

## ОТЗЫВ

на автореферат диссертации

**Звоновой Елизаветы Александровны «Разработка биотехнологической платформы биосинтеза функционально активной пролонгированной формы интерферона бета-1b в бактериальной системе», представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.01.06 – биотехнология (в том числе бионанотехнологии).**

Рекомбинантный интерферон бета-1b применяется в лечении ремиттирующей-рецидивирующей и вторично-прогрессирующей форм рассеянного склероза. Несмотря на широкое и успешное использование этого препарата имеется ряд факторов, которые затрудняют его применение. В частности, необходимость частого введения препарата в ряде случаев становится причиной отказа пациентов от его применения ввиду индивидуальных нежелательных реакций. В связи с этим, создание и разработка новых форм зарекомендовавших себя препаратов для оптимизации их свойств является актуальной и очень востребованной задачей.

Автором диссертационного исследования, Звоновой Елизаветой Александровной, предпринята попытка создания пролонгированной формы интерферона бета-1b и разработка биотехнологической платформы для ее биосинтеза. Для этого на первом этапе была выбрана стратегия модификации рекомбинантного интерферона бета-1b путем слияния его открытой рамки считывания с рамкой, кодирующей ПАС-полипептид для усиления растворимости и, в перспективе, более длительного периода полувыведения. Были созданы две генно-инженерные конструкции, в которых ПАС-полипептид был слит с интерфероном бета-1b с N- и C-конца. Далее автором было показано, что приемлемый уровень экспрессии достигается в клетках выбранных штаммов *E. coli* только для конструкции, слитой с C-конца интерферона, IFN $\beta$ 1b-PAS. Последующие эксперименты позволили определить оптимальные условия для наработки IFN $\beta$ 1b-PAS и отладить методы выделения и очистки химерного белка. Вслед за этим Звонова Е. А. определила физико-химические характеристики наработанного белка, которые оказались соответствующими ожидаемым. Наконец, автором определена биологическая активность IFN $\beta$ 1b-PAS в системах как *in vitro*, так и *in vivo*. Проведенная модификация не оказала негативного влияния на активность интерферона бета-1b. Кроме того, было продемонстрировано, что позитивные качества нового белкового препарата, такие как растворимость и активность, не теряются со временем. Анализ фармакокинетических свойств IFN $\beta$ 1b-PAS при внутривенном введении препарата крысам показал значительное их улучшение по сравнению с препаратом без модификации.

В результате проведенной работы удалось детально охарактеризовать полученный модифицированный IFN $\beta$ 1b-PAS и показать его перспективность для

клинического применения, что может стать основой для дальнейших разработок с возможностью внедрения.

В целом диссертационная работа Звоновой Е. А. оставляет впечатление глубокого и всестороннего исследования, выполненного на высоком научном и методическом уровне, что подтверждается публикацией результатов работы в престижных международных научных журналах.

Диссертационная работа **«Разработка биотехнологической платформы биосинтеза функционально активной пролонгированной формы интерферона бета-1b в бактериальной системе»** по актуальности, новизне, теоретической и практической значимости соответствует критериям пп. 9–14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. № 842, и представляет собой завершённую научно-квалификационную работу, а ее автор, **Звонова Елизавета Александровна**, заслуживает присуждения искомой степени кандидата биологических наук по специальности 03.01.06 – биотехнология (в том числе бионанотехнологии).

Марахонов Андрей Владимирович

кандидат биологических наук,  
03.02.07 – генетика

Старший научный сотрудник  
лаборатории генетической эпидемиологии  
Федерального государственного бюджетного  
научного учреждения «Медико-генетический научный центр»

Адрес:  
115522 Москва, ул. Москворечье, д. 1  
Тел.: +7 (499) 612-86-07  
e-mail: [marakhonov@generesearch.ru](mailto:marakhonov@generesearch.ru)

Подпись кандидата биологических наук Марахонова А. В. **«УДОСТОВЕРЯЮ»**

Ученый секретарь  
Федерального государственного бюджетного научного  
учреждения «Медико-генетический научный центр»,  
кандидат медицинских наук

Воронина Екатерина Сергеевна

«28» марта 2019 г.

