

## Отзыв на автореферат

Чепановой Арины Александровны по теме диссертации  
«Разработка ингибиторов тирозил-ДНК-фосфодиэстеразы I в качестве сенсibilизаторов  
действия ингибитора топоизомеразы I»  
на соискание степени кандидата биологических наук  
по специальности 1.5.3. «молекулярная биология»

Современная стратегия борьбы с онкологическими заболеваниями направлена на разработку комбинированных эффективных и малотоксичных схем химиотерапии. Ведется непрерывный поиск новых подходов, включающих одновременное подавление нескольких терапевтических мишеней с использованием уже известных и новых ингибиторов. Одними из наиболее перспективных мишеней для создания новых препаратов являются ферменты репарации ДНК. Настоящая работа посвящена разработке новых ингибиторов тирозил-ДНК-фосфодиэстеразы I (Tdp1), которые могут быть использованы для повышения эффективности уже известных ингибиторов топоизомеразы I (Top1). Высокая актуальность и практическая значимость проведенных исследований не вызывают сомнений. Используемые в клинической практике ингибиторы Top1 (камптотецин, топотекан и иринотекан) стабилизируют ковалентный комплекс топоизомеразы Top1 с ДНК, что приводит к остановке репликации, разрывам ДНК и клеточной гибели. Tdp1 участвует в репарации ковалентных комплексов Top1 с ДНК, снижая эффективность ингибиторов Top1. Создание новых ингибиторов Tdp1 позволит повысить эффективность и снизить токсичность химиотерапии.

Цель, задачи и выводы работы четко сформулированы. Исследование выполнено на высоком научном-методическом уровне с использованием современных методов молекулярной-биологии и экспериментальной онкологии. В представленной работе поиск ингибиторов Tdp1 был проведен среди 140 производных известных биологически активных соединений: хромена, адамантана и усниновой кислоты. Были описаны малотоксичные и умереннотоксичные соединения, подавляющие активность Tdp1 в микромолярном и наномолярном диапазоне концентраций. Наиболее эффективными сенсibilизаторами опухолевых клеток к действию топотекана оказались гидразонотиазольные производные усниновой кислоты (соединения 9e и 20d), которые в нетоксичных концентрациях усиливали действие топотекана в 4,7 и 7,5 раз.

Достоверность полученных данных не вызывает сомнений. Эффективность ингибиторов Tdp1 была продемонстрирована на нескольких уровнях: молекулярном (определение IC<sub>50</sub> соединений методами ферментативной кинетики и флуориметрии), клеточном (оценка выживаемости клеток МТТ-тестом, анализ апоптоза проточной цитометрией, оценка повреждений геномной ДНК методом ДНК-комет) и на животных моделях (химиотерапевтическое тестирование *in vivo*). Показано, что ингибитор Tdp1 20d усиливает антиметастатический эффект топотекана на модели перевиваемой карциномы легких Льюиса мышей.

Есть небольшое замечание по оформлению и представлению данных – графиков выживаемости клеток с топотеканом и ингибиторами Tdp1, некоторые из которых оказались умеренно токсичными. В автореферате есть графики по цитотоксичности ингибиторов Tdp1 без топотекана, построенные для разных концентраций (панели слева), но концентрации, использованные для эксперимента с топотеканом (панели справа), не указаны в подписях к рисункам и не всегда указаны в тексте (например, рисунок 3). Хотя автор пишет, что в эксперименте с топотеканом были использованы нетоксичные концентрации ингибиторов Tdp1, правильнее было бы указать в подписях к рисункам точные концентрации и базовый процент выживаемости клеток при данных концентрациях. Также в разделе «Апробация и публикация результатов» не перечислены конференции, на

которых были представлены результаты. Данные замечания носит рекомендательный характер и не влияют общую высокую оценку работы.

В целом работа является целостным законченным научным исследованием с высоким потенциалом практического применения. Высокий научный уровень и значимость полученных результатов подтверждаются 8 публикациями, в том числе в международных высокорейтинговых журналах первого квартала (Journal of Natural Products, European Journal of Medicinal Chemistry).

Представленная к защите работа и автореферат полностью соответствуют всем требованиям, установленным пп. 2.1–2.5 Положения о присуждении ученых степеней в Институте химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а Чепанова А.А. заслуживает присуждения степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.3. «молекулярная биология».

Заведующий лабораторией репликации поврежденной ДНК  
Института молекулярной генетики, НИЦ «Курчатовский научный центр»,  
пл. ак. Курчатова 2, Москва, 123182

+7-499-196-00-15; amakarova-img@yandex.ru

к.б.н. Макарова А.В.

Я, Макарова Алена Владимировна, даю согласие на включение  
Моих персональных данных в документы, связанные с защитой  
Чепановой Арины Александровны.

Подпись заверяю

Ученый секретарь Института молекулярной генетики,  
НИЦ «Курчатовский научный центр»

к.б.н. Л.Е. Андреева

