

ОТЗЫВ

официального оппонента д.б.н. Козина Сергея Александровича

на диссертационную работу Королёвой Полины Игоревны

**«ЭЛЕКТРОХИМИЧЕСКИЕ ЦИТОХРОМ Р450-СИСТЕМЫ ДЛЯ ПОВЫШЕНИЯ
ЭФФЕКТИВНОСТИ КАТАЛИТИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ И АНАЛИЗА
МЕЖЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЗАИМОДЕЙСТВИЙ»** представленную на соискание
ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.4. Биохимия

Актуальность темы диссертационной работы

Диссертационная работа Королёвой Полины Игоревны на тему «Электрохимические цитохром Р450-системы для повышения эффективности каталитических процессов и анализа межлекарственных взаимодействий» посвящена исследованию электрохимических цитохром Р450-систем, что является важной темой для современной науки. Цитохромы Р450 являются ключевыми ферментами, участвующими в первой фазе метаболизма ксенобиотиков, включая лекарства. Некоторые изоферменты этой группы участвуют в метаболизме холестерина и стероидных гормонов, что делает их значимыми мишенями для фармацевтического развития. В последние годы возрос интерес к разработке эффективных биосенсоров и биореакторов на основе цитохромов Р450, особенно в контексте их роли в биотрансформации лекарственных препаратов и изучении межлекарственных взаимодействий. Работа актуальна, так как она предлагает новые подходы к созданию электрохимических систем для анализа каталитической активности цитохромов Р450, что открывает возможности для оптимизации фармацевтических разработок и персонализированной медицины. Одна из основных целей данного исследования заключается в разработке методов предсказания межлекарственных взаимодействий *in vitro* для предотвращения возможных побочных эффектов от комбинированной лекарственной терапии.

Структура и содержание диссертационной работы

Диссертация изложена на 106 страницах, включает 29 рисунков и 16 таблиц, а также 2 приложения, в списке использованной литературы приведено 187 источников, включая публикации последних лет. Диссертационная работа состоит из введения, обзора литературы, описания используемых материалов и методов, глав с результатами

эксперимента и их обсуждением, а также заключения и выводы. Во введении обоснована необходимость проведения исследования, определены цели и задачи работы, подчеркнута её новизна и практическая значимость. В первой главе представлен подробный литературный обзор, посвященный характеристикам цитохромов P450, механизмам межлекарственных взаимодействий и перспективам создания биореакторов. Вторая глава описывает экспериментальные методики и использованные материалы. Третья глава содержит результаты проведенных экспериментов и их детальное обсуждение. В заключении подведены итоги исследования и обозначены направления будущих работ. Структура работы логична и соответствует требованиям. Каждая глава связана с предыдущими и последующими, обеспечивая плавный переход от теоретических основ к экспериментальным данным и их обсуждению.

Научная новизна

В работе предложены оригинальные электрохимические системы на основе цитохромов P450, которые позволяют изучать каталитическую активность ферментов и предсказывать межлекарственные взаимодействия *in vitro*. В рамках исследования была создана модельная электрохимическая система с использованием изофермента P450 3A4 для изучения взаимодействий между лекарственными препаратами при лечении желудочно-кишечных заболеваний, вызванных бактерией *Helicobacter pylori*. Особое внимание уделено новым методам модификации электродов, таким как использование нанопористых материалов и мембранного порообразующего белка стрептолизина О, что позволяет улучшить характеристики электрокатализа. В работе впервые использовались нековалентные комплексы цитохрома P450 3A4 и P450 2C9 с флавиновыми кофакторами, что позволило улучшить выход продуктов биоэлектрохимических реакций.

Научная и практическая значимость

Практическая значимость работы обусловлена возможностью применения созданных электрохимических систем для изучения метаболических профилей лекарственных препаратов, оценки субстрат-ингибиторного потенциала новых соединений и прогнозирования межлекарственных взаимодействий. Эти результаты имеют важное значение для фармацевтики и персонализированной медицины, позволяя снизить риски побочных эффектов и повысить эффективность терапии.

Обоснованность и достоверность научных положений, выводов и заключений

Выводы, представленные в работе, обоснованы результатами многочисленных экспериментов, проведенных автором. Важным аспектом является использование современных физико-химических методов, таких как электрохимия, масс-спектрометрия и другие, что придает результатам высокую достоверность. Исследования Королёвой П.И. нашли отражение в 27 научных публикациях, среди которых 15 статей в рецензируемых журналах и 12 докладов, представленных на международных конференциях.

Автореферат и опубликованные работы достаточно полно отражают содержание диссертационной работы и характеризуют результаты проведённых исследований. Название и содержание диссертации по объекту и методам исследования соответствует специальности 1.5.4 Биохимия.

Вопросы и замечания

1. Известно, что цитохромы P450 представлены в организме человека 57 изоформами, чем обусловлен выбор именно изоформ цитохрома P450 3A4 и P450 2C9?
2. Предполагается, что разработанные методики для увеличения эффективности электрокатализа цитохромов P450, могут найти свое применение в биотехнологии, однако в работе уделено мало внимания масштабированию данного процесса до производственных объемов.
3. Работа содержит стилистические и технические погрешности: неправильное употребление терминов, грамматические ошибки, опечатки, неправильная расстановка подписей к рисункам.

Вопросы и замечания, представленные выше не умаляют значимости проведенного исследования.

Заключение

Диссертация Королёвой Полины Игоревны «Электрохимические цитохром P450-системы для повышения эффективности каталитических процессов и анализа межлекарственных взаимодействий», представленная на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.4. - Биохимия, является научно-квалификационной работой, имеющей важное научное значение и отвечает всем требованиям, установленным в п. 3 «Положения о порядке присуждения ученых степеней»,

утвержденного постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. №842 (в редакциях с последующими изменениями), предъявляемым к кандидатским диссертациям.

Таким образом, соискатель Королёва Полина Игоревна заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.4. - Биохимия.

Официальный оппонент:

главный научный сотрудник лаборатории конформационного полиморфизма белков в норме и патологии, Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта Российской академии наук, доктор биологических наук



Козин Сергей Александрович

Специальность 1.5.3. – молекулярная биология

Почтовый адрес: 119991, г. Москва, ул. Вавилова, д. 32

Тел.: +79263867020

Адрес электронной почты: kozinsa@gmail.com

28 апреля 2025 г.

