

О Т З Ы В

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).

Преодоление гипоксии организма, возникающей в результате инфаркта или инсульта является исключительно актуальной фундаментальной и практической задачей. Поэтому поиск новых соединений для ликвидации воздействия гипоксии и исследование их механизма действия представляет большой научный интерес. В работе А.А. Захарянц были проведены систематические исследования по изучению ингибиторного действия на пролилгидроксилазу человека двух соединений, для которых на линии клеток ранее был показан положительный эффект на активность специального фактора HIF, который является одним из ключевых факторов по преодолению гипоксии. Автором были клонированы гены трех изоферментов пролилгидроксилазы и разработана оригинальная высокоэффективная метода рефолдинга из телец включения. В результате было показано, что исследуемые соединения действительно ингибируют пролилгидроксилазу.

Вторая часть работы посвящена исследованию цитотоксичности и выяснению механизма метаболизма исследуемых соединений. Была показана высокая перспектива применения исследуемых соединений в качестве потенциальных лекарственных средств, поскольку они не проявляли цитотоксического действия при концентрациях, которые на два порядка выше концентрации, при которой происходит их положительное действие. Очень оригинальной и интересной является заключительная часть работы, в которой была предложена система, основанная на комплексной панели, состоящей из четырех типов цитохромов P450 и пар субстрат-ингибитор, специфичной для каждого из цитохромов. Следует отметить, что четыре выбранных CYP450 отвечают за метаболизм более, чем 75% соединений в микросомах (в первую очередь в печени). После валидации панели автор применил ее к объектам исследования. С помощью самых современных физико-химических методов и методов клеточной биологии было показано, что только два типа цитохромов - CYP2B6 и CYP3A4, участвуют в метаболизме исследуемых соединений и что сами соединения оказывают сильное активирующее действие на цитохром CYP2B6.

В заключение следует отметить, что диссертационная работа А.А. Захарянц выполнена на высоком научном и экспериментальном уровнях. Выводы диссертации соответствуют полученным экспериментальным данным. Результаты работы опубликованы в трех статьях в журналах из Перечня ВАК и доложены на международных конференциях. 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)».

Заведующий лабораторией молекулярных основ действия физиологически активных соединений
ФГБУН Институт молекулярной биологии им.
В.А. Энгельгардта Российской академии наук
чл.-корр. РАН, доктор химических наук, профессор

Кочетков С.Н.

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта
Российской академии наук
119991, Москва, ул. Вавилова, д. 32
тел. (499)135-2311
электронная почта isinfo@eimb.ru

