

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»

Диссертационная работа Андреева Я.А. – это исследование, направленное на поиск, выделение, структурную характеристику и функциональный анализ природных модуляторов трех ионных каналов ноцицептивных нейронов – TRPV1, TRPA1 и ASIC3. Автореферат написан ясным языком и дает полное представление о проделанной работе.

TRPV1, TRPA1 и ASIC3 – это основные молекулы, реагирующие на болевые стимулы. Боль сопровождает человека постоянно, причиняя дискомфорт и в ряде случаев существенно снижая качество жизни. Хронический болевой синдром выделен мировым сообществом в самостоятельное заболевание, поражающее до 20 % взрослого населения планеты. Спектр разработанных фармакологических обезболивающих препаратов довольно широк. Однако, существующие анальгетики обладают серьезными ограничениями: опиоиды вызывают зависимость и угнетение дыхания, прием нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) может привести к желудочно-кишечным и сердечно-сосудистым осложнениям. Поиск новых молекул, обладающих противовоспалительной и анальгетической активностями, и, возможно, использующих другие механизмы для осуществления своих функций, несомненно важен и оправдан. В связи с этим актуальность работы не вызывает сомнений. В своем исследовании Андреев Я.А. предлагает другие подходы к терапии боли. Например, модуляция канала TRPV1 без гипертермического побочного эффекта пептидом APHC3, десенситизация TRPA1-положительных нейронов через их гиперактивацию (пептид Ms 9a-1) или ингибирование обеих компонент тока ASIC3 (Ugr 9-1, севанол).

В работе использован адекватный поставленным задачам широкий спектр самых современных методов клеточной и молекулярной биологии, биоорганической

химии и фармакологии. Освоены модельные системы для *in vitro* и *in vivo* исследований. Статистическая обработка полученных результатов выполнена на высоком уровне.

Полученные результаты имеют несомненное прикладное значение. Из яда морской анемоны *Heteractis crispa* автором было выделено несколько биологически активных пептидов. После их тщательного анализа оказалось, что один из них – АРНСЗ, – крайне эффективный пептидный модулятор TRPV1. По результатам исследования он успешно прошел доклинические испытания. В моделях артрита АРНСЗ в дозе 0,1 мг/кг уменьшал отек на 80–100 %, восстанавливал силу хвата на 76–97 % и подавлял гиперчувствительность (Таблица 2). Особо следует отметить отсутствие гипертермии (Рис. 4), что выгодно отличает АРНСЗ от классических антагонистов TRPV1, которые вызывают повышение температуры тела.

Из ядов морских анемонов также были получены новые пептиды (Ms 9a-1, Ueq 12-1), которые усиливают ответ канала TRPA1 на агонисты, при этом в тестах на животных проявляют противовоспалительные и анальгетические свойства. Эффект этих пептидов осуществляется по иному механизму, отличающемуся от описанных ранее. Автором был открыт новый подход к поиску новых противовоспалительных и анальгетических молекул, действующих на TRPA1.

Исследование Я.А. Андреева не было ограничено лишь ядом морских анемонов. Исследование экстрактов листьев некоторых растений привело к обнаружению новых малых молекул – лигандов ASIC3 канала. Среди них по своим свойствам выделяется севанол – низкомолекулярный ингибитор каналов ASIC3 и ASIC1a. Его уникальной особенностью является высокая эффективность при пероральном введении (Рис. 17), что имеет критическое значение для разработки лекарственных форм. Автор предполагает биоконверсию севанола в более активный метаболит в печени, что открывает возможности для дальнейшего изучения и направленного синтеза аналогов.

Я.А. Андреевым получено 7 патентов РФ, что является формальным подтверждением новизны и промышленной применимости разработок. Патентованы как пептидные последовательности (АРНС1–3, Ugr 9-1) и рекомбинантные плазмиды для их получения, так и низкомолекулярные соединения (севанол).

Вместе с тем, к работе есть несколько замечаний и вопросов. Например, не приведено достаточно данных по фармакокинетике. В автореферате приведены эффективные дозы и пути введения, но отсутствуют такие параметры, как период полувыведения, объем распределения, биодоступность (особенно для севанола при пероральном введении). Однако, для доклинической разработки эти данные необходимы и очевидно, будут получены автором в дальнейшем. В таблицах 2 и 5 сравнение с НПВП приведено, но не указаны дозы НПВП в пересчете на стандартные терапевтические дозы для человека, что было бы интересно для читателя. Более того, в этих же таблицах имеется расхождение по роли мелоксикама в предотвращении разрушения хряща. В тексте не всегда понятно, в сравнении с чем детектированы изменения. Также текст содержит опечатки и пунктуационные погрешности. Последний абзац на странице 43 полностью продублирован на следующей странице.

Вышесказанные замечания не искажают смысл работы и не влияют на ее качество.

Достоверность полученных выводов не подлежит сомнению. Она обеспечена тщательной проработкой литературных данных по теме диссертации, детальной разработкой экспериментов, использования надежных методов статистического анализа. Наиболее важные заключения подтверждены данными, полученными с применением нескольких методических приемов.

По результатам работы сформировано 7 выводов, которые обоснованно следуют из полученных результатов. Положения, вынесенные на защиту, являются весомыми, подтверждены полученными результатами и носят как фундаментальный, так и прикладной характер.

Заключение

Судя по автореферату, диссертационная работа Андреева Я.А. является законченным научным исследованием, имеющим большое значение для биоорганической химии и фармакологии. Автором создан научный задел для разработки новых анальгетических и противовоспалительных лекарственных средств. По своей актуальности, новизне, объему экспериментальных данных и практической значимости работа полностью соответствует требованиям пп. 9–14 «Положения о присуждении ученых степеней» (утверждено Постановлением

Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 с актуальными изменениями и дополнениями), а Андреев Я.А. заслуживает присуждения ученой степени доктора химических наук по специальности 1.4.9 – «Биоорганическая химия».

Старший научный сотрудник лаборатории Физиологии кроветворения
ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

д.б.н.

Шипунова Ирина Николаевна



Подпись заверяю:
Ученый секретарь
ФГБУ «НМИЦ гематологии»
Минздрава России
кандидат медицинских наук
25.05.2026.



Л. Джулакян

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный
медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства
здравоохранения Российской Федерации

125167, г.Москва, Новый Зыковский проезд, 4

+7 (495) 612-45-51

shipunova.i@blood.ru

<https://blood.ru/>