



Федеральное агентство научных организаций (ФАНО России)
Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
ИНСТИТУТ БИООРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ
им. академиков **М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова**
Российской академии наук
(ИБХ РАН)

ул. Миклухо-Маклая, 16/10, ГСП-7, Москва, 117997. Для телеграмм: Москва В-437, Биоорганика
телефон: (495) 335-01-00 (канц.), факс: (495) 335-08-12, E-mail: office@ibch.ru, www.ibch.ru
ОКПО 02699487 ОГРН 1037739009110 ИНН/КПП 7728045419/772801001

№ _____
на № _____ от _____

«Отзыв заверяю»

Ученый Секретарь ИБХ РАН
д. ф.-м. н. В.А. Олейников



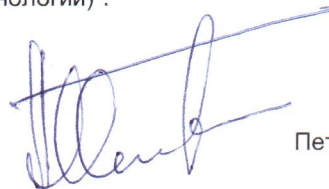
ОТЗЫВ

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)".

Работа Захарянц А.А. является комплексным завершённым исследованием, которая состояла из нескольких этапов: 1) Клонирование каталитического домена пролилгидроксилазы человека в клетках *E.coli* и разработка метода получения рекомбинантного фермента. Сравнение свойств растворимого фермента и препарата, полученного реактивацией из телец включения. 2) Подтверждение специфического ингибирования фермента молекулами-кандидатами, идентифицированными ранее как активаторы HIF с помощью скрининга на клеточных линиях. 3) Проверка соединений 7 и 8 в микробиореакторе (МБР) «Гомункулус» на основе сфероидов клеток линии НераRG для определения их гепатотоксичности. 4) Разработка и валидация панели специфических субстратов и ингибиторов четырех изоферментов P450, наиболее вовлеченных в трансформацию ксенобиотиков у человека, для использования в МБР «Гомункулус». Актуальность и важность запланированных исследований обусловлена важной ролью фактора HIF при ликвидации последствий гипоксии организма, которая возникает в результате различных тяжелых заболеваний. Об этом также свидетельствует высокая активность ведущих мировых биотехнологических и фармацевтических компаний по поиску ингибиторов HIF-пролилгидроксилазы, причем несколько соединений находятся на последних стадиях клинических испытаний. Исследуемые в данной работе ингибиторы проявляют физиологическую активность при более низких концентрациях, чем испытуемые соединения, т.е. они более эффективны. Автором последовательно были выполнены все запланированные эксперименты и были успешно решены все поставленные задачи. Среди наиболее интересных результатов следует отметить разработку с высоким выходом процедуры реактивации пролилгидроксилазы из телец включения. Полученный таким образом фермент был в несколько раз более активен, чем пролилгидроксилаза, экспрессируемая в растворимой форме. Вторым важным моментом является отсутствие цитотоксичности соединений 7 и 8 вплоть до их максимальной растворимости. Исключительно новой и оригинальной является часть работы, посвященная разработке, валидации и применению системы на основе панели из цитохромов P450 для изучения процесса гидроксилирования ксенобиотиков за счет микросомальной активности. Автор показала, что из 4 типов цитохромов только два участвуют в гидроксилировании изучаемых соединений. Важным и неожиданным является установление факта активации соединениями 7 и 8 цитохрома CYP2B6. Полученные данные очень важны для разработки рецептуры применения изучаемых соединений в качестве лекарственных средств отдельно и в присутствии других лекарственных препаратов. Хочется отметить большой объем работы, который превышает объем обычных кандидатских диссертаций, и комплексное использование самых современных методов исследования – масс-спектрометрия, молекулярная и клеточная биология, генетическая инженерия, биоинформатика и др. Данный факт обеспечивает надежность и достоверность полученных данных. Поэтому выводы работы также не вызывают сомнений.

В заключение можно сказать, что диссертационная работа Захарянц А.А. выполнена на высоком научном и экспериментальном уровнях и является законченным самостоятельным научным исследованием. Она написана ясным и четким научным языком, данные экспериментов оформлены аккуратно и наглядно. Результаты работы представлены в рецензируемых журналах из Перечня ведущих научных изданий ВАК РФ. По уровню проведенных исследований, актуальности, научной новизне и практической значимости работа соответствует всем требованиям, предъявляемым ВАК РФ к кандидатским диссертациям, а ее автор, Захарянц А.А. безусловно заслуживает присуждения искомой степени кандидата химических наук по специальности "03.01.06 – биотехнология (в том числе бионанотехнологии)".

Заведующий лабораторией клеточной биологии рецепторов
ФГБУН Институт биоорганической химии им. академиков
М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН,
доктор химических наук



Петренко А.Г.

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина
и Ю.А. Овчинникова Российской академии наук
117997 Москва, ГСП-7, улица Миклухо-Маклая, д.16/10
телефон 8(495)3354177
petrenkoag@gmail.com

8 декабря 2016 года