

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

Диссертационная работа Чепановой Арины Александровны посвящена анализу эффективности различных ингибиторов фермента системы репарации ДНК тирозил-ДНК-фосфодиэстеразы 1 (Tdp1), которые могут быть использованы для повышения эффективности уже известных ингибиторов топоизомеразы 1 (Top1), таких как топотекан.

Поскольку фермент Tdp1 препятствует накоплению ковалентных аддуктов Top1 с ДНК, он противодействует эффективным противораковым препаратам, ингибирующим Top1, и высокая активность этого фермента является вероятной причиной лекарственной устойчивости некоторых видов рака. Применение качественных ингибиторов Tdp1 может значительно увеличить эффективность терапии злокачественных заболеваний.

Автор диссертации подробно изучил большой набор соединений на основе природных биологически активных веществ в качестве ингибиторов Tdp1. В результате проведенной работы было выявлено, что многие производные на основе хромена, адамантана и усниновой кислоты (УК) обладают высокой ингибирующей активностью в отношении Tdp1. Так, производные хромена, адамантана и цианопроизводные УК подавляют активность Tdp1 в микромолярном диапазоне концентраций (величины IC_{50} 0,64–15 мкМ), а фураноновые и гидразонотиазольные производные УК ингибируют Tdp1 в наномолярных концентрациях (значения IC_{50} от 10 нМ). Важным аспектом работы было изучение цитотоксичности исследуемых ингибиторов, причем большинство из них оказались умеренно токсичны или совсем нетоксичны в отношении изученных клеточных линий. Изучение цитотоксичности позволило автору выбрать нетоксичные концентрации соединений для изучения их влияния на цитотоксический эффект топотекана. Важно, что некоторые производные адамантана и усниновой кислоты усиливали цитотоксическое действие топотекана в отношении различных перевиваемых линий опухолевых клеток, то есть продемонстрировали сенсibilизирующий эффект. Наиболее эффективными сенсibilизаторами оказались гидразонотиазольные производные усниновой кислоты. С помощью метода ДНК-комет было выявлено, что при совместном использовании топотекана и гидразонотиазольных производных усниновой кислоты усиливалось накопление повреждений ДНК, тогда как сами производные усниновой кислоты не имели генотоксического эффекта. Эти результаты подтвердились исследованием соединения-лидера методом проточной цитометрии, в котором было показано, что соединение-лидер (производное усниновой кислоты) не индуцирует апоптоз, но усиливает проапоптотический эффект топотекана.

На основании результатов *in vitro* автор выбрал соединение-лидер для исследований *in vivo*, в которых сенсibilизирующий эффект производных УК изучали на солидной карциноме лёгких Льюис. В результате показано, что противоопухолевый и антиметастатический эффект топотекана значительно усиливается при сочетанном применении с гидразонотиазольным производным УК 20d. Эти эксперименты показывают, это соединение 20d является перспективным кандидатом для дальнейшей разработки в качестве сенсibilизатора действия топотекана.

По результатам работы было опубликовано 8 статей в рецензируемых научных журналах с хорошим рейтингом. Также результаты были представлены на шести конференциях, где соискатель был докладчиком.

Из небольших замечаний стоит отметить, что рисунок 1 не переведен на русский язык. Первое предложение последнего абзаца на стр. 6 и последнее предложение на стр. 16 дублированы. В тексте нет ссылки на рис. 4В. Работу бы сильно улучшило обоснование разного набора и комбинаций клеточных линий для исследования цитотоксического эффекта разных ингибиторов. Безусловно, это редакционные замечания, не умаляющие высокое значение данной работы.


Данная работа выполнена на высоком экспериментальном уровне, данные получены с использованием современных методов проведения научных исследований, включая эксперименты *in vitro* и *in vivo*, и представляет собой законченный научный труд. Таким образом, все поставленные научные задачи решены, а выводы соответствуют результатам.

Работа Чепановой А.А. 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 кандидата биологических наук по специальности 1.5.3. – молекулярная биология.

Заведующий лабораторией сравнительной геномики
Федерального государственного бюджетного учреждения науки
Институт молекулярной и клеточной биологии СО РАН,
д.б.н., профессор РАН


Владимир Александрович ТРИФОНОВ
23 ноября 2022 г.

Подпись д.б.н. В.А. Трифонова заверяю
Ученый секретарь ИМКБ СО РАН, к.б.н.


Лариса Григорьевна АХМЕРОВА
23 ноября 2022

ФГБУН Институт молекулярной и клеточной биологии СО РАН
Пр. Ак. Лаврентьева 8/2
630090 Новосибирск
Тел: 363-90-41
<https://www.mcb.nsc.ru/mcb>

