

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Андреева Ярослава Алексеевича
«Природные лиганды нейрональных кислоточувствительных и
термочувствительных каналов: структурно-функциональная характеристика
и терапевтический потенциал», представленной
на соискание ученой степени доктора химических наук по специальности
1.4.9 – «Биоорганическая химия»

Диссертационное исследование Андреева Я.А. находится на стыке биоорганической химии, нейробиологии и фармакологии. Работа посвящена решению одной из ключевых проблем современной медицины – созданию эффективных и безопасных анальгетиков. Выбор мишеней (TRPV1, TRPA1, ASIC3) обоснован их центральной ролью в периферической ноцицепции и нейрогенном воспалении. Новые лиганды ионных каналов были получены из таких природных источников, как яд морских анемонов, экстракты растений. Тема исследования, несомненно, является актуальной. Наибольший теоретический интерес вызывают следующие результаты:

1. Стимул-зависимая модуляция TRPV1 пептидами APHC1–3. Автор убедительно демонстрирует, что один и тот же пептид может как ингибировать, так и усиливать активность канала в зависимости от концентрации агониста (капсаицина) (Рис. 2 автореферата). Это является экспериментальным подтверждением модели «двойных ворот» TRPV1 и указывает на существование аллостерической связи между сайтами связывания разных агонистов.
2. Анальгетический эффект положительных модуляторов TRPA1. Классическая фармакология постулирует, что активация TRPA1 вызывает боль. Автор показывает, что Ms 9a-1 и Ueq 12-1, усиливая ответ канала на агонисты, в условиях *in vivo* вызывают обезболивание (Таблица 4). Предложенный механизм (десенситизация нейронов) является убедительным

и открывает новое направление в поиске анальгетиков – «гиперактиваторов с последующей инактивацией».

3. Структурное разнообразие пептидов морских анемонов. Установление пространственной структуры Ueq 12-1 как представителя нового (12-го) структурного класса расширяет наши представления об эволюции токсинов стрекчающих.

Высокой оценки заслуживает тот факт, что два соединения – АРНСЗ и севанол – прошли доклинические испытания. Особо следует отметить: (i) эффективность АРНСЗ в моделях ревматоидного и остеоартрита (Рис. 5, Таблица 2) при дозах 0,01–0,1 мг/кг, что на порядки ниже, чем у НПВП (ибупрофен 40 мг/кг, диклофенак 20 мг/кг); (ii) отсутствие гипертермии – критического побочного эффекта классических антагонистов TRPV1 (Рис. 4); (iii) эффективность перорального введения севанола, что делает его удобным для клинического применения.

Представленные в автореферате данные являются достоверными. Использован адекватный набор методов (ВЭЖХ, масс-спектрометрия, ЯМР, двухэлектродная фиксация потенциала, Ca^{2+} -имиджинг, поведенческие тесты). Проведена статистическая обработка (ANOVA, пост-тест Тьюки, $p < 0,05 - 0,001$). Значительное количество публикаций по материалам диссертации (46 статей в международных журналах, 7 патентов) подтверждает высокий уровень работы.

По автореферату возникли следующие вопросы и замечания:

1. Селективность Ms 9a-1. Автор тестировал Ms 9a-1 на TRPV1, TRPV3, ASIC1a, ASIC3 и Kv1.3. Была ли проверена активность на натриевых каналах (Nav1.7, Nav1.8), которые также играют ключевую роль в ноцицепции?
2. Представлено недостаточно информации об эндогенных лигандах ASIC3. В Таблице 6 указано, что тетрагидропапаверолин и ретикулин являются эндогенными агонистами ASIC3, но не приведены данные об их анальгетической активности *in vivo*. Планируются ли такие исследования?
3. Имеются недочеты в форматировании таблиц и общем оформлении текста.

Тем не менее, судя по автореферату, диссертационная работа Андреева Я.А. является завершённым научным исследованием, вносящим значительный вклад в развитие биоорганической химии и нейрофармакологии. Работа соответствует требованиям ВАК, установленным пунктами 9-14 "Положения о присуждении ученых степеней" (утверждено Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 с актуальными изменениями и дополнениями), а ее автор заслуживает присуждения ученой степени доктора химических наук по специальности 1.4.9 – «Биоорганическая химия».

Заведующий лабораторией генетического контроля устойчивости к стрессам
Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт
общей генетики им. Н.И. Вавилова» Российской академии наук,

доктор биологических наук

Комарова Татьяна Валерьевна



Адрес: 119991, Москва, ул. Губкина, д. 3

тел: +7-499-135-42-28

Эл. почта: t.komarova@yigg.ru

Подпись
удостоверяю

УЧЁНЫЙ СЕКРЕТАРЬ

Д. Б. И

ГОРЯЧЕВА В. В.

