

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

на диссертационную работу

Чепановой Арины Александровны

**«Разработка ингибиторов тирозил-ДНК-фосфодиэстеразы 1 в качестве сенситизаторов действия ингибитора топоизомеразы 1»,
представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.3 – молекулярная биология**

Актуальность. Тирозил-ДНК-фосфодиэстераза 1 (Tdp1) является одним из белков репарации ДНК, препятствующим накоплению ковалентных аддуктов топоизомеразы 1 (Top1) с ДНК за счет гидролиза 3'-фосфотирозильной связи. Поэтому Tdp1 входит в число перспективных мишеней для усиления эффекта химио- и радиотерапии онкологических заболеваний, как в варианте использования только ингибиторов Tdp1, так и при их сочетании с использованием ингибиторов других белков репарации, в особенности ингибиторов Top1. В этой связи диссертационная работа А.А. Чепановой, направленная на поиск новых эффективных ингибиторов Tdp1 среди производных природных биологически активных веществ и изучение их способности повышать чувствительность злокачественных клеток к действию ингибитора Top1 топотекана, являющегося известным противоопухолевым препаратом, безусловно является высокоактуальной.

Научная новизна, теоретическая и практическая значимость. В ходе выполнения диссертационной работы А.А. Чепановой получен ряд важных фундаментальных результатов. Прежде всего ею впервые было показано, что многие химические производные природных биологически активных веществ (хромена, адамантана и усниновой кислоты) подавляют активность Tdp1. При этом наиболее эффективными ингибиторами являются производные усниновой кислоты. В частности, А.А. Чепановой было установлено, что гидразонотиазольные производные усниновой кислоты 9e и 20d, являясь высокоэффективными ингибиторами Tdp1, усиливают накопление повреждений ДНК, вызванных ингибитором Top1 топотеканом, и усиливают про-апоптотический эффект этого лекарственного препарата. Важным

результатом является также то, что в примененных в работе концентрациях эти соединения не проявляли собственной цитотоксической активности. В завершение работы, с использованием модели перевиваемой опухоли мышей соискатель показала, что производное усниновой кислоты 20d усиливает противоопухолевое и антиметастатическое действие топотекана в условиях *in vivo*. Практическая значимость работы состоит в обнаружении ряда новых соединений, способных увеличивать эффективность противоопухолевых препаратов, направленных на повреждение ДНК, и перспективных для борьбы с лекарственно устойчивыми опухолями.

Структура диссертационной работы. Диссертация построена в соответствии с общепринятой схемой и изложена на 154 страницах (без приложения), включает 53 рисунка и 9 таблиц. Список литературы содержит 244 литературных источника. Приложение на 32 страницах включает 9 таблиц. Обзор литературы содержит достаточно полную и хорошо систематизированную подборку сведений о структуре и свойствах тирозил-ДНК-фосфодиэстеразы 1, ее роли в репарации ДНК и проводящихся в мире работах по поиску ингибиторов Tdp1, перспективных для использования в терапии онкозаболеваний. Главы 2 и 3 диссертации, в которых изложены использованные в работе материалы и методы, а также полученные результаты и их обсуждение, написаны достаточно подробно, четко и ясно. Завершают текст диссертации емкое и логически выстроенное заключение и хорошо сформулированные выводы.

Автореферат. Автореферат по составу представленных результатов и сделанных выводов идентичен таковым в тексте диссертации А.А. Чепановой. Все полученные результаты апробированы на международных и отечественных конференциях и симпозиумах. Результаты диссертационной работы отражены в 8 публикациях в ведущих рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК.

Замечания:

Недостатки диссертации несущественны и носят в основном редакционный характер. Прежде всего, поскольку автор занимается исследованием химически модифицированных природных соединений и неоднократно упоминает об их доступной сырьевой базе, целесообразно было бы указать в диссертации природные источники для каждой группы этих биологически активных веществ, а не только для усниновой кислоты.

Обзор литературы было бы хорошо завершить заключением, подводящим к целям и задачам работы. Такая попытка автором предпринята, но эта часть работы выглядит не вполне завершенной.

В тексте диссертации встречаются неудачные выражения. Например, в заголовках ряда таблиц главы 3 «Результаты и обсуждение» вместо употребления принятых терминов «концентрация полумаксимального ингибирования» и «концентрация полумаксимальной цитотоксичности» автор пишет о полуингибирующих и полуцитотоксических концентрациях. Совершенно загадочным выглядит в таблице 1.1 упоминание «Канцерогенных аддуктов с мелкими бороздками».

Однако сделанные замечания никак не снижают ценности диссертации Арины Александровны Чепановой.

Заключение. Диссертация Чепановой Арины Александровны «Разработка ингибиторов тирозил-ДНК-фосфодиэстеразы 1 в качестве сенсibilизаторов действия ингибитора топоизомеразы 1», представленная на соискание ученой степени кандидата биологических наук, является продуманной и законченной научно-квалификационной работой, которая полностью соответствует профилю научной специальности 1.5.3 – молекулярная биология. Поскольку результаты автора по подавлению активности тирозил-ДНК-фосфодиэстеразы 1 новыми соединениями являются решением задачи, имеющей принципиальное значение для изучения механизмов репарации ДНК и способов ее блокировки, а также по новизне, научной и практической ценности полученных результатов диссертация полностью соответствует требованиям пп. 2.1-2.5 «Положения о присуждении ученых степеней в

Институте химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН»,
предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук,
а ее автор - Чепанова Арина Александровна – заслуживает присуждения
ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.3 –
молекулярная биология.

Официальный оппонент

/Т.И. Меркулова/

Меркулова Татьяна Ивановна

630090, Новосибирск, пр.ак.Лаврентьева,10
e.mail: merkulova@bionet.nsc.ru, Федеральное
государственное бюджетное научное учреждение
«Федеральный исследовательский центр
Институт цитологии и генетики Сибирского
отделения Российской академии наук»,
главный научный сотрудник лаборатории
регуляции экспрессии генов, доктор биологических наук,
профессор.

Подпись Меркуловой Т.И. заверяю

~~Начальник ОК ФГБНУ ФИЦИИ СО РАН:~~

*Заместитель руководителя
кадровой службы*



Е. У. Скакова

16.11.2022