

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Кузикова Алексея Владимировича «Электрохимические системы на основе изоферментов цитохрома P450: идентификация метаболитов и кинетический анализ:», представленную на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности 1.5.4 - Биохимия

В настоящее время электрохимические методы занимают одно из ведущих мест в изучении энзимологии гемтиолатных ферментов суперсемейства цитохрома P450 и определение кинетических параметров цитохром P450-зависимых реакций имеет принципиальное значение при исследовании метаболизма лекарственных соединений, выявлении ингибиторов и оценке межлекарственных взаимодействий. С помощью электрохимических методов могут быть определены окислительно-восстановительные потенциалы и кинетические параметры этих ферментов. Отсюда вытекает актуальность настоящего исследования и его цель - разработка новых высокопроизводительных и удобных в практическом применении электрохимических систем для идентификации и количественного определения метаболитов, образующихся при протекании цитохром P450-зависимых каталитических реакций.

Автором впервые предложена методология биэлектродной электрохимической системы для определения активности ряда клинически значимых цитохромов P450. Продукты цитохром P450-зависимых реакций ароматического гидроксирования, деалкилирования или ароматизации, приводящих к образованию производных, содержащих гидроксифенильные группы, определены путем прямого электрохимического окисления на электроде. Потенциалы и амплитуды пиков окисления продуктов реакций в смеси с соответствующими субстратами аналогичны этим характеристикам пиков окисления продуктов, регистрируемых в отсутствие субстрата. Последнее обстоятельство позволило проводить количественное электрохимическое определение продуктов без применения дополнительных методов разделения анализируемой смеси.

Кузиков А.В. разработал методики количественного определения продуктов цитохром P450-зависимых реакций для метаболитов 7 лекарственных препаратов с использованием квадратно-волновой вольтамперометрии, позволяющий снижать емкостное сопротивление и увеличивать отношение сигнал/шум, что важно при регистрации малых концентраций продуктов, образующихся в электрохимической системе при проведении электрокаталитических цитохром P450-зависимых реакций. Аналитическим пиком для всех метаболитов служил пик окисления гидроксифенильных групп продуктов цитохром-зависимых реакций.

Диссертантом предложен новый подход к определению каталитической активности CYP19A1, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1 с помощью биэлектродной системы, а также электрохимическая система для определения активности CYP3A4 по отношению к гидрокортизону.

Практическая ценность работы определяется тем, что в диссертации описаны и обоснованы подходы, которые могут применяться при решении прикладных задач энзимологии цитохромов P450, моделировании ферментативных процессов в фармакологических исследованиях для *in vitro* оценки фармакокинетических параметров биотрансформации лекарственных соединений, выявления и изучения свойств ингибиторов, для поиска новых лекарственных соединений и прогноза межлекарственных взаимодействий. Более того, разработанные подходы могут использоваться для контроля каталитической активности цитохромов P450 при разработке новых стратегий их иммобилизации на электродах.

В качестве замечания следует отметить, что при описании аналитических характеристик количественного электрохимического определения продуктов цитохром P450-зависимых реакций (таблица 2) вместо термина «предел определяемых концентраций» следует использовать «нижний предел количественного определения» (НПКО), чувствительность методики выражают в единицах концентрации анализируемых веществ.

На основании анализа автореферата можно заключить, что представленная работа полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения учёных степеней», утверждённого Постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013 г (с последующими изменениями), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора биологических наук, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени доктора биологических наук по специальности 1.5.4 - Биохимия.

Ведущий научный сотрудник лаборатории фармакокинетики

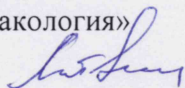
ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр

оригинальных и перспективных биомедицинских

и фармацевтических технологий»

доктор биологических наук по специальности

3.3.6 – «Фармакология, клиническая фармакология»



Литвин Александр Алексеевич

Контактные данные:

Адрес: 125315 г. Москва, ул. Балтийская, д.8, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный исследовательский центр оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий»

Тел: +7(495)601-21-57

E-mail: litvin_aa@academpharm.ru

Подпись в.н.с. Литвина А.А. удостоверяю:

Ученый секретарь ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр

оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий»,

кандидат биологических наук по специальности

3.3.6 – «Фармакология, клиническая фармакология»



Васильева Екатерина Валерьевна

« 10 » апреля 2025 г.