

## ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Аминина Дмитрия Львовича

**"Молекулярные механизмы иммуномодулирующего действия кукумариозида А<sub>2</sub>-2 и созданного на его основе лекарственного средства кумазид",**  
представленной на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности 03.01.04 – биохимия.

Заболевания, связанные с патологией иммунной системы, являются важной медико-социальной проблемой современного общества. Повышение распространенности инфекций, усиление тяжести их протекания (в частности, туберкулеза), возрастание лекарственно устойчивых форм возбудителей, а также появление новых факторов, таких как глобализация, приводят к усложнению эпидемиологической обстановки. Неуклонный рост частоты встречаемости онкологических заболеваний, в том числе среди детей и подростков, вынуждает мировое сообщество объединять усилия для борьбы в этом направлении. Но, несмотря на значимые успехи в области иммунофармакологии и разработку в последние годы большого числа соответствующих препаратов, как синтетического, так и природного происхождения, проблема остается нерешенной, а указанные патологии выходят на первое место по распространенности в мире и в развитых странах, в том числе. Поэтому создание новых совершенных препаратов, которые будут более эффективными и безопасными, чем имеющиеся средства, является важной задачей. Иммуномодуляторы природного происхождения в этом ряду обладают рядом преимуществ, как то минимальное количество побочных эффектов и противопоказаний, возможность применения в педиатрии, а также у пожилых лиц со сниженной реактивностью иммунной системы, а также при длительном приёме для лечения хронических воспалительных заболеваний.

В литературе хорошо описано, что тритерпеновые гликозиды, выделенные из иглокожих морских беспозвоночных животных рода кукумарий, обладают широким спектром биологического действия. В частности кукумариозиды, полученные из дальневосточной промысловой съедобной голотурии кукумари японской (*Cucumaria japonica*), проявляют иммуномодулирующую, противогрибковую, противовирусную, антибактериальную противоопухолевую и радиопротекторную активность. Однако, несмотря на большое количество данных о фармакологической активности, полностью отсутствуют сведения о фармакокинетике и механизме иммуномодулирующего действия кукумариозидов на клеточном, рецепторном и пострецепторном уровне.

Таким образом, актуальность диссертационной работы Аминина Д.Л., посвященной изучению молекулярных механизмов иммуномодулирующего действия кукумариозида А<sub>2</sub>-2 и созданного на его основе лекарственного средства кумазид не вызывает сомнения.

Цель исследования обоснована актуальностью темы и отражена в названии диссертации. Поставленные задачи полностью соответствуют цели исследования и успешно решены в диссертационной работе. Широкий набор высокоинформативных современных методов исследования позволил получить ответы на поставленные задачи, а статистическая обработка материала обеспечивает достоверность полученных результатов.

Проведённое автором многолетнее исследование биологической активности гликозида кукумариозида А<sub>2</sub>-2 и созданного на его основе лекарственного средства

кумазид экспериментально доказывает наличие у них иммуностимулирующих эффектов даже в наномолярном диапазоне концентраций за счет стимуляции реакций, как клеточного, так и гуморального иммунитета. Действие исследуемых веществ приводит к восстановлению CD3-, CD4- и CD8-антигенов лимфоцитов на модели воспаления, к повышению продукции провоспалительных цитокинов (ФНО-альфа, ИЛ-6 и ИНФ- $\gamma$ ), активных форм кислорода и нитритов. Оценка безопасности кумазида методами острой, хронической и репродуктивной токсичности, включая мутагенное, эмбриотоксическое и тератогенное действие, подтвердила его безопасность, в том числе и высоких дозах.

Одним из бурно развивающихся в последние годы направлений фармакологии является разработка таргетных фармпрепаратов, целенаправленно влияющих на те, или иные звенья иммунной системы. Автором показано, что иммуномодулирующее действие кукумариозида  $A_2-2$  обусловлено способностью изменять физико-химические свойства мембран иммунокомпетентных клеток, что сопровождается изменением мембранного потенциала, деполяризацией биомембран и обратимым увеличением концентрации ионов  $Ca^{2+}$  в клетке за счет его поступления из внеклеточного пространства. Молекулярными мишенями являются мембранные пуриновые рецепторы P2X1 и P2X4 типа, с которыми по типу аллостерического модулятора кукумариозид  $A_2-2$  связывается с внеклеточным доменом рецептора, приводя к активации энергетического обмена в антигенпрезентирующих клетках. Выявлен ряд ключевых белков сигнальной трансдукции (hnRNP K, Septin-2, NADH dehydrogenase [ubiquinone] iron-sulfur protein 3, NSFL1 cofactor p47, GRB2-related adaptor protein 2), которые принимают непосредственное участие в регуляции функционального состояния иммунокомпетентных клеток (пролиферация, адгезия, созревание и слияние фагосом и лизосом), а также потенцируют  $Ca$ -зависимое связывание фосфолипидов и вовлечены в ремоделирование цитоскелета.

На основании полученных данных автором создана современная концепция молекулярного механизма иммуномодулирующего действия тритерпеновых гликозидов голотурий. Доказано, что использование лекарственного средства кумазид может быть перспективным для компенсации нарушений иммунных реакций при вторичных иммунодефицитных состояниях у пациентов, страдающих хроническими инфекционными (в том числе и вирусными) и онкологическими заболеваниями, а также для коррекции нарушений системы иммунитета при воздействии неблагоприятных факторов, вызванных применением химиотерапевтических средств, иммунодепрессантов или воздействием вредных факторов окружающей среды (радиация, химически опасные объекты и пр.).

Диссертационная работа Аминина Дмитрия Львовича соответствует паспорту и формуле специальности 03.01.04 – биохимия. Основные, полученные автором, результаты и заявляемые положения обладают необходимой степенью научной новизны и практической значимости. Выводы четко сформулированы, и отражают основные результаты выполненной работы, которые представлены на многочисленных конференциях и опубликованы в изданиях, рекомендованных перечнем ВАК. Полученные результаты расширяют и углубляют существующие представления о влиянии низкомолекулярных биорегуляторов на иммунокомпетентные клетки, вскрывают механизмы внутриклеточного сигналинга активации клеток иммунной системы, а также позволяют автору обосновать возможность использования тритерпенового гликозида кукумариозида

A<sub>2</sub>-2 и кумазида в качестве высокоэффективных иммуномодулирующих препаратов.

В целом, исходя из данных автореферата, диссертация Аминина Дмитрия Львовича "Молекулярные механизмы иммуномодулирующего действия кукумариозида A<sub>2</sub>-2 и созданного на его основе лекарственного средства кумазид", представляет собой законченную научно-квалификационную работу, в которой содержится обладающее научной новизной решение проблемы молекулярных механизмов иммуномодулирующего действия тритерпеновых гликозидов и разработана методологическая основа для изучения новых лекарственных средств, созданных на основе тритерпеновых гликозидов, и соответствует требованиям пункта 9 Положения о порядке присуждения ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени доктора биологических наук по специальности 03.01.04 – биохимия.

Заведующая отделом экспериментальных  
биологических моделей  
НИИ фармакологии  
им.Е.Д. Гольдберга Томского НИМЦ

доктор биологических наук

М.Г. Данилец

634028, Томская область,  
г. Томск, проспект Ленина, 3  
Тел. (3822) 41-83-75, 41-83-79  
Моб.т. +79138558913  
E.mail [danilets\\_mg@pharmso.ru](mailto:danilets_mg@pharmso.ru)

1 июня 2018 года

