

ОТЗЫВ

на автореферат диссертационной работы Косьяновой Александры Асадовны на тему: «Противоопухолевый потенциал клофазимина на модели глиобластомы», представленную на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 3.3.6 «Фармакология, клиническая фармакология»

Согласно классификации Всемирной Организации Здравоохранения, глиобластома – самая агрессивная глиальная опухоль астроцитарного ряда, IV степени злокачественности. Одной из причины резистентности к лечению являются опухолевые стволовые клетки, в которых ключевым сигнальным путем может быть продуцирующие *Wnt* - белки. Комбинация лекарственных средств, подавляющих синтез и биологическую активность β -катенина, с иммунотерапией может блокировать внутриклеточные механизмы фенотипической гетерогенности и пластичности ОСК, повышая антиглиомную активность цитостатиков и, тем самым, продлить жизнь больного. В этой связи особый интерес представляют перепрофилируемые лекарственные средства, среди которых высокую противоопухолевую активность при раке кишечника, яичников, трижды-негативном раке молочной железы и ряде других инвазивных карцином показал противолепрозный препарат клофазимин.

Диссертационное исследование Косьяновой А.А. посвящено одной из актуальных проблем онкологии, а именно, - поиску эффективных перепрофилируемых лекарственных средств с высокой противоопухолевой активностью. Научная работа диссертанта представляет собой экспериментальную модель использования клеточной линии U87MG и T98G ГБ человека, С6 глиомы крысы, полученные из клеточных культур АТСС. Характеристики культур соответствовали паспортным параметрам и подтверждены сертификатами соответствия.

Автором исследования внедрены и использованы в своей экспериментальной работе опухолевые клеточные и дендритноклеточные вакцины. Контроль осуществляли, с использованием 150 половозрелых крыс-самцов в эксперименте, путем контроля клеток костного мозга, метода получения клеток ГБ с индуцированной химиорезистентностью, цитотоксического действия лекарственных веществ *in vitro*, проточной цитометрии, ПЦР исследования, вестерн-блоттинга белков, экспериментального облучения *in vivo*, фармакологического тестирования *in*

vivo, морфологического и иммуногистохимического исследований, иммуноферментного анализа.

В данной научной работе получены практически значимые результаты по исследованию противоопухолевого потенциала клофазимина, разработана экспериментальная модель химиорезистентной культуры глиобластомы человека, проведен сравнительный анализ эффективности перепрофилируемых лекарственных средств - *Wnt* ингибиторов и химиотерапевтических лекарственных средств.

Заслуживающими внимания и новыми являются результаты изучения в экспериментах *in vitro* и *in vivo* антиглиомного потенциала клофазимина, а также развития аддитивного антиглиомного эффекта при комбинации с иммунотерапией. Клофазимин оказал дозозависимое цитостатическое и цитотаксическое действие на опухолевые клетки линий U87MG и T98G глиобластомы человека, а также С6 глиомы крысы. Антиглиомная эффективность клофазимина возрастала с увеличением содержания β -катенина в ОК. Клофазимин усиливал антиглиомное действие химиолучевой терапии, что сопровождалось уменьшением объема опухоли в мозге, увеличением массы тела и улучшением функционального статуса экспериментальных животных. Разработанная автором модель химиорезистентной линии глиобластомы человека может быть использована для тестирования новых лекарственных препаратов и их комбинаций. Целесообразны доклинические исследования с целью подтверждения практического значения антиглиомного действия клофазимина в комбинации с иммунотерапией.

Принципиальных замечаний по диссертационной работе нет. В автореферате в достаточной мере отражены основные положения диссертации, выводы обоснованы и отражают сущность проделанной работы. Результаты работы апробированы на конференциях, статьи по материалам диссертации опубликованы в пяти рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК РФ, две из которых - зарубежные.

В целом, научное исследование актуально, обладает научной новизной, практической и теоретической значимостью. Таким образом, можно заключить, что диссертационная работа Косьяновой Александры Асатовны «Противоопухолевый потенциал клофазимина на модели глиобластомы» является законченной научной квалификационной работой и содержит решение актуальной научной задачи, имеющей существенное значение для разработки новых неоадьювантных схем лечения глиобластомы в онкологической практике.

Диссертационная работа Косьяновой Александры Асадовны соответствует требованиям ВАК РФ п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 года № 842 (в редакции постановления Правительства Российской Федерации от 20 марта 2021 года № 426, изменениями от 11 сентября 2021 года № 1539), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата биологических наук, и автор заслуживает присуждения степени кандидата биологических наук по специальности 3.3.6 «Фармакология, клиническая фармакология».

Профессор кафедры хирургии с курсом хирургической эндокринологии
Института усовершенствования врачей

ФГБУ «НМХЦ им. Н. И. Пирогова» Минздрава России,

Заслуженный врач Российской Федерации,

доктор медицинских наук (3.1.9 – хирургия),

профессор

Левчук Александр Львович

Подпись доктора медицинских наук, профессора Левчука А.Л.

«ЗАВЕРЯЮ».

Ученый секретарь Ректората Института усовершенствования врачей ФГБУ
«НМХЦ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, доктор медицинских наук,

профессор



Матвеев Сергей Анатольевич

« 27 » апреля 2024 г.

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медико-хирургический Центр имени Н.И. Пирогова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации;
Адрес: 105203, г. Москва, ул. Нижняя Первомайская, д. 70;
Телефон: +7 (499) 464-03-03
Сайт: <https://www.pirogov-center.ru>
E-mail: info@pirogov-center.ru