

Отзыв на автореферат диссертации Аминина Дмитрия Львовича **«Молекулярные механизмы иммуномодулирующего действия кукумариозида А2-2 и созданного на его основе лекарственного средства кумазид»**, представляемой на соискание ученой степени доктора биологических наук.

Работа Аминина Д.Л. посвящена исследованию механизма действия кукумариозида А2-2, что является одним из важных этапов создания лекарственного препарата. Подобные междисциплинарные работы можно осуществить, только используя самые разнообразные методы исследования. Так для исследования фармакокинетики использовались препараты, меченные тритием. Эта работа имеет много сложных моментов, начиная с проблемы приготовления растворов, содержащих разные концентрации радиоактивной метки, и кончая анализом проб. Сюда входит полнота выделения ^3H -кумазида из различных животных органов и тканей, максимальное удаление мешающих хроматографическому анализу продуктов, подбор и отработка условий хроматографии, при которых радиоактивность ^3H -кумазида, содержащуюся в хроматографической фракции, можно было достоверно определить с использованием сцинтилляционного счетчика.

Достоверность отработанной методики с использованием меченного тритием препарата подтверждена использованием других методов исследования MALDI-MS и MALDI-IMS. При сравнении фармакокинетики тритерпенового гликозида в селезенке мыши (одном из органов-мишеней), при использовании ^3H -кукумариозида А2-2, рассчитанные фармакокинетические параметры (клиренс, период полувыведения препарата, среднее время пребывания препарата в организме и т.д.) оказались сопоставимы с фармакокинетическими параметрами кукумариозида А2-2, полученными при использовании других, перечисленных выше методов.

В работе получены данные, основанные на использовании специфических блокаторов и антител, тест-систем с репортерными генами, поверхностного плазмонного резонанса, мембранных токов.

Актуальность работы несомненна. Известно, что этот класс соединений обладает широким спектром физиологической активности, что делает привлекательным

применение этих соединений для создания лекарственных препаратов. Например, их противоопухолевые свойства интенсивно изучаются сейчас различными группами международных и российских исследователей. Однако, опубликованные к настоящему времени в научной литературе, результаты не дают ответ о молекулярных механизмах, вызывающих их иммуномодулирующий эффект. Решению этой задачи и посвящена диссертационная работа Аминина Дмитрия Львовича.

Диссертант впервые обнаружил, что молекулярной мишенью действия кукумариозида А2-2 являются мембранные пуриnergические рецепторы P2X семейства. Связываясь с данными рецепторами, гликозид усиливает Ca^{2+} -ответ клеток на действие АТФ, что приводит к стимулированию иммунокомпетентных клеток. Аминин Д.Л. при изучении молекулярного механизма взаимодействия кукумариозида А2-2 с иммунокомпетентными клетками мыши показал, что гликозид усиливает пролиферацию спленоцитов и адгезию иммунных клеток, увеличивает подвижность макрофагов, стимулирует синтез АФК и NO и т.д. Диссертант показал, что наибольшую иммуномодулирующую активность проявляют моносультатированные гликозиды, главным образом кукумариозид А2-2, в то время как трисульфатированные гликозиды практически неактивны.

Полученные экспериментальные данные позволили Аминину Д.Л. создать современную концепцию механизма иммуномодулирующего действия тритерпеновых гликозидов голотурий на молекулярном и клеточном уровнях.

Полученные им данные позволили выработать условия применения тритерпенового гликозида кукумариозида А2-2, в наномолярном диапазоне концентраций, что существенно снизило мембранолитические и цитотоксические действия этого препарата. Созданный Амининим Д.Л. препарат кумазид на основе кукумариозида А2-2 существенно снизил токсичность, гемолитические, цитотоксические свойства исходного гликозида, а также ранее созданных ветеринарных препаратов.

Работы Аминина Д.Л. 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 докладывались на многочисленных научных конференциях.

Диссертационная работа Аминина Дмитрия Львовича на тему «Молекулярные механизмы иммуномодулирующего действия кукумариозида А2-2 и созданного на его основе лекарственного средства кумазид», как следует из автореферата, является законченным научным исследованием, проведенным на самом современном уровне с использованием большого количества разнообразных современных методических подходов. Не вызывает сомнения высокая квалификация автора. Практическое значение

работы сложно переоценить. Таким образом, работа, представленная на соискание ученой степени доктора биологических наук, по актуальности, научной новизне и практической значимости, соответствует требованиям, предъявляемым ВАК России к докторским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ему ученой степени доктора биологических наук по специальности 03.01.04 - биохимия.

Зав. ОХФВБ ИМГ РАН

Доктор химических наук, академик РАН

/Мясоедов Н.Ф./

Ведущий науч. сотр. ОХФВБ ИМГ РАН

Доктор химических наук

/Шевченко В.П./

Подпись Шевченко В.П. и Мясоедов Н.Ф.

Заверяю

Ученый секретарь Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт молекулярной генетики Российской академии наук (ИМГ РАН), Россия, 123182, г.Москва, пл. акад. Курчатова, д. 2. Факс (499) 196-02-21. e-mail: nagaev@img.ras.ru. ИМГ РАН.

Кандидат биологических наук



/Андреева Л.Е./