

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).

Объектами исследования, проведенного Захарянц А.А., являются два соединения (соединение 7 и соединение 8), которые, как ранее было показано на репортерной линии клеток, приводят в клетке к увеличению активности фактора, индуцируемого гипоксией (HIF) [Smirnova et al. Chem.Biol. 2010]. Этот фактор играет очень важную роль для преодоления последствий гипоксии, возникающих при инфарктах и инсультах. О важности и актуальности данного направления исследований свидетельствует присуждение Премии Ласкера в сентябре 2016 года за открытие и исследования физиологической роли фактора HIF и изучение стабильности этого фактора. Согласно имеющимся данным, деактивация HIF начинается за счет гидросилирования остатка пролина альфа-субъединицы HIF специальным ферментом пролилгидроксилазой (ПГ), для которой известно три изофермента. Однако в указанной выше работе ингибирование ПГ под действием соединений 7 и 8 показано не было. Поэтому в первой части работы диссертант выполнила большой объем работы, посвященный клонированию, экспрессии и рефолдингу ПГ. После получения препаратов очищенного фермента было показано, что активность ПГ ингибируется исследуемыми соединениями.

В дальнейшей части работы Захарянц А.А. показала, что соединения 7 и 8 не проявляют гепатоцитотоксичность. Работа проводилась в микробиореакторе с использованием специальной линии гепатоцитов, образующих сфероиды, которые имеют профиль и уровень экспрессии цитохромов P450 (CYP) наиболее близкий к природным гепатоцитам. Диссертантом была разработана панель из четырех CYP и специфичных для них пар субстрат-ингибитор. Панель была проверена на двух известных препаратах и с ее помощью были определены типы цитохромов, ответственных за конверсию в печени исследуемых соединений. Работа выполнена на самом высоком научном и экспериментальном уровнях с использованием самых современных и разнообразных методов – геновая инженерия, энзимология, клеточная биология и масс-спектрометрия. Особенно хочется отметить очень большой объем выполненной работы.

Автореферат диссертации написан грамотным научным языком, аккуратно оформлен и хорошо иллюстрирован. Результаты работы опубликованы в трех статьях в рецензируемых журналах из Перечня ведущих научных изданий ВАК РФ. По своему методическому уровню, объему представленного материала, его актуальности, практической значимости результатов, а также научной новизне работа Захарянц А.А. полностью соответствует требованиям ВАК РФ к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор, Захарянц Арпеник Акоповна, – присуждения искомой степени кандидата химических наук по специальности 03.01.06 – биотехнология (в том числе бионанотехнологии).

Зав. кафедрой химии природных соединений,
профессор химического факультета
ФГБУ ВО «Московский государственный
университет имени М.В.Ломоносова»
академик РАН, доктор химических наук

119091 Москва ГСП-1, Ленинские Горы, д.1, стр.3,
МГУ, Химический факультет
тел. (495) 939-1671
dekanat@chem.msu.ru

Донцова О.А.

13.12.2016

