

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Аминина Дмитрия Львовича «Молекулярные механизмы иммуномодулирующего действия кукумариозида А₂-2 и созданного на его основе лекарственного средства кумазид», представленной на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности 03.01.04 – Биохимия

Диссертационная работа Д.Л.Аминина является одним из немногих примеров того, как в одном труде могут совмещаться актуальность, реальная перспектива практического применения и серьезный фундаментальный задел. Объектом исследования послужил тритерпеновый гликозид морского происхождения кукумариозид А₂-2 и созданный на его основе препарат кумазид, иммуномодулирующую активность и механизм действия которых и надлежало определить. Во-первых, автор показал, что гликозид в микромолярных концентрациях токсичен для клеток теплокровных, включая опухолевые клетки и макрофаги. Однако, далее выяснилось, что во много более низких концентрациях кукумариозид А₂-2 проявляет иммуностимулирующие свойства, например, вызывает усиление адгезии, распластывания и пролиферации иммунных клеток, увеличивает синтез в них АФК и NO-синтазы и повышает лизосомальную активность. Детальные исследования показали, что препарат кумазид стимулирует фагоцитоз и бактерицидную способность лейкоцитов, индуцирует продукцию ряда цитокинов и значительно повышает резистентность к патогенным микроорганизмам.

Эффектным выглядит фрагмент работы, посвященный протеомному анализу влияния гликозидов на экспрессию отдельных генов и, соответственно, на уровень кодируемых ими белков. Эта часть работы выполнена тщательно, и в ней получены нетривиальные результаты; например, к полипептидам, наиболее подверженным модулирующему действию гликозидов, относятся белки, участвующие в регуляции клеточной адгезии и подвижности, и в формировании фаголизосом. Автор делает справедливый вывод о том, что исследуемые гликозиды оказывают влияние на ремоделирование цитоскелета, пролиферацию и сигнальную трансдукцию.

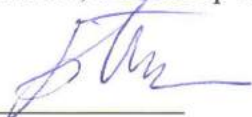
Производит большое впечатление, прежде всего обилием методологических ухищрений, часть работы, посвященная исследованию фармакокинетики препарата кумазида. Особое место здесь отводится данным, полученным с применением новой технологии MALDI-IMS и показывающим, что основным местом локализации гликозида в органе-мишени является серозная оболочка и, в меньшей степени, центральная часть селезенки.

К наиболее важным результатам работы я отношу данные по доказательству специфических рецепторов кукумариозида A_2-2 . Здесь, основываясь на данных исследования мембранных токов, эффектов специфических блокаторов и антител, тест-систем с репортерными генами, поверхностного плазмонного резонанса, нокдауна специфических генов и компьютерного моделирования, автор предлагает пуриnergические рецепторы P2X в качестве мишеней для гликозида на мембранах макрофагов. Эти рецепторы, P2X1 и P2X4, призваны обеспечивать кальциевую проводимость в мембране и активацию макрофагов, причем кукумариозид A_2-2 должен функционировать как модулятор активности рецепторов, усиливая ответ клеток на АТФ.

В автореферате представлено огромное количество данных, полученных с помощью самых разнообразных технологий, и в самом конце автор подводит четкий и последовательный итог своей работе, за который он заслуживает особых похвал.

Работы Д.Л.Аминина представлены в 44-х публикациях, в том числе в 32-х научных статьях в рецензируемых журналах, в семи главах в книгах и пяти патентах, включая международный, и докладах на многочисленных научных конференциях.

Таким образом, диссертационная работа Дмитрия Львовича Аминина «Молекулярные механизмы иммуномодулирующего действия кукумариозида A_2-2 и созданного на его основе лекарственного средства кумазид» согласно автореферату является законченным исследованием актуальной и практически важной проблемы современной биохимии и отвечает всем требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности 03.01.04. – «биохимия», а ее автор заслуживает присуждения искомой степени.



д.б.н. Б.А.Маргулис

главный научный сотрудник Лаборатории защитных механизмов клетки ФГБУН
Института цитологии РАН, Тихорецкий проспект, д.4., Санкт-Петербург 194064, Россия

Телефоны +7(812)297-37-94; факс +7(812)297-03-41

8 июня 2018г.

Подпись Б.А.Маргулиса заверяю

Зав. канцелярией

