

## Отзыв

научных руководителей о **Чепановой Арине Александровне**, представившей диссертацию «Разработка ингибиторов тирозил-ДНК-фосфодиэстеразы 1 в качестве сенсibilизаторов действия ингибитора топоизомеразы 1» на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.3 – молекулярная биология

Чепанова Арина Александровна закончила биологический факультет Кемеровского государственного университета в 2015 г. (бакалавр), закончила магистратуру на кафедре физико-химической биологии и биотехнологии Алтайского государственного университета в 2017 г. по специальности «биология» под руководством Лаврик О.И., затем поступила в аспирантуру ИХБФМ СО РАН. С 2016 года она работает в нашей лаборатории. Основное направление исследований в течение выполнения диссертаций магистра и аспиранта состояло в разработке ингибиторов фермента репарации ДНК тирозил-ДНК-фосфодиэстеразы 1 в качестве сенсibilизаторов противоопухолевого действия топотекана.

Онкологические заболевания являются одной из основных причин смертности в мире. Перспективной мишенью для лечения онкологических заболеваний является тирозил-ДНК-фосфодиэстераза 1 (Tdp1). Tdp1 – фермент репарации ДНК, удаляющий повреждения ДНК, создаваемые топоизомеразой 1 (Top1) под действием камптотецина и его производных топотекана и иринотекана, противораковых препаратов, используемых в клинике для лечения мелкоклеточного рака легких, рака яичников, рака матки и колоректального рака. Tdp1 расщепляет 3'-фосфодиэфирную связь между остатком Top1 и 3'-концом ДНК, удаляя тройной комплекс Top1–ДНК–камптотецин, тем самым Tdp1 противостоит ингибиторам Top1. Ингибирование Tdp1 может усилить терапевтический эффект топотекана и иринотекана, поэтому разработка ингибиторов Tdp1 и изучение их эффективности как сенсibilизаторов действия топотекана является актуальной задачей.

А.А. Чепанову отличает высокая работоспособность и хорошие способности в освоении новых методов и выполнении экспериментов. Она овладела следующими методами: наработкой, выделением и очисткой рекомбинантного белка Tdp1, флуоресцентной детекцией активности Tdp1, щелочным методом ДНК-комет, методом окрашивания клеток Annexin V-FITC/PI для оценки типа клеточной гибели, ведением клеточных культур, постановкой ММТ-теста для оценки собственной токсичности соединений и их влияния на цитотоксический эффект топотекана, анализом и обработкой полученных результатов, что позволило ей выполнить большую по объему работу, в результате которой найдены эффективные соединения – кандидаты для

дальнейших исследований. В работе Чепановой А.А. впервые проведено систематическое исследование, в результате скрининга 140 новых соединений были обнаружены высокоэффективные ингибиторы Tdp1. Была изучена их цитотоксичность в отношении перевиваемых опухолевых клеток, отобраны соединения, способные sensibilizировать цитотоксическое действие топотекана *in vitro*. Получены данные о способности этих соединений повышать количество повреждений ДНК, вызванных топотеканом в клетке, а также усиливать проапоптотические свойства топотекана на клеточные культуры. Чепановой А.А. получены данные о sensibilizации противоопухолевого и антиметастатического действия топотекана на модельной опухоли мышей с помощью ингибитора Tdp1, а соединение-лидер может рассматриваться как перспективный кандидат для разработки сопровождающей терапии при лечении онкологических заболеваний.

К настоящему моменту Чепановой А.А. выполнен ряд исследований, по результатам которых опубликовано тринадцать статей в рецензируемых журналах, в том числе восемь, вошедших в диссертационную работу. Результаты работы были представлены на шести научных конференциях, в том числе международных. Также Чепановой А.А. был получен грант, проводимый совместно РФФИ и Правительством Новосибирской области в 2020 г.

Диссертация, подготовленная Чепановой А.А., соответствует требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а Чепанова А.А. заслуживает присуждения ей ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.3 – молекулярная биология.

Научные руководители

академик РАН, профессор, д.х.н.

 /О.И.Лаврик

к.х.н., с.н.с. ЛБХФ ИХБФМ СО РАН

 /А.Л. Захаренко

Подпись Лаврик О.И. и Захаренко А.Л. заверяю

Учёный секретарь ИХБФМ СО РАН

к.х.н.



 /Новопашина Д.С./