

О Т З Ы В

на автореферат диссертации Аминина Дмитрия Львовича "Молекулярные механизмы иммуномодулирующего действия кукумариозида A_2-2 и созданного на его основе лекарственного средства кумазид", представленной к защите на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности 03.01.04 - биохимия.

В настоящее время в медицине отмечается бурный рост использования различных лекарственных препаратов, выделенных из природных источников, которые обычно позиционируются в качестве целевых иммуномодуляторов направленного действия. Однако, механизмы, с помощью которых эти вещества могут воздействовать на клетки иммунной системы, обычно неизвестны, или, как правило, исследуются очень слабо. В этом отношении диссертационная работа Д.Л. Аминина представляет собой яркий пример того, какие подходы и методы должны быть использованы при решении такого рода задач. Автор всесторонне изучил цитологические и молекулярные механизмы иммуностимулирующего эффекта выделенных из голотурии *C. japonica* тритерпеновых гликозидов, а также созданного на их основе лекарственного средства кумазид. В экспериментах *in vivo* и *in vitro* убедительно показано, что специфическая активность этого препарата затрагивает различные звенья клеточного и гуморального иммунитета, включая усиление фагоцитарной и бактерицидной активности лейкоцитов, увеличение пролиферативной активности лимфоцитов крови с восстановлением уровня экспрессии их мембраносвязанных маркеров, а также другие позитивные изменения, которые наблюдаются в структурных компонентах иммунной системы животных, находящихся под антигенной нагрузкой.

Особенно интересными и важными представляются данные о молекулярных механизмах взаимодействия кукумариозида A_2-2 с иммунокомпетентными клетками мыши. Методами протеомики впервые

выявлены белки, экспрессия которых запускается через мембраносвязанные пуринаргические рецепторы P2X семейства, связывающие тритерпеновые гликозиды голотурий, вследствие чего обеспечивается регуляция процессов пролиферации, адгезии и подвижности клеток. При этом удалось показать, что кукумариозид A₂-2 действует в качестве аллостерического модулятора пуриновых рецепторов. Этот вывод основывается на построении пространственной модели комплекса рецептора с АТФ и кукумариозидом A₂-2. Экспериментально доказанным является также положение о том, что связываясь с рецепторами, гликозид усиливает ответ клеток на АТФ и частично снимает эффект десенсибилизации рецепторов. Эти новые сведения успешно подтверждены с помощью электрофизиологических экспериментов, Ca²⁺-имаджинга, использования селективных блокаторов, специфических антител и других эффективных методов анализа.

Полученные результаты существенно расширяют существующие представления о молекулярных механизмах иммуномодулирующего действия низкомолекулярных биорегуляторов, в качестве которых в данном исследовании были взяты тритерпеновый гликозид кукумариозид A₂-2 и его производные. Важно отметить, что, подтвержденные в экспериментах положительные эффекты действия лекарственного средства кумазид позволяют считать его перспективным средством для восстановления иммунных реакций человека при вторичных иммунодефицитных состояниях. В целом, полученные Д.Л. Амининим новые научные данные создают методологическую основу для дальнейшего исследования фундаментальных механизмов иммуномодулирующих воздействий биологически активных соединений на иммунные клетки, что имеет большое значение для их использования в практической медицине.

Считаем, что диссертация Д.Л. Аминина "Молекулярные механизмы иммуномодулирующего действия кукумариозида A₂-2 и созданного на его основе лекарственного средства кумазид" является законченной научно-квалификационной работой, полностью отвечающей критериям п.п. 9-14

"Положения о порядке присуждения ученых степеней", утвержденного Постановлением Правительства РФ № 842 от 24 сентября 2013 года, а ее автор, Аминин Дмитрий Львович заслуживает присуждения ему ученой степени доктор биологических наук по специальности 03.01.04 - биохимия.

Игорь Викторович Клименков

кандидат биологических наук по специальности 03.03.04. - Клеточная биология, цитология, гистология

доцент

Старший научный сотрудник отдела Ультраструктуры клетки

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
Лимнологический институт Сибирского отделения Российской академии наук

664033, Иркутск, ул. Улан-Баторская - 3, а/я 278.

эл. почта: iklimen@mail.ru;

телефон: (3952) 42-32-80



И.В. Клименков

Лихошвай Елена Валентиновна

доктор биологических наук по специальности 03.02.11 - ботаника
профессор

Заведующий отделом Ультраструктуры клетки

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
Лимнологический институт Сибирского отделения Российской академии наук

664033, Иркутск, ул. Улан-Баторская - 3, а/я 278.

эл. почта: yel@lin.irk.ru;

телефон: (3952) 42-32-80



Е.В. Лихошвай

