

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации АМИНИНА Дмитрия Львовича
«Молекулярные механизмы иммуномодулирующего действия кукумариозида
A₂-2 и созданного на его основе лекарственного средства кумазид»,
представленной на соискание ученой степени доктора биологических наук
по специальности 03.01.04 - биохимия

Иммунодефицитные состояния человека, развивающиеся на фоне соматической патологии (лейкозы, эндокринопатии, злокачественные новообразования и др.) или возникающие при воздействии на макроорганизм факторов биогенной (гельминты, простейшие, грибы, бактерии, вирусы) и абиогенной (токсиканты, механическая и термическая травмы, радиация и др.) природы, требуют использования таргетных иммуотропных медикаментозных препаратов. В этой связи разработка эффективных иммуномодулирующих лекарственных средств, в том числе из природного сырья, с комплексной оценкой механизмов их воздействия на макроорганизм и клетки/органы его иммунной системы является **актуальной проблемой** биомедицины, в частности биохимии.

Основой таких лекарственных средств могут стать тритерпеновые гликозиды, в частности кукумариозид A₂-2 из голотурий *Cucumaria japonica*, которые обладают широким спектром биологических эффектов, включая иммуностимулирующую активность. Несмотря на интенсивные исследования разными международными группами ученых поливекторного терапевтического действия указанных соединений, интимные (клеточные, субклеточные, молекулярные) механизмы их иммуномодулирующей активности до сих пор остаются не до конца известными. В этом плане **цель диссертации**, предусматривающая анализ молекулярных механизмов иммуномодулирующего действия тритерпенового гликозида кукумариозида A₂-2, выделенного из дальневосточной промысловой голотурии *Cucumaria japonica*, и созданного на его основе лекарственного средства кумазид, представляется логически обоснованной, а сформулированные и решенные задачи – достаточными для ее достижения.

Научная новизна и практическая значимость полученных результатов. Амининым Д.Л. впервые описан куполообразный характер зависимости иммуностимулирующего эффекта моносульфатированного гликозида кукумариозида A₂-2 из голотурии *C. japonica* от его концентрации с максимумом активности в наномолярном диапазоне концентраций, что примерно на два порядка ниже его мембранолитического/цитотоксического действия. Автором изучена фармакокинетика нового лекарственного средства – кумазида, созданного на основе моносульфатированного гликозида кукумариозида A₂-2 из дальневосточной промысловой голотурии *C. japonica* и обладающего более низкой гемолитической активностью, цитотоксическим эффектом и острой токсичностью в сравнении с исходными гликозидами, и показано, что данный препарат быстро всасывается при внесосудистом способе введения, обладает слабовыраженными кумулятивными свойствами, не оказывает заметного хронического токсического воздействия на лабораторных животных и не проявляет репродуктивную токсичность (мутагенное, эмбриотоксическое и тератогенное действие), локализуется, главным образом, в области серозной оболочки селе-

зенки и, в меньшей степени, в центральной части органа, где располагается красная и белая пульпа. Диссертантом установлено, что специфическая (иммуностимулирующая) активность кумазида обусловлена плеiotропным мембраноопосредованным действием кукумариозида A₂-2 на иммунокомпетентные клетки, в частности путем его взаимодействия с пуринергическими клеточными рецепторами P2X семейства (преимущественно P2X₄ типа), контакт с которыми приводит к Ca²⁺-зависимому ответу иммунцитов (на примере крупных зрелых макрофагов F4/80+/P2X) и их активации (увеличение подвижности, усиление фагоцитоза и бактерицидной способности лейкоцитов), что ассоциируется с существенным повышением устойчивости лабораторных животных к экспериментальным бактериальным инфекциям. С помощью методов протеомики Амининым Д.Л. впервые обнаружено, что тритерпеновые гликозиды голотурий влияют на внутриклеточную экспрессию некоторых белков, принимающих непосредственное участие в регуляции пролиферации, адгезии и подвижности фагоцитарных клеток, а также вовлеченных в ремоделирование цитоскелета и сигнальную трансдукцию. Кроме того, им экспериментально выявлен ряд существенных иммунобиологических эффектов кумазида: тенденция к увеличению пролиферативной активности лимфоцитов крови человека; восстановление CD3-, CD4- и CD8-антигенов лимфоцитов периферической крови здоровых доноров при подавлении их экспрессии гидрокортизоном; достоверное дозозависимое повышение продукции ФНО-альфа мононуклеарными клетками здоровых добровольцев и тенденция к стимуляции интерлейкина 6; увеличение в селезенке числа антителообразующих клеток к эритроцитам барана; повышение устойчивости животных к сублетальным дозам радиации; торможение роста злокачественных новообразований у экспериментальных животных. На основании полученных данных автором создана оригинальная концепция молекулярного механизма иммуномодулирующего действия тритерпеновых гликозидов голотурий *S. japonica*.

Полученные Амининым Д.Л. данные вносят существенный вклад в понимание молекулярных механизмов иммуномодулирующего действия тритерпенового гликозида кукумариозида A₂-2, а созданный на его основе препарат кумазид, безусловно, расширит арсенал лекарственных средств для коррекции иммунодефицитных состояний вне зависимости от этиологии их возникновения.

Достоверность результатов исследования не вызывает сомнений, поскольку они получены в достаточном объеме с использованием современных биохимических и физико-химических методов исследования и корректно статистически обработаны. Сформулированные в автореферате выводы логично вытекают из полученного фактического материала. Результаты исследования отражены в 44 научных работах, из них 32 - в изданиях, рекомендованных ВАК РФ, 7 глав в монографиях; диссертант является автором 5 патентов на изобретения. Основные положения диссертации многократно были представлены и обсуждены на научных форумах разного уровня.

Исходя из представленного в автореферате материала, можно заключить, что диссертация Аминина Д.Л. является научно-квалификационной работой, в

которой содержится новое решение актуальной для биохимии проблемы, связанной с выяснением молекулярных механизмов иммунобиологических эффектов кукумариозида A₂-2 из голотурии *Cicutaria japonica* и созданного на его основе лекарственного препарата кумазид, характеризуется научной новизной, теоретической и практической значимостью, что соответствует требованиям «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09. 2013 г. № 842 (в редакции Постановления Правительства РФ от 28.08.2017 г. № 1024), а ее автор заслуживает присуждения искомой ученой степени доктора биологических наук по специальности 03.01.04 - биохимия.

Ведущий научный сотрудник лаборатории
по изучению механизмов и регуляции
персистенции бактерий Института клеточного
и внутриклеточного симбиоза УрО РАН,
д.б.н., доцент



О.Л. Карташова

460000, г. Оренбург, ул. Пионерская, 11; тел. (3532) 77-54-17; E-mail:
ikvs@esoo.ru и labpersist@mail.ru.

Подпись ведущего научного сотрудника ИКВС УрО РАН д.б.н., доцента О.Л. Карташовой заверяю.

Начальник отдела кадров ИКВС УрО РАН
" 31 " мая 2018 г.



И.В. Турленко