

## Отзыв

на автореферат диссертации **Чепановой Арины Александровны**  
«Разработка ингибиторов тирозил-ДНК-фосфодиэстеразы 1 в качестве сенсibilизаторов действия ингибитора топоизомеразы 1», представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.3. – молекулярная биология

Актуальность диссертационного исследования обусловлена крайне неблагоприятной ситуацией быстрого роста онкозаболеваний. Высокий процент заболеваемости и смертности от онкологических заболеваний требуют применения высокодозной очень токсичной химиотерапии, которая до сих пор остается одним из основных, а иногда и единственным средством лечения. С целью повышения эффективности лечения онкозаболеваний является необходимость в постоянном совершенстве стратегий онкотерапии.

Одной из таких стратегий является поиск ингибиторов ферментов системы репарации ДНК, а именно ингибиторов тирозил-ДНК-фосфодиэстеразы 1 (Tdp1) – фермента, препятствующего накоплению ковалентных аддуктов топоизомеразы 1 (Top1) с ДНК за счет гидролиза 3' фосфотирозильной связи.

На данный момент только два производных камптотецина (топотекан и иринотекан), стабилизирующие комплекс Top1-ДНК, применяются в клинической практике для лечения ряда онкологических заболеваний.

Применение ингибиторов Tdp1 может увеличить эффективность терапии и/или снизить число и интенсивность побочных эффектов традиционных препаратов.

В этой связи, диссертационная работа Чепановой А. А., посвящённая поиску ингибиторов Tdp1 среди производных природных биологически активных веществ и изучению их способности сенсibilизировать опухоли к действию ингибитора Top1 топотекана – противоопухолевого препарата, используемого в клинике как никогда актуальна и значима.

В частности, была проведена обширная работа по скринингу ингибиторной активности в отношении очищенного фермента Tdp1 для 140 новых производных хромена, адамантана и производных усниновой кислоты, относящихся к подклассам цианопроизводных, арилиденфураноновых и гидразонотиазольных производных, усниноновой кислоты, синтезированных сотрудниками Отдела медицинской химии НИОХ СО РАН.

Проведенный анализ результатов связь «структура - активность» и «доза – эффект» показал, что производные хромена, адамантана и цианопроизводные усниновой кислоты подавляют активность Tdp1 в микромолярном диапазоне концентраций (величины IC50

0,64–15 мкМ), а фураноновые и гидразонотиазольные производные усниновой кислоты ингибируют Tdp1 в наномолярных концентрациях (значения IC<sub>50</sub> от 10 нМ).

Для наиболее эффективных ингибиторов Tdp1 в отношении перевиваемых линий опухолевых клеток производных было изучена цитотоксичность и показано, что производные на основе хромона, адамантана и усниновой кислоты обладают умеренной цитотоксичностью или нетоксичны.

При изучении влияния новых производных на цитотоксическое действие топотекана показано, что наиболее эффективными сенсibilизаторами опухолевых клеток к действию топотекана оказались гидразонотиазольные производные усниновой кислоты **9e** и **20d**, которые усилили действие топотекана в 4,7 и 7,5 раз, соответственно.

Также, хотелось отметить, что впервые методом ДНК-комет было показано увеличение количества повреждений ДНК при совместном использовании соединений **9e** или **20d** с топотеканом по сравнению с применением только топотекана. Индивидуальные соединения не вызывали накопления повреждений ДНК, что косвенно может указывать на Tdp1, как молекулярную мишень в живой клетке для исследуемых соединений.

Важным моментом работы является и то, что для наиболее перспективного ингибитора Tdp1 производного усниновой кислоты **20d** при совместном использовании с топотеканом установлено увеличение количества апоптотических клеток, что позволит существенно снизить концентрацию топотекана, а значит и токсическое воздействие при его использовании. Исследования проведены не только *in vitro*, но и получили подтверждения в экспериментах *in vivo* на модели карциномы Льюис мышей. Показано, что ингибитор Tdp1 на основе усниновой кислоты **20d** в комбинации с топотеканом усиливает противоопухолевый и антимагистатический эффект последнего.

Гидразонотиазольное производное усниновой кислоты **20d** выбрано в качестве перспективного кандидата для дальнейшей разработки в качестве сенсibilизатора действия топотекана.

Исследование проведено на высоком методическом уровне, с использованием современных методов, включая эксперименты *in vitro* и *in vivo*, и представляет собой законченный научный труд. Достоверность полученных результатов обусловлена их корректной статистической обработкой.

Автореферат написан в традиционном стиле, с использованием достаточного количества иллюстративного материала. Содержание автореферата полностью отображает результаты работы, раскрывает положения, выносимые на защиту. Выводы хорошо сформулированы, конкретны, соответствуют цели и задачам, поставленным в работе.

По материалам диссертационной работы опубликовано 14 научных работ, из которых 8 статей в рецензируемых научных журналах, включенных в Перечень ВАК. Основные положения работы доложены и обсуждены на 6 российских и международных конференциях.

Работа имеет большое фундаментальное значение для молекулярной биологии, экспериментальной онкологии, медицинской химии. Практическая значимость - разработка новых ингибиторов Tdp1 на основе растительных метаболитов с целью повышения эффективности и снижения токсического воздействия химиотерапии.

### Заключение

Таким образом, на основании автореферата диссертация Чепановой А.А. «Разработка ингибиторов тирозил-ДНК-фосфодиэстеразы 1 в качестве сенсibilизаторов действия ингибитора топоизомеразы 1» соответствует 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. Автор диссертации Чепанова А.А заслуживает присуждения учёной степени биологических наук по специальности 1.5.3. – молекулярная биология.

Заведующая лабораторией  
фармакологических исследований  
Отдела медицинской химии  
Федерального государственного бюджетного  
учреждения науки Новосибирского института  
органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН,  
профессор, доктор биологических наук

Толстикова Татьяна Генриховна

630090, г. Новосибирск, проспект Академика Лаврентьева, д. 9  
тел.: 8(383)330-07-01, вн. тел. 2-49  
e-mail: tg\_tolstikova@mail.ru

Я, Толстикова Татьяна Генриховна даю согласие  
на включение моих персональных данных  
в документы, связанные с защитой  
Чепановой Арины Александровны.

Подпись профессора Т.Г. Толстиковой  
Заверяю Ученый секретарь НИОХ СО РАН  
к.х.н.



Роман Андреевич Бредихин