

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).

В настоящее время высокие затраты на разработку лекарственных средств связаны с плохой предсказуемостью побочных эффектов у человека, в частности гепатотоксичности: половина препаратов,озванных с мирового рынка из-за гепатотоксичности за последнее десятилетие, не показывала таковой на модельных животных.

Новый подход к оценке токсичности еще на стадии доклинических испытаний состоит в использовании трехмерных клеточных моделей органов человека, расположенных в определенном порядке на микрофлюидном устройстве, имитируя порядок процессинга препаратов в организме человека. Для более узкого случая – исследования гепатотоксичности – такой биочип содержит только трехмерную модель из культивируемых гепатоцитов.

Работа А.А. Захарянц посвящена оптимизации действия такого чипа для предсказания токсичности и путей биотрансформации двух потенциально антигипоксических препаратов, выявленных ранее методом высокопродуктивного скрининга.

Центральной задачей являлась разработка панели субстрат-ингибитор для серии изоформ цитохрома P450, поскольку именно профиль экспрессии этих ферментов и отличает человека от животных, являясь причиной плохой предсказуемости токсичности продуктов метаболизма лекарственных средств для человека.

Диссертант успешно справился с этой задачей, выбрав наиболее значимые для метаболизма лекарств 4 изоформы фермента и разработав для них специфическую панель субстрат-ингибитор. Данная панель была успешно оптимизирована и воспроизвела основные черты метаболизма двух известных лекарственных препаратов, использованных для валидации панели субстрат-ингибитор.

В качестве объектов исследования были выбраны два потенциальных антигипоксических препарата, для которых в самом начале работы диссертант провел валидацию мишени – а именно разработал уникальную методику рефолдинга НIF пролилгидроксилазы человека из телец включения *E. coli* и показал, что данные вещества являются истинными ингибиторами очищенного фермента.

Далее А.А. Захарянц, используя т.н. «печень на чипе» и разработанную ею панель субстрат-ингибитор, показала, что оба исследуемых соединения не являются токсичными в широком диапазоне концентраций, и идентифицировала цитохромы Р450 2B6 и 3A4 как основные изоформы, метаболизирующие данные препараты.

Диссертационная работа А.А. Захарянц выполнена на высоком экспериментальном и научном уровне с использованием современных методов генетической инженерии, биохимии, и аналитической бионанотехнологии. Объем проделанной диссидентом работы впечатляет.

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)».

Доцент кафедры молекулярной
биологии биологического факультета
ФГБОУ ВО «Московский
государственный университет имени
М.В. Ломоносова»
доктор биологических наук

Егоров С.Н.

14.12.2016

119234 Москва, Ленинские горы, д.1., стр.12. Биологический факультет МГУ.
Телефон канцелярии 8 (495) 938-01-90.

Электронная почта info@mail.bio.msu.ru

