

## ОТЗЫВ

на автореферат диссертации

Косьяновой Александры Асадовны на тему:

«Противоопухолевый потенциал клофазимины 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 клофазимины – 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  $\beta$ -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  $\beta$ -катенина опухолевые клетки становятся более подвижными, что сопровождается усилением экспрессии в них миграционного N- кадгерина и антигенов пронеурального - CD133 и мезенхимального - CD44 фенотипа. Показана способность клофазимины угнетать подвижность клеток глиобластомы. Установлено усиление цитостатического действия клофазимины по мере усиления степени анаплазии ОК. Установлено впервые, что клофазимин оказывает дозозависимое цитотоксическое действие на ОК, эффективность которого обратно пропорционально степени их дифференцировки и усиливается в комбинации с темозоломидом.

## ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Косьяновой Александры Асадовны  
«Противоопухолевый потенциал клофазимина на модели глиобластомы»,  
на соискание ученой степени кандидата биологических наук,  
по специальности 3.3.6 - Фармакология, клиническая фармакология

Рецензируемая работа посвящена одной из самых актуальных проблем нейроонкологии – разработке новых способов лечения инвазивных злокачественных глиом. В Дальневосточном федеральном округе глиобластома выявляется у 350-400 жителей в год, из которых до 80 случаев регистрируется в Приморском крае. Комплексное лечение, включающее хирургическую операцию, дистанционную  $\gamma$ -терапию и адъювантную химиотерапию обеспечивает безрецидивную выживаемость не более 8 месяцев. Патогенетически обоснованные подходы к лечению рецидивов глиобластомы практически не разработаны. Повторная операция и химиотерапия могут продлить жизнь больного. Однако резистентность к лечению остается очень высокой, что связано с активацией особых механизмов, регулирующих процессы репарации ДНК в опухолевых клетках, а также механизмы плюрипотентности, пролиферации и дифференцировки, коррекция которых с использованием имеющегося арсенала противоопухолевых лекарственных средств невозможна.

Работу А.А. Косьяновой, имеющей целью изучение противоопухолевого потенциала клофазимина на моделях глиобластомы *in vitro* и *in vivo*. является актуальной, полностью соответствующей современным научным тенденциям поиска путей повышения эффективности фармакотерапии этого заболевания у человека. Работа открывает новые данные для продолжения исследования в теоретической и клинической фармакологии и важные перспективы для практики в нейроонкологии.

Представленные в автореферате материалы подтверждают актуальность, научную новизну, теоретическую и практическую значимость исследования. Несомненная научная ценность и новизна диссертационного

исследования Косьяновой А.А. заключается в получение важных данных для понимания механизма развития химиорезистентности опухолевых клеток к цитостатическим препаратам. С точки зрения описания новизны стоит подчеркнуть экспериментально подтвержденное наблюдение о роли селекции опухолевых клеток определенного фенотипа, экспрессирующих примитивный пронеуральный антиген CD133, который является ключевым маркером опухолевых стволовых клеток и ассоциируется с крайне неблагоприятным прогнозом. Весьма показательным фактом является увеличение содержания в опухолевых клетках  $\beta$ -катенина и усиление экспрессии антигена CD44, известного как маркер особо агрессивного «мезенхимального» фенотипа. Картину дополняет кадгериновое переключение, что указывает на возросшую инвазивную активность клеток и является ведущим признаком пронеурально-мезенхимального перехода.

С точки зрения практической значимости автором установлены IC<sub>50</sub> наиболее востребованных в нейроонкологии цитостатиков и установлены эффективные комбинации темозоломида, цитостатиков и клофазимина, что позволит внести важные коррективы в существующие клинические рекомендации по лечению глиобластомы.

Косьяновой А.А. в работе обосновано и показано увеличение выживаемости крыс с перевитой глиомой в два раза при использовании химиолучевой терапии в комбинации с клофазимином и экспериментальной иммунотерапией, по сравнению с группой, пролеченной только химиолучевой терапией.

Материалы диссертационной работы апробированы на международных научных конференциях и опубликованы в 5 печатных работах, научных статьях, в журналах, включенных в «перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени доктора и кандидата наук», рекомендованных ВАК и индексируемых в международных базах данных Scopus, Web of Science. Положения, выносимые

на защиту, полностью обоснованы полученными результатами. Проведенный статистический анализ подтверждает достоверность выводов.

Заключение: Диссертационная работа Косьяновой Александры Асадовны «Противоопухолевый потенциал клофазимина на модели глиобластомы» на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 3.3.6 - Фармакология, клиническая фармакология является самостоятельной законченной научно-квалификационной работой, в которой представлено решение научной задачи, полностью 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 А.А. заслуживает присуждения искомой степени кандидата биологических наук по специальности 3.3.6. - Фармакология, клиническая фармакология.

Доктор медицинских наук, профессор  
Член-корреспондент РАН



Стегний К.В.

Главный врач  
ГБУЗ «Приморский краевой  
онкологический диспансер»

«25» апреля 2024г.

pkod@list.ru

8 (423) 232-63-41