

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

За последние 20 лет значительные успехи молекулярной биологии позволили пролить свет на многочисленные механизмы регуляции сигнальных, морфогенных функций эукариотических клеток. В этой связи, особый интерес представляют раковые клетки, сочетающие высокую скорость пролиферации, способность к миграции и инвазии и продуктивного межклеточного взаимодействия, обеспечивающего согласованную регуляцию метаболизма, смену стадий жизненного цикла, регуляцию процессов репликации ДНК и репарацию генома. Особого внимания в контексте вышеперечисленных механизмов заслуживает *Wnt*-сигнальный каскад, обеспечивающий переключение между процессами симметричного деления и детерминации. Регуляция *Wnt*-сигнального пути представляет собой одну из приоритетных целей для создания таргетных препаратов, используемых в лечении онкологических заболеваний. К сожалению, к настоящему времени большинство перспективных *Wnt*-ингибиторов не прошли этапа клинических испытаний. В этой связи особый практический интерес представляют хорошо изученные перепрофилируемые лекарственные средства, показавшие *Wnt*-ингибирующую активность *in vitro* и *in vivo*.

Рецензируемая работа посвящена изучению антиглиомного потенциала клофазимина – широко известного противолепрозного средства, сочетающего противовоспалительный эффект с *Wnt*-ингибирующей активностью, наиболее выраженной в отношении низкодифференцированных раковых клеток и опухолевых стволовых клеток. Особенностью работы является комплексный подход к проблеме, сочетающий не только воздействие на внутренние молекулярные механизмы плюрипотентности, ассоциированные как с каноническим сигнальным путем *Wnt*, так и с протеинкиназным механизмом PI3K/AKT/mTOR, регулирующими уровень ядерного β-катенина, но и регуляцию микроокружения ОК, являющиеся источником *Wnt* лигандов, иммуносупрессивных цитокинов, антагонистов иммунного чекпоинта и других факторов инактивации иммунного ответа. Данная постановка вопроса является новой, поскольку противоопухолевый потенциал лекарственных средств с иммунотерапией практически не изучено.

В этой связи, представляют особую научную ценность результаты исследования, согласно которым показано, что с увеличением содержания β-катенина опухолевые клетки становятся более подвижными, что сопровождается усилением экспрессии в них миграционного N-кадгерина и антигенов пронейрального - CD133 и мезенхимального - CD44 фенотипа. Показана способность клофазимина угнетать подвижность клеток глиобластомы. Установлено усиление цитостатического действия клофазимина по мере усиления степени анаплазии ОК. Установлено впервые, что клофазимин оказывает дозозависимое цитотокическое действие на ОК, эффективность которого обратно пропорционально степени их дифференцировки и усиливается в комбинации с темозоломидом.

В эксперименте *in vivo* показана способность клофазимина усиливать цитотокическое действие химиолучевой терапии, что сопровождается снижением содержания в неопластической ткани  $\beta$ -катенина и уменьшением размера опухоли. Не менее важно, что комбинация химиолучевой терапии с клофазимином и опухолево-клеточной вакциной ведет к усилению локального противоопухолевого иммунного ответа и увеличению содержания ИЛ 1 $\beta$  и 18 в сыворотке крови.

Отражением достоверности результатов является широкое представление и публикация результатов работы в авторитетных научных журналах (5 публикаций в рецензируемых научных журналах, входящих в перечень ВАК, реферируемых базами Web of Science и Scopus), их обсуждение на научных форумах.

Установленная автором возможность увеличения выживаемости экспериментальных животных при использовании комбинации клофазимина и предлагаемых методов иммуноопосредованной терапии, позволяет вплотную подойти к созданию новых схем неoadъювантного лечения глиобластомы.

Настоящее исследование является законченным, самостоятельным и глубоким научно-квалификационным трудом, соответствующим паспорту специальности 3.3.6 Фармакология, клиническая фармакология. Автор заслуживает присуждения степени кандидата биологических наук.

Заведующий кафедрой общей и клинической фармакологии  
ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России  
доктор медицинских наук, профессор

 Елисеева Екатерина Валерьевна

Подпись Е.В. Елисеевой заверяю:  
Проректор по научно-исследовательской деятельности,  
доктор медицинских наук, профессор

 Е.В. Маркелова

Почтовый адрес: 690002, Приморский край,  
город Владивосток, проспект Острякова, дом 2.  
тел.+7(914)707-01-08  
e-mail: yeliseeff23@gmail.com

«18» апреля 2024 г.