

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, отозванных 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.

