

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА 24.1.158.02,  
СОЗДАННОГО НА БАЗЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО  
БЮДЖЕТНОГО НАУЧНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ «ИНСТИТУТ  
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ», ПО ДИССЕРТАЦИИ НА  
СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ КАНДИДАТА НАУК

аттестационное дело № \_\_\_\_\_

решение диссертационного совета от 30 мая 2024 г. № 10

О присуждении Косьяновой Александре Асадовне, гражданке Российской Федерации, ученой степени кандидата биологических наук.

Диссертация «Противоопухолевый потенциал клофазимина на модели глиобластомы»

по специальности 3.3.6. – Фармакология, клиническая фармакология принята к защите 28 марта 2024 г. (протокол заседания № 4) диссертационным советом 24.1.158.02, созданным на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Институт экспериментальной медицины» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации по адресу: 197022, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, д.12 (утвержден приказом Минобрнауки Российской Федерации №105/нк от 11.04.2012).

Соискатель Косьянова Александра Асадовна 7.12.1989 г. рождения в 2012 г. окончила Национальный фармацевтический университет Украины. С 2017 по 2021 г. обучалась в аспирантуре Федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Дальневосточный федеральный университет» по специальности 3.3.6 – Фармакология, клиническая фармакология. В настоящее время работает в должности старшего преподавателя в этом же университете.

Диссертация Косьяновой Александры Асадовны выполнена в Федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Дальневосточный федеральный университет».

**Официальные оппоненты:** Глушаков Руслан Иванович – доктор медицинских наук, Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова», научно-исследовательский центр, научно-исследовательский отдел (медико-биологических исследований), начальник; Оковитый Сергей Владимирович – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра фармакологии и клинической фармакологии, заведующий.

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет», в своем положительном отзыве, подписанном академиком РАН, доктором медицинских наук, профессором, заведующим кафедрой нейрохирургии и неврологии Медицинского института СПбГУ Ю. А. Щербуком и доктором биологических наук, профессором, и. о. заведующего кафедрой фармации Медицинского института СПбГУ К. В. Ленской 18 апреля 2024 г., указала, что диссертация соответствует паспорту научной специальности 3.3.6. «Фармакология, клиническая фармакология», соответствует требованиям, установленным пунктами 9-14 Положения о присуждении учёных степеней, утверждённым Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 № 842 и рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата биологических наук.

Соискатель имеет 5 работ по теме диссертации, опубликованных в рецензируемых журналах, учитываемых ВАК Минобрнауки РФ и/или входящих в международные базы данных Scopus и Web of Science.

Наиболее значимые работы по теме диссертации:

1. Косьянова, А.А. Клофазимин и целекоксиб усиливают противоопухолевое действие темозоломида на модели ГБ *in vitro* / А.А. Косьянова, И.С. Брюховецкий // Дальневосточный медицинский журнал. – 2023. – Т № 4. – С.40–47. DOI:10.35177/1994-5191-2023-4-7

Вид работы: статья в журнале. Объем публикации: 8 страниц. Вклад соискателя: предложена концепция исследования, осуществлено планирование эксперимента, определены: влияние клофазимина и целекоксиба на опухолевые клетки глиобластомы человека, проведен анализ полученных результатов и подготовка публикации к печати (авторский вклад составил 90%).

2. Косьянова, А.А. Клофазимин усиливает антиглиомную активность темозоломида в эксперименте *in vivo* / А.А. Косьянова, С.В. Зайцев, О.И. Пак, И.С. Брюховецкий // Дальневосточный медицинский журнал. – 2023. – Т № 3. – С. 72–78. DOI:10.35177/1994-5191-2023-3-12

Вид работы: статья в журнале. Объем публикации: 7 страниц. Вклад соискателя: предложена концепция исследования, осуществлено планирование эксперимента, определено влияние клофазимина на противоопухолевую активность химиолучевой терапии, а именно уменьшение размеров неопластического узла, изменение иммуногистохимического профиля, а также увеличение выживаемости экспериментальных животных с перевитой глиомой, проведен анализ полученных результатов и подготовка публикации к печати (авторский вклад составил 80%).

3. Kosianova, A. Regulation of cancer stem cells and immunotherapy of glioblastoma (Review) / A. Kosianova, O. Pak, I. Bryukhovetskiy // Biomedical reports. – 2024. – Vol. 20, № 24. – 17 p. doi: 10.3892/br.2023.1712.

Вид работы: статья в журнале. Объем публикации: 17 страниц. Вклад соискателя: разработка концепции, сбор данных, анализ и интерпретация

полученных данных, подготовка и редактирование текста (авторский вклад составил 80%).

На диссертацию и автореферат поступили отзывы от:

1. Левчук Александр Львович – доктор медицинских наук, профессор, учёный секретарь ректората Института усовершенствования врачей Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова.

2. Апанасевич Владимир Иосифович – доктор медицинских наук, профессор, профессор Института хирургии, Тихоокеанский государственный медицинский университет.

3. Елисеева Екатерина Валерьевна – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой Общей и клинической фармакологии, Тихоокеанский государственный медицинский университет.

4. Стегний Кирилл Владимирович – доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, главный врач Приморского краевого онкологического диспансера.

5. Булгаков В. П. – доктор биологической наук, член-корреспондент РАН, главный научный сотрудник лаборатории биоинженерии Федерального научного центра биоразнообразия наземной биоты Восточной Азии.

