ОТЗЫВ

на автореферат диссертации ЗАХАРЯНЦ Арпеник Акоповны "Доклиническая оценка биотрансформации новых антигипоксических соединений в системе *in vitro* с имитацией микроциркуляции», представленной на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности

03.01.06 – биотехнология (в том числе бионанотехнологии).

Интенсивное использование методов высокопроизводительного скрининга при разработке новых лекарственных препаратов делает все более актуальным разработку животных моделей, способных предсказывать эффективность и токсичность разрабатываемых препаратов для человека. Одним из аспектов данной проблемы является оценка гепатотоксичности потенциальных лекарств на самой ранней стадии разработки препарата с использованием современных технологических достижений, а именно биочипов с микроциркуляцией, имитирующей цикл сжатия-расслабления сердечной мышцы, и использующих трехмерные клеточные модели органов человека.

Объектом исследования А.А. Захарянц являлись два потенциальных антигипоксических препарата, открытых методом высокопроизводительного скрининга на клеточных репортерах. В диссертационной работе установлено, что мишенью этих соединений является HIF пролилгидроксилаза человека. Для подтверждения этого факта диссертантом была впервые разработана методика реактивации пролилгидроксилазы из телец включения *E.coli*, и показано прямое ингибирующее действие испытуемых соединений на ферментативную активность.

Разработка и оптимизация устройств типа «печень на чипе» состоит в максимальном приближении профиля экспрессии цитохромов P450 к таковому у человека. Для оценки предсказательной силы такого биочипа необходимо создание панели субстрат-ингибитор для набора изоформ цитохрома P450 и ее валидация с помощью хорошо изученных и охарактеризованных препаратов. Создание такой панели представляет большой практический интерес. Центральной задачей диссертационной работы и являлась разработка соответствующей панели, ее валидация и апробация для предсказания токсичности и путей биотрансформации двух рассматриваемых потенциальных антигипоксических препаратов. Следует отметить исключительно большой объем проделанной экспериментальной работы, которая успешно завершилась созданием искомой панели. Несомненно важным результатом является и показанное отсутствие гепатотоксичности новых разрабатываемых препаратов.

Диссертационная работа А.А. Захарянц выполнена на высоком экспериментальном и научном уровне, с использованием современных методов клеточной биологии, биохимии, хромато-масс-спектрометрии. Считаю, что работа А.А. Захарянц полностью соответствует требованиям ВАК РФ, предъявляемым к кандидатским диссертациям (п.п. 9-14 «Постановления о порядке присуждения ученых степеней» № 842 от 24.09.2013), а ее автор, А.А. Захарянц, безусловно, заслуживает присвоения искомой ученой степени кандидата химических наук по специальности 03.01.06 – «биотехнология (в том числе бионанотехнологии)».

Директор ФИЦ «Фундаментальные основы биотехнологии» РАН,

Член-корреспондент РАН, доктор химических наук, профессор В. О. Попов

119071 Москва, Ленинский проспект, д. 33, корп.2
тел. (495) 952-3441; vpopov@fbras.ru

Подпись Попова В.О.
ЗАВЕРЯЕТСЯ
Зав. канцелярией
«8» 12 2016 г.