

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 исследования Чепановой Арины Александровны не вызывает сомнений, поскольку оно направлено на совершенствование химиотерапии с использованием топотекана. В настоящее время данный противоопухолевый препарат по рекомендациям Российского общества клинической онкологии входит в протоколы комбинированной химиотерапии при мелкоклеточном раке легкого, раке яичников, раке шейки матки, опухолях головного мозга и саркоме Юинга. Использование топотекана в комбинации с сенсibilизатором может существенно увеличить эффективность его действия и изменить терапевтический интервал, позволяя снизить токсические эффекты химиотерапии.

В работе Чепановой А.А. был использован современный метод оценки активности тирозил-ДНК-фосфодиэстеразы 1 на основе биосенсора ДНК, позволивший провести анализ 140 новых производных природных соединений хромена, адамантана и усниновой кислоты, обладающих биологической активностью.

В ходе исследования автором работы было впервые установлено, что производные хромена подавляли активность фермента, но не оказали сенсibilизирующего влияния на цитотоксический эффект топотекана в отношении клеток линии аденокарциномы легкого A549, в связи с чем был сделан вывод об неперспективности их дальнейшего изучения.

При изучении адамантанзамещенных производных Чепановой А.А. впервые установлено, что тиоамиды более активны в отношении тирозил-ДНК-фосфодиэстеразы 1, чем их амидные аналоги и что 2-адамантанзамещенные производные более активны по сравнению с 1-адамантанзамещенными изомерами. Эти соединения демонстрировали низкую собственную цитотоксичность в отношении ряда перевиваемых линий опухолевых клеток, и способны усиливать действие топотекана *in vitro*.

Далее автор впервые продемонстрировала, что более перспективными ингибиторами тирозил-ДНК-фосфодиэстеразы 1, способными сенсibilизировать клетки к действию топотекана являются производные усниновой кислоты. Были изучены эффекты цианопроизводных, арилиденфураноновых, тиазольные, аминотиазольные,

гидразонотиазольные производные усниновой кислоты. Среди производных усниновой кислоты наиболее эффективными ингибиторами тирозил-ДНК-фосфодиэстеразы 1, способными сенсibilизировать клетки к действию топотекана, оказалось арилиденгидразонотиазольное 20d и терпеногидразонотиазольное 9e. Затем соискателем проведена оценка влияния этих соединений на мутагенный, цитостатический и проапоптотический эффекты топотекана. Влияние этих соединений на эффекты топотекана автор продемонстрировала на опухолевых клетках линии аденокарциномы толстой кишки НСТ-116, линии рака молочной железы MCF-7, аденокарциномы легкого А-549. На основе этого анализа в качестве «лидерного» соединения, обладающего способностью сенсibilизировать клетки к действию топотекана за счет ингибирования тирозил-ДНК-фосфодиэстеразы 1, было выбрано производное усниновой кислоты 20d и изучено его влияние на противоопухолевую и метастатическую активность топотекана в отношении карциномы Льюис мышей.

Таким образом, диссертационное исследование актуально, имеет логичную структуру, выполнено с использованием современных молекулярно-биологических методов исследования, обладает высоким уровнем новизны и научно-практической значимости и представляет собой цельное, завершенное исследование. Выводы исследования и положения, выносимые на защиту, четко соответствуют полученным автором результатам.

В качестве замечания могу отметить лишь наличие ряда терминологических неточностей. Так, обсуждая характеристики опухолевых клеток, автор называет их «раковыми», в то время как в русскоязычной научной литературе термин «рак» соответствует злокачественным новообразованиям только эпителиального происхождения; автор называет пассируемые линии опухолевых клеток «перевиваемыми», в то время как термин «перевиваемые» используется лишь в отношении перевиваемых на животных опухолевых штаммов, обсуждая изменения, которые являются «статистически значимыми», автор называет их «заметными». Кроме того, в автореферате 6 раз использовано слово «примерно», в то время как в научном исследовании должно соблюдаться приведение точного результата.

Таким образом, диссертационное исследование Чепановой Арины Александровны, представляет собой оригинальное, самостоятельное, завершенное научное исследование, выполненное на актуальную тему, обладающее высоким уровнем новизны и научно-практической значимости, в котором представлено решение ряда задач по поиску новых модуляторов активности химиотерапевтического препарата с целью совершенствования противоопухолевой терапии, что свидетельствует о


соответствии представленной научно-квалификационной работы требованиям пп. 2.1–2.5 Положения о присуждении ученых степеней в Институте химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН. Автор диссертационного исследования «Разработка ингибиторов тирозил-ДНК-фосфодиэстеразы 1 в качестве сенсбилизаторов действия ингибитора топоизомеразы 1» Чепанова Анна Александровна заслуживает присуждения ученой степени кандидат биологических наук по специальности 1.5.3 – молекулярная биология.

Якубовская Марианна Геннадиевна,
доктор медицинских наук,
заведующая отделом химического канцерогенеза
НИИ канцерогенеза

ФГМУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина» Минздрава России
Москва, 115478, Каширское шоссе 24.

Электронный адрес: mgyakubovskaya@mail.ru

Телефон +74993235822


17.11.2022.

Подпись Якубовской Марианны Геннадиевны заверяю.

Красильников Михаил Александрович
директор НИИ канцерогенеза

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина» Минздрава России