Отзывы положительные, вопросов и замечаний не содержат.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывался высоким уровнем их профессиональной компетенции, наличием публикаций в соответствующей сфере исследований, которые посвящены экспериментальной патологии центральной нервной, висцеральной систем, доклиническим исследованиям лекарственных препаратов, исследованиями в области влияния гормонального статуса на течение экспериментальных опухолей, а также клинической фармакологии стероидных и нестероидных гормонов.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

**разработаны** методические подходы к оценке влияния клофазимина на опухолевые культуры и химиорезистентные линии клеток животных и человека, оценки цитотоксического действия, способности к миграции, оценки усиления антиглиомного эффекта лечения при комбинации химиолучевой терапии, клофазимина и экспериментальной иммунотерапии с использованием опухолевых клеточной и дендритноклеточной вакцин на крысах с перевитой глиомой.

**предложена** комбинация химиолучевой терапии, клофазимина и экспериментальной иммунотерапии, позволяющая продлить в условиях *in vivo* срок жизни экспериментальных животных с глиомой высокой степени злокачественности;

**доказана** перспективность использования и дальнейшего изучения клофазимина для борьбы как с первичной глиобластомой, так и с ее рецидивирующей формой;

**введены** новые концептуальные представления о влиянии клофазимина на противоопухолевую активность темозоломида, а также других цитостатиков, востребованных в нейроонкологии, в отношении устойчивой к лечению рецидивирующей формы глиобластомы.

**Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:**

**доказаны** положения о зависимости между содержанием  $\beta$ -катенина в опухолевых клетках с наиболее агрессивным иммунофенотипом эпителиально-мезенхимального перехода, характеризующегося усилением анаплазии, и модификацией иммуноцитохимического профиля клеток.

**применительно к проблематике диссертации** результативно использован комплекс современных исследовательских технологий, в том числе применены методы анализа цитотоксической и цитостатической активности исследуемых лекарственных субстанций, а также оценка иммуноцитохимического профиля опухолевых клеток с помощью проточной цитометрии, вестерн-блоттинга, метод стереотаксического моделирования глиомы высокой степени злокачественности у крыс, проведения экспериментального лечения животным с перевитой опухолью комбинацией химиолучевой терапии совместно с клофазимином и экспериментальной иммунотерапией, оценки поведения и функционального состояния

животных, их выживаемости, а также использован широкий арсенал средств анализа данных;

**изложены доказательства** того, что клофазимин обладает высокой цитотоксической активностью в отношении темозоломид-резистентной культуры опухолевых клеток глиомы крыс линии С6, а также глиобластомы человека линий U87 и T98G;

**раскрыты дифференциальные эффекты** действия химиолучевой терапии совместно с клофазимином и данной комбинацией совместно с экспериментальной иммунотерапией на функциональный статус крыс, влияние на гематологический и цитокиновый статус экспериментальных животных;

**изучена зависимость выживаемости** клеток глиобластомы человека T98G от кратности воздействия темозоломида;

**проведена модернизация** метода стереотаксической имплантации глиомы высокой степени злокачественности экспериментальным животным.

**Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что:**

**определены перспективы практического использования** клофазимина для терапии глиом высокой степени злокачественности первичной и рецидивирующей форм;

**создана модель устойчивой к темозоломиду, рецидивирующей** глиобластомы *in vitro*, которая открывает возможность изучения механизмов возникновения резистентности и приспособляемости глиобластомы при использовании стандартных протоколов лечения, а также тестирования новых лекарственных препаратов и их комбинаций.

**представлены доказательства необходимости** определения активности потенциальных перепрофилируемых лекарственных субстанций с *Wnt*-ингибирующей активностью в отношении устойчивых к традиционной химиотерапии клеточных культур глиобластомы человека и моделей *in vivo*.

**Оценка достоверности результатов исследования выявила:**

для экспериментальных работ результаты получены на сертифицированном оборудовании, с использованием общепризнанных современных методов исследования, на достаточном объеме фактического

материала, с применением широкого арсенала методов математической статистики;

**теория** об увеличении противоопухолевой активности комбинации ХЛТ, клофазимина и экспериментальной иммунотерапии по сравнению только с химиолучевой терапией и перспективности использования клофазимина в качестве противоопухолевого лекарственного препарата в отношении глиобластомы построена на проверяемых данных и фактах, согласуется с опубликованными экспериментальными данными;

**идея** комбинации ХЛТ, клофазимина и экспериментальной иммунотерапии для более эффективной терапии глиомы первичной и рецидивирующей формы высокой степени злокачественности базируется на обобщении собственных экспериментальных данных и находится в соответствии с данными, полученными другими ведущими специалистами в данной области;

**использовано** сравнение авторских данных с результатами, представленными в независимых источниках в области фармакологии;

**установлено** качественное совпадение авторских результатов с данными независимых исследований, в тех случаях, когда такое сравнение является обоснованным;

**использованы** современные методики сбора и анализа исходной информации с обоснованием подбора объектов исследования.

**Личный вклад** соискателя состоит в участии во всех этапах научно-исследовательской работы: разработке дизайна исследования, наборе материала, проведении экспериментальной части, научно информационном поиске, анализе современной литературы, статистической обработке и интерпретации результатов, написании и оформлении рукописи диссертации, представлении результатов в научных публикациях и докладах на конференциях.

**На заседании 30 мая 2024 г. диссертационный совет принял решение:**

за разработку теоретических положений о противоопухолевом потенциале клофазимина на модели глиобластомы, присудить Косьяновой Александре Асадовне ученую степень кандидата биологических наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 26 человек, из них 4 доктора наук по специальности 3.3.6. – Фармакология, клиническая фармакология, участвовавших в заседании, из 35 человек, входящих в состав совета, проголосовали:

«за» - 25, «против» - 1, «недействительных бюллетеней» - 0.

Председатель диссертационного совета

доктор медицинских наук, профессор  Васильев В.Б.

Ученый секретарь диссертационного совета

кандидат медицинских наук  Мухин В. Н.



30 мая 2024 г.