

## ОТЗЫВ

на автореферат диссертации

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

Онкологические заболевания сохраняют одно из ведущих мест в списке причин смерти людей в большинстве стран мира. Количество больных неуклонно растет, возрастают затраты на лечение этой категории больных, обусловленные появлением новых лекарственных средств, эффективность которых совсем не очевидна. Сказанное в полной мере относится к мультиформной глиобластоме – самой распространенной и агрессивной первичной глиальной опухоли мозга, которую можно считать одним из самых смертоносных заболеваний в онкологии.

Конечно, в науке нет, и, конечно, не должно быть места пессимизму, поскольку еще 30-40 лет назад это заболевание практически никакого лечения не имело, и только появление протокола Рождера Ступпа в 2005 году позволило заговорить о медиане выживаемости в 12-15 месяцев; появление бевацизумаба позволило выиграть от 3 месяцев до года, что позволяет с осторожностью говорить о возможности прожить до 2 лет и более, что ранее было просто невозможно. Во всем мире не прекращаются модернизации протокола Рождера Ступпа, уже предложено более 100 новых комбинации темозоломида с лекарственными препаратами различных классов, что позволило заговорить о пятилетней выживаемости в 5 – 10 %, что является существенным достижением науки и человечества.

Клофазимин, синтетическое производное риминофеназина красного цвета, первоначально выделенное из лишайников, был впервые синтезирован в 1950-х годах и за свою историю как лекарственное средство прошел несколько этапов репозиционирования. Первоначально разработанный как противотуберкулезное средство, он был перепрофилирован для лечения проказы, а затем переориентирован на лечение туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью и других инфекций. С 1990-х годов стали появляться сообщения о противораковых свойствах клофазимина как *in vitro*, так и *in vivo*. Среди предложенных разнообразных механизмов действия активность клофазимина как специфического ингибитора онкогенного сигнального пути Wnt недавно стала многообещающим механизмом воздействия препарата на некоторые группы рака человека. Известные в мире исследовательские группы Брюховецкого и Катанаева представили новый взгляд на возможность применения клофазимина в терапии глиобластомы.

Одним из шагов в данном направлении является работа Александры Асадовны Косьяновой. В фокусе внимания исследователя N,5-бис-(4-Хлорфенил)-3,5-дигидро-3-[(1-метилэтил)имино]-2-фенаминамин, известный как «клофазимин». Автором показано дозозависимое цитостатическое и цитотоксическое действие клофазимина на опухолевые клетки, установлена зависимость антиглиомного эффекта от дозы препарата, показана возможность его комбинации с темозоломидом и другими цитостатиками, используемыми как правило в качестве препаратов второй и даже третьей линии химиотерапии.

Антиглиомную активность клофазимина автор аргументированно связывает с изменением уровня внутриклеточного  $\beta$ -катенина – ключевого компонента Wnt-сигнального каскада, играющего главную роль в нормальных и опухолевых стволовых клетках главную роль. Уровень  $\beta$ -катенина довольно существенно изменяется в зависимости от различного состояния опухолевых клеток, в частности, как показано

автором, его содержание возрастает синхронно с обогащением клеточного протеома белками мезенхимального фенотипа и снижается под воздействием воспалительного микроокружения.

Представляется важным, что уровень  $\beta$ -катенина можно регулировать воздействуя на микроокружение опухолевых клеток, что проявляется в усилении антиглиоминого эффекта клофазимина. Допустимо предположить, что именно такая постановка вопроса должна стать платформой для применения таргетной фармакотерапии, клеточной иммунотерапии и возможно, для создания новых высокотехнологичных лекарственных препаратов. В частности, автором показана возможность комбинации клофазимина и различных иммунотерапевтических методик, среди которых самым многообещающим является применение онковакцин на основе различных лизированных опухолевых и иммунных клеток.

Автореферат диссертации Косьяновой Александры Асадовны «Противоопухолевый потенциал клофазимина на модели глиобластомы» написан хорошим научным языком, выводы подтверждены экспериментальными данными, работа отвечает требованиям, предъявляемым ВАК России к диссертациям на соискание степени кандидата наук. Как следует из автореферата, материалы рассматриваемой диссертации нашли отражение в 5 научных работах входящих в перечень ВАК/ реферируемых базами данных Scopus и Web of Science.

Таким образом, представленная работа является самостоятельной законченной научно-квалификационной работой, в которой представлено решение научной задачи, соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842 (ред. от 11.09.2021 г.), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор Косьянова Александра Асадовна заслуживает присуждения искомой степени кандидата биологических наук по специальности 3.3.6 Фармакология, клиническая фармакология.

Главный научный сотрудник  
лаборатории биоинженерии  
ФГБУ Федеральный научный центр  
биоразнообразия наземной биоты  
Восточной Азии  
Дальневосточного отделения  
Российской академии наук,  
д.б.н. (специальность 03.00.26 - биотехнология),  
член-корреспондент РАН  
24 апреля 2024 г.



В.П. Булгаков

690022, Владивосток, Проспект Столетия Владивостоку, 159,  
тел. (423)2375279, bulgakov@biosoil.ru. Федеральное государственное бюджетное  
учреждение Федеральный научный центр биоразнообразия наземной биоты Восточной  
Азии ДВО РАН.



Подпись  
*Т. Булгакова* заверяю  
Зам. директора по научной работе  
ФНЦ Биоразнообразия ДВО РАН  
*А.В. Куприн* к.б.н. А.В. Куприн