

ОТЗЫВ

на автореферат диссертационной работы Кузикова Алексея Владимировича «Электрохимические системы на основе изоферментов цитохрома P450: идентификация метаболитов и кинетический анализ», представленной на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности 1.5.4. – Биохимия.

Диссертационная работа Кузикова Алексея Владимировича посвящена разработке новых подходов для определения активности иммобилизованных на электроде ферментов суперсемейства цитохрома P450, имеющих большую медицинскую значимость. Подходы, основанные на электрохимических методах, широко применяются для исследования каталитической активности этих ферментов, однако существует необходимость решения ряда методологических проблем, связанных с идентификацией и количественным определением продуктов цитохром P450-зависимых реакций, протекающих в электрохимических системах, что делает диссертационную работу Кузикова А.В. весьма актуальной. Разработка новых высокопроизводительных, удобных и простых в практическом применении электрохимических систем для идентификации и количественного определения метаболитов, образующихся при протекании цитохром P450-зависимых каталитических реакций, имеет большое методологическое и практическое значение.

Автором диссертационной работы впервые предложена и развита методология электрохимической идентификации и количественного определения метаболитов цитохром P450-зависимых реакций, проведено исследование электрохимических свойств ряда субстратов и метаболитов цитохром P450-зависимых реакций. Показано, что метаболиты цитохром P450-зависимых реакций ароматического гидроксирования, деалкилирования ароматических соединений и ароматизации могут быть определены электрохимически за счет их прямого окисления на электроде при потенциалах, отличных от потенциалов окисления исходных субстратов. Кузиков А.В. виртуозно владеет электрохимическими методами, что позволило ему впервые разработать биэлектродную систему для определения активности цитохромов P450, в которой один из электродов служит для иммобилизации фермента и является донором электронов для восстановления иона железа гема, а второй электрод – для идентификации и количественного определения образующихся метаболитов путем их электрохимического окисления. Также впервые им был разработан оригинальный подход для определения активности CYP3A4 по отношению к маркерному субстрату гидрокортизону, при котором фермент иммобилизован на электроде, а образующийся метаболит 6 β -гидроксикортизол определяется методом флуоресцентной спектроскопии после химической дериватизации смесью серной кислоты и этанола. С помощью предложенных систем автором получены кинетические параметры стационарной кинетики иммобилизованных на электроде цитохромов P450 (CYP19A1, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1, CYP3A4), а также показана возможность применения разработанных систем для изучения ингибиторов этих ферментов. Созданная биэлектродная система не обладает высокой специфичностью, как, скажем, масс-спектрометрические методы, но имеет несомненную практическую и методологическую ценность при проведении конкретных исследований ферментных систем и конкретных субстратов и продуктов реакции.

Автореферат диссертации написан в хорошем научном стиле, полностью отражает основные результаты работы. Замечания по существу и оформлению диссертационной работы отсутствуют. Анализ автореферата диссертационной работы Кузикова А.В. позволяет заключить, что это самостоятельная, законченная научно-исследовательская работа, выполненная на высоком и современном экспериментальном уровне, она актуальна, обладает научной новизной и значительной долей практической значимости. Все выводы работы, выносимые на защиту, логично вытекают из представленных данных, они обоснованы и полностью соответствуют полученным результатам.

Основные результаты исследования отражены в 21 статье в рецензируемых научных изданиях и неоднократно докладывались автором на конференциях.

Учитывая вышеизложенное, считаю, что диссертационная работа Кузикова Алексея Владимировича «Электрохимические системы на основе изоферментов цитохрома P450: идентификация метаболитов и кинетический анализ» вносит значительный вклад в решение научной проблемы, связанной с разработкой и совершенствованием электрохимических подходов для исследования активности цитохромов P450. Работа является завершенным научным исследованием и по своей актуальности, научной новизне и практической значимости полученных результатов полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 года №842 (в ред. с последующими изменениями), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, а ее автор, Кузиков Алексей Владимирович, заслуживает присуждения ему ученой степени доктора биологических наук по специальности 1.5.4. – Биохимия.

Директор Федерального государственного бюджетного
учреждения науки Тихоокеанский институт
биоорганической химии им. Г.Б. Елякова
Дальневосточного отделения Российской академии наук
(ТИБОХ ДВО РАН), доктор химических наук по специальности
1.4.9. – Биоорганическая химия



Дмитренко Павел Сергеевич

Адрес:
ТИБОХ ДВО РАН, 690022, Владивосток,
проспект 100 лет Владивостоку, 159
Эл. почта: paveldmt@piboc.dvo.ru
Телефон: +7(904)6240862

28.03.2025

Подпись Дмитренко Павла Сергеевича, директора Федерального государственного бюджетного учреждения науки Тихоокеанский институт биоорганической химии им. Г.Б. Елякова Дальневосточного отделения Российской академии наук, доктора химических наук заверяю:

Ученый секретарь ТИБОХ ДВО РАН,
кандидат химических наук



Борисова Ксения Леонидовна