фулеренів на організм тварин з індукованим гострим запаленням товстої кишки чи печінки, на підставі яких зроблено заключення про потенційну протизапальну активність сполук, що виражається у зменшенні місцевих та системних ознак урження зазначених органів.

Розділ «Місцеві та системні ефекти похідних піролу та C60 за хронізації запального процесу» присвячений подальшому розкриттю протизапального потенціалу похідних піролу та C60 фулеренів, а саме їх ефектам за хронічного запалення цих же органів. Результати, представлені в даному розділі, підтверджують гіпотезу автора про переважну реалізацію біологічної активності сполук через вплив саме на регенераторні, тобто проліферативні процеси, що реалізуються в першу чергу завдяки сигналінгу ростових факторів і їх рецепторів.

У розділі «Вплив сполук на початкові стадії фіброзного переродження» наведено дані щодо ефективності досліджених сполук за початкових стадій фіброзного переродження жовчних проток. Показано здатність похідних піролу та C60 фулеренів пригнічувати фіброзне переродження тканини печінки за цих умов та частково нівелювати його системні наслідки, що є ознакою протифіброзного потенціалу сполук.

У розділі «Вплив C60FAS на розвиток фіброзу та цирозу печінки різної етіології» проаналізовано морфо-функціональний стан печінки щурів за дії C60 фулеренів на тлі її фіброзу та цирозу розного походження, на підставі чого зроблено заключення про здатність C60 виявляти протифіброзну активність та пригнічувати прогресування фіброзу до цирозу.

Розділ «Ефекти похідних піролу та C60FAS за злякисного переродження органів травлення» присвячений місцевим та системним

наслідкам впливу похідних піролу та C60 фулеренів за їх дії на тлі сформованого раку товстої кишки, а також ефектам C60 фулеренів за їх дії на тлі розвиненого цирозу печінки, що передує її злоякісному переродженню. За результатами аналізу отриманих даних автором встановлено: здатність досліджених сполук пригнічувати злоякісне переродження тканин товстої кишки, що виражається у зменшенні кількості колоректальних пухлин та площі ураження кишки, частковому відновленні змінених показників стану основних органів та систем; здатність C60 фулеренів пригнічувати злоякісне переродження тканин печінки, що виражається у зменшенні ступеня її ураження, частковому відновленні функціонального стану, збільшенні медіани виживання тванин-пухлиноносіїв.

Розділ «Механізми реалізації біологічної активності похідних піролу та C60FAS» присвячений розкриттю можливих механізмів реалізації біологічної дії похідних піролу та C60 фулеренів, які, за даними автора, не обмежуються власне блокуванням рецепторів ростових факторів, а включають антипроліферативну, проапоптичну дію, здатність похідного піролу виявляти антиоксидантну активність (що не є очевидним для цього класу сполук), та здатність C60 впливати на експресію низки білків, залучених у проліферацію і апоптоз (що свідчить про широкий спектр біологічних мішеней цієї наноструктури та її великий терапевтичний потенціал).

У розділі «Аналіз та обговорення: роль інгібування рецепторів ростових факторів у прогресії запалення – фіброз – канцерогенез на прикладі патологій органів травлення», спираючись на дані літератури та результати власних досліджень, обґрунтовано доцільність інгібування рецепторів ростових факторів як можливий терапевтичний підхід до пригнічення запалення, фіброзу та канцерогенезу товстої кишки та печінки.

У розділі «Узагальнення результатів досліджень» стисло і чітко підсумовано результати експериментальної роботи, які підтверджують обґрунтованість робочої гіпотези автора.

В цілому, експериментальний матеріал викладено доступною мовою, він чітко і логічно структурований, основні результати достатньо підтверджено власними експериментальними даними, представленими, зокрема, у вигляді таблиць, якісними ілюстраціями, зокрема, фотографіями та графіками. У процесі викладу автор критично аналізує власні результати, робить у процесі опису заключення та підсумки.

Обговорення та узагальнення проведено на високому професійному рівні, з залученням літературних даних по всьому тексту дисертації, що свідчить про те, що автор своїм дослідженням зробив істотний внесок у подальший розвиток новітніх напрямків досліджень у галузі біомедицини.

