

ОТЗЫВ НА АВТОРЕФЕРАТ

диссертации Шмурака Владимира Игоревича «Сравнительный анализ связывающей и эстеразной активности сывороточного альбумина человека, быка и крысы», представленной на соискание учёной степени кандидата биологических наук по специальности 03.01.04 – биохимия.

Среди разнообразных показателей внутренней среды организма осмотическое и онкотическое давление занимают одно из главных мест. Величина онкотического давления колеблется в небольших пределах и на 80% определяется альбуминами вследствие их малых размеров и наибольшего содержания в плазме крови. Сывороточный альбумин - главный белок крови млекопитающих, где его концентрация может достигать 700мкМ. Альбумин связывает самые разные молекулы: воду и катионы металлов, свободные жирные кислоты и гормоны, неконъюгированный билирубин, соли желчных кислот, трансферрин, окись азота, аспирин и другие фармпрепараты и токсические соединения. Альбумин во многом определяет фармако- и токсикокинетику лекарств и токсических веществ, транспортируя их к тканям-мишеням или местам биотрансформации. В токсикологических и фармакологических исследованиях важно понимать специфику видовых различий экспериментальных животных для адекватной интерпретации полученных результатов при проведении доклинических и клинических испытаний, правильного расчета дозировок для человека. Одним из принципиальных особенностей крови экспериментальных животных - крыс и мышей - является наличие в ней карбоксилэстераз, тогда как в крови человека функции карбоксилэстераз выполняет альбумин. В то же время, эстеразная активность сывороточного альбумина изучена очень слабо, а исследования межвидовых отличий вообще не проводились. В связи с этим, актуальность темы диссертационной работы В.И. Шмурака не вызывает сомнений.

Цель работы заключалась в исследовании биохимическими и биофизическими методами связывающую и эстеразную активность сывороточного альбумина человека, быка и крысы в экспериментах *in vitro* и

in silico. В рамках проведенного исследования были определены кинетические и равновесные характеристики взаимодействия различных альбуминов с *n*-нитрофенилацетатом, параоксоном и зоманом, установлены сайты связывания и эстеразной активности альбуминов. Впервые проведен сравнительный анализ трех видов альбумина с использованием биохимических методов в сочетании с методами молекулярного моделирования, а также сравнительный кинетический и ингибиторный анализ начальных скоростей гидролиза субстратов на двух стадиях активности (предстационарное и стационарное состояния). Определены константы диссоциации и проведен анализ реципрокного влияния основных сайтов альбумина при взаимодействии с негидролизуемыми лигандами (варфарин, ибупрофен), установлена высокая селективность ибупрофена к сайту Садлоу II и низкая селективность варфарина к сайту Садлоу I. Методами молекулярного моделирования показано, что фосфорорганические соединения могут продуктивно взаимодействовать с сайтом Садлоу I альбумина. Обнаруженные сходства и различия альбумина разных видов животных позволят точнее оценивать экспериментальные данные с учетом видовой специфики, что важно для решения задач трансляционной медицины. Впервые проведен биохимический анализ функционирования двух сайтов альбумина в сочетании с анализом *in silico*. Полученные результаты вносят существенный вклад в развитие методологии доклинических исследований фармпрепаратов. Сочетание методов теоретической и экспериментальной оценки связывающей и эстеразной активности альбумина позволит найти способы направленного воздействия на определенные сайты или молекулу альбумина в целом лигандами природного и искусственного происхождения.

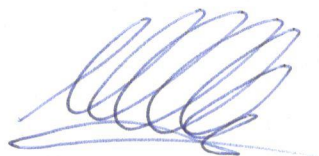
Эти и другие результаты, представленные в диссертационной работе В.И. Шмурака, имеют несомненную научно-практическую значимость для клинической биохимии, фармако- и токсикокинетических исследований. Проведённые диссертантом экспериментальные исследования выполнены на современном методическом уровне, в объёме, достаточном для статистически

корректных заключений. Количество публикаций по теме диссертации и апробация работы на научных форумах свидетельствуют о большом личном вкладе соискателя в выполнение диссертационной работы. Содержание автореферата отличается логической завершённостью и ясностью формулировок. Текст хорошо отредактирован, наиболее важные результаты представлены в таблицах и рисунках.

Вопросов и замечаний по содержанию, выводам и оформлению автореферата нет. Представленное диссертационное исследование по своей актуальности, научной новизне, практической значимости и методическому уровню исследований соответствует требованиям п.9 "Положения о присуждении ученых степеней", утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. №842 (в редакции постановления Правительства Российской Федерации от 21 апреля 2016 года №335), а его автор, Шмурак Владимир Игоревич, заслуживает присуждения искомой степени кандидата биологических наук по специальности 03.01.04 – биохимия.

Заведующий кафедрой клинической биохимии и лабораторной диагностики
ФГБВОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ,
Главный специалист Минобороны РФ по клинической лабораторной
диагностике,
доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН

29 мая 2018 г.



Иванов Андрей Михайлович

Специальность: 03.02.03 - микробиология
г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6, 194044
<http://www.vmeda-mil.ru>, e-mail: iamvma@mail.ru.
тел. +7-812-292-32-06

ПОДЛИННОСТЬ ПОДПИСИ

ЗАВЕРЯЮ

Заместитель начальника
отдела кадров ВМЕДА
подполковник медицинской службы

