

ОТЗЫВ
на автореферат диссертации Пошихонцевой Вероники Юрьевны
«Биосинтез макроциклического поликетид
такролимуса штаммами *Streptomyces tsukubaensis*»,
представленной на соискание ученой степени кандидата биологических
наук
по специальности 03.01.06 – Биотехнология (в том числе
бионанотехнология)

Диссертационное исследование Пошихонцевой Вероники Юрьевны посвящено изучению биосинтеза поликетидного макролида такролимуса тремя штаммами стрептомицетов, и разработке эффективного биотехнологического метода получения такролимуса с применением наиболее продуктивного штамма *Streptomyces tsukubensis* ВКМ Ас-2618Д. Такролимус является широко востребованным в хирургической практике иммунодепрессантом с высокой активностью при минимальных побочных эффектах, поэтому актуальность работы не вызывает сомнений.

Поставленная цель исследования была достигнута диссертантом при выполнении пяти тщательно обоснованных задач. Материал диссертационной работы изложен последовательно, логично и содержит информативные иллюстрации, подтверждающие полученные данные. Во введении обоснована актуальность темы, сформулированы цель и задачи исследования, а обзор литературы позволяет читателю достаточно полно ознакомиться с проблемой, решаемой автором данной квалификационной работы. Определены основные направления реализации цели, показана научная новизна, теоретическая и практическая значимость, степень достоверности и апробация результатов исследования, сформулированы положения, выносимые на защиту.

Результаты исследования включают видовую идентификацию двух штаммов стрептомицетов, продуцирующих такролимус – ВКМ Ас-2618Д и Т60 с отнесением их к виду *Streptomyces tsukubensis*. Проведенный анализ способности указанных штаммов к биосинтезу такролимуса позволил

выявить наиболее активный продуцент: *S. tsukubensis* ВКМ Ас-2618Д, а точнее – его диссоциантный вариант Д2, отличавшийся от исходного штамма ещё большей продукцией такролимуса. Автором была проведена оптимизация физико-химических и биохимических условий для увеличения биосинтеза такролимуса культурой *S. tsukubensis* ВКМ Ас-2618Д. Автор приводит интригующие факты стимулирующего влияния клеток грибов и их клеточных компонентов на увеличение продукции такролимуса, что позволяет предложить еще более продуктивную систему синтеза для получения этого иммунодепрессанта. Автором разработан комплексный метод получения такролимуса, включающий этап биосинтеза, а также метод выделения и очистки целевого вещества до фармакопейной чистоты.

Материалы диссертационной работы представлены в 18 научных публикациях, включающих статьи в журналах, рекомендованных ВАК РФ, индексируемых в базах данных WoS и Scopus, и один патент РФ.

К работе нет замечаний принципиального характера, которые повлияли на общую высокую оценку уровня проведенных исследований и достоверности полученных результатов. Тем не менее, есть несколько замечаний:

Несмотря на то, что в научной литературе встречаются оба варианта написания видового эпитета, и как указано в тексте диссертации «*tsukubensis*» является уточненным названием, автору следует использовать для своих штаммов один из этих двух вариантов *tsukubaensis* или *tsukubensis*.

В разделе «4.5.3.3 Влияние состава крахмала» при обсуждении результатов хотелось бы видеть больше сравнения с данными, полученными другими исследователями, а там где такие исследования отсутствуют – указания, что такие результаты получены впервые.

Вопросы

1. Влияние разветвленных высокомолекулярных крахмалов и целых клеток грибов или их компонентов на синтез такролимуса является интересным фактом. Имеются ли в мировой научной литературе работы, которые

описывают, например, влияние грибных клеток на синтез вторичных метаболитов у стрептомицетов?

2. Насколько стабильны диссоцианты штамма *S. tsukubensis* ВКМ Ас-2618Д? Возможны ли дальнейшие превращения диссоцианта Д2 в сторону диссоциантов с ещё большей продукцией такролимуса?

По своей актуальности, научной новизне и теоретико-практической значимости диссертационная работа Пошихонцевой Вероники Юрьевны «Биосинтез макроциклического поликетидов такролимуса штаммами *Streptomyces tsukubaensis*» полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842 (с изменениями, опубликованными в Постановлениях Правительства РФ № 335 от 21.04.2016, № 748 от 02.08.2016, № 650 от 29.05.2017, № 1024 от 28.08.2017, № 1168 от 01.10.2018), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а Пошихонцева Вероника Юрьевна заслуживает присуждения степени кандидата биологических наук по специальности 03.01.06 – Биотехнология (в том числе бионанотехнологии)

Старший научный сотрудник Научно-исследовательской лаборатории Микробные биотехнологии Института фундаментальной медицины и биологии Казанского федерального университета

PhD

Валидов Шамиль Завдатович

23 апреля 2021

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования "Казанский (Приволжский) федеральный университет"

Адрес: 420008, Казань, ул. Кремлевская, 18.

Телефон: (843) 233-71-09; Факс: (843) 292-44-48

Адрес электронной почты: public.mail@kpfu.ru

Web-сайт: <https://kpfu.ru>