Висновки роботи нові, обґрунтовані, логічно виплавають із експериментальних даних, викладені досить чітко і ясно.

Зауважень до наукової частини рецензованої дисертаційної роботи, які б негативно впливали на її оцінку, не маю. Проте, при прочитанні роботи виникають деякі питання, а саме:

1. У роботі застосовується термін «водний розчин C60 фулеренів». Це дійсно водний розчин, адже фулерени водонерозчинні?
2. Ефект композиційної сполуки (C60-MI-3OH) «є дозозалежним» за перорального введення і «зворотнім» за інтраперитонеального. Як розуміти «ефект є зворотнім»?
3. Щось не гаразд з статистикою. Так, у таблицях 3.3, 3.4, 3.5 і далі, наприклад, білірубін прямий у контролі різниться у 2-5 разів. Не зрозуміло, чому вибірково вивчається  $\alpha$ -амілаза...
4. Чи коректно порівнювати ефекти сполук на гострого коліту, що розвивається протягом 3 діб, з хронічним колітом, що розвивається протягом 14діб?

Висловлені критичні зауваження не знижують загалом позитивного враження від дисертації.

Оцінюючи дисертаційну роботу в цілому, слід визнати її як завершене самостійне дослідження, що є актуальним, виконане на сучасному науковому

рівні, характеризується новизною одержаних експериментальних даних і достовірністю висновків. Варто особливо підкреслити, що одержані результати мають важливе значення як для фундаментальних, так і прикладних напрямків сучасної біології та медицини, зокрема тих, що стосуються розшифрування механізмів розвитку різних патологій та розробки методів їх корекції. А саме, отримані результати є суттєвим внеском у розуміння запалення, фіброзу і канцерогенезу як взаємопов'язаних патологічних станів, що мають розглядатися як єдиний патологічний процес, принаймні для товстої кишки та печінки, і саме в такому аспекті виступати мішенню відповідної терапії.

Практичне значення отриманих результатів полягає в обґрунтуванні автором можливості створення на основі C<sub>60</sub> фулеренів та похідного піролу МІ-1 засобів таргетної дії, що матимуть не лише протипухлинну, а й протизапальну та протифіброзну активності, тобто комплексної дії. Розробка таких засобів буде не тільки внеском у скарбничку протипухлинних препаратів, а й дасть змогу поліпшити профілактику раку шляхом корекції станів, що йому передують.

Положення, висновки та рекомендації, викладені автором у дисертації, є обґрунтованими, про що свідчить значна кількість зібраного експериментального матеріалу, застосування сучасних та різноманітних методів дослідження, адекватна статистична обробка даних, глибокий аналіз отриманих даних із врахуванням передових досягнень наукової спільноти.

Основні результати дисертації оприлюднено у наукових рейтингових виданнях, а саме, у 29 статтях (з яких 15 – у виданнях, включених до міжнародних наукометричних баз Scopus та Web of Science), 1 розділі монографії, 5 патентах на винаходи та корисну модель, а також обговорено на численних міжнародних форумах, про що свідчать 32 тези доповідей. Автореферат достатньо повно та адекватно висвітлює зміст дисертації.

Таким чином, дисертація «Вплив неспецифічних інгібіторів рецепторів ростових факторів на вісь запалення-фіброз-канцерогенез (на прикладі

органів травлення)», представлена на здобуття наукового ступеня доктора біологічних наук, є завершеною науковою роботою, яка повністю відповідає вимогам п. 11 «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 24.07.2013 р. № 567, а її автор Кузнєцова Галина Миколаївна заслуговує на присудження наукового ступеня доктора біологічних наук за спеціальністю 03.00.11 – цитологія, клітинна біологія, гістологія.

Офіційний опонент,  
провідний науковий співробітник  
лабораторії проблем метастатичного  
мікрооточення Інституту  
експериментальної патології,  
онкології і радіобіології ім. Р.Є.  
Кавецького НАН України  
доктор біологічних наук, старший  
науковий співробітник

*А.П. Бурлака*



**А.П. Бурлака**

Підпис *А.П. Бурлаки*  
**ЗАСВІДЧ.**  
Нач. відділу кваліфікації  
*М.В. Лебедєва*