

ОТЗЫВ

на автореферат диссертационной работы Тыриновой Тамары Викторовны «Цитотоксическая активность дендритных клеток против клеток глиобластомы: медиаторы, механизмы регуляции и возможности направленной коррекции», представленную на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности 14.03.09 -- клиническая иммунология, аллергология

Дендритные клетки (ДК), как известно, играют центральную роль в инициации, регуляции и взаимодействии врожденных и адаптивных иммунных реакций. Согласно классическим представлениям, ДК обеспечивают презентацию антигенов эффекторным и регуляторным Т-клеткам, управляют экспансией и функциональной поляризацией лимфоцитов, поддерживают баланс между иммунной толерантностью и иммунным ответом, а также являются ключевым звеном в реализации противоопухолевых иммунных реакций. Именно в рамках антиген-презентирующей роли ДК концентрируется большинство современных исследований, посвященных изучению механизмов противоопухолевого иммунного ответа и разработки новых методов противоопухолевой иммунотерапии. В то же время, в последние годы появляется все больше свидетельств о том, что ДК обладают прямой киллерной активностью и способны вызывать гибель опухолевых клеток за счет секреции растворимых цитолитических факторов, либо за счет экспрессии молекул, индуцирующих апоптоз. Идентифицированы разные субпопуляции ДК, обладающих киллерной активностью и отличающиеся происхождением клеток-предшественников, а также механизмом эффекторных цитотоксических реакций. На многие вопросы, связанные с этим аспектом физиологии ДК, на сегодняшний день еще нет однозначного ответа, тем не менее, с их решением связывают возможность использовать цитотоксические функции ДК для иммунотерапии при заболевании злокачественными опухолями.

Диссертационное исследование ТЫРИНОВОЙ Тамары Викторовны посвящено изучению цитотоксических ДК, генерированных из моноцитов в присутствии интерферона альфа (ИНФ-ДК), их уникальной способности оказывать прямое цитотоксическое воздействие на опухолевые клетки (клетки глиобластомы), выяснению механизмов и возможных способов направленной регуляции цитотоксического действия ДК и, таким образом, безусловно, является актуальной и представляет несомненный научный интерес.

Результаты, представленные в автореферате диссертации, демонстрируют грамотно продуманный подход к формулировке цели и задач исследования, построению его дизайна, раскрывают огромный объем работы, выполненной автором. Автор владеет широким арсеналом современных методов клеточной биологии и иммунологии, диссертационная работа выполнена на репрезентативном материале, полученные результаты прошли тщательную и грамотную статистическую обработку. Используемые автором экспериментальные подходы в полной мере соответствуют поставленным задачам и свидетельствуют о высокой квалификации соискателя. Научные положения, выводы и практические рекомендации аргументированы и обоснованы. Выводы соответствуют поставленным задачам и полученным результатам, убедительны и корректны.

Необходимо отдельно подчеркнуть, что до недавнего времени работы по изучению цитотоксических свойств ДК, проводились, главным образом, на экспериментальных моделях у мышей с привитыми опухолями, что ставило дополнительные вопросы о возможности трансляции результатов этих исследований в клинику, учитывая известные отличия функциональной организации иммунной системы у грызунов и человека. Работа Тамары Викторовны выполнена на клетках глиомы человека, в том числе, на первичных культурах клеток глиомы и нейросферах (органоидных объектах), в условиях сочетания аутологичных и аллогенных ИНФ-ДК и опухолевых клеток человека, что определяет ее отличительное достоинство. Сравнительные исследования активности ИНФ-ДК, полученных из клеток-предшественников здоровых доноров и больных глиомой, в сочетании с характеристикой фенотипа, и молекулярных механизмов взаимодействия клеток позволило установить возможные причины недостаточной функциональной активности ДК у онкологических больных и обозначить новые перспективные мишени для направленной коррекции иммунных нарушений, что в перспективе может стать основой для разработки новых подходов к лечению глиобластомы.

Все сказанное выше свидетельствует о высокой практической и теоретической значимости проведенных Тамарой Викторовной исследований.

Стоит отметить впечатляющий объем проделанной экспериментальной работы, результаты которой опубликованы в виде 27 печатных работ, включая статьи, рекомендованные ВАК РФ, а также индексируемые в базах Scopus и Web of Science.

Таким образом, содержание автореферата демонстрирует, что представленная к защите диссертационная работа Тыриновой Тамары Викторовны «Цитотоксическая активность дендритных клеток против клеток глиобластомы: медиаторы, механизмы регуляции и возможности направленной коррекции» является самостоятельной законченной научной квалификационной работой. По актуальности, новизне, объему и уровню выполненных исследований работа полностью соответствует требованиям п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842 (в редакции постановления Правительства Российской Федерации от 21.04.2016 г. № 335, от 02.08.2016 г. № 748, от 29.05.2017 г. №650, от 28.08.2017 г. № 1024, от 01.10.2018 г. № 1168), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, а ее автор, ТЫРИНОВА Тамара Викторовна, заслуживает присуждения искомой степени доктора биологических наук по специальности 14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология.

Ведущий научный сотрудник отделения
модификаторов и протекторов противоопухолевой терапии
МНИОИ имени П.А. Герцена – филиала
ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России,
доктор биологических наук

КАРМАКОВА Татьяна Анатольевна

« 27 » 08 2019 г.

E-mail: kalmar123@yandex.ru

Адрес и место работы: 125284, г. Москва, 2-ой Боткинский пр., д.3;
Московский научно-исследовательский онкологический институт (МНИОИ)
имени П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский
исследовательский центр (НМИЦ) радиологии» Минздрава России
Рабочий тел.: +7 (495) 945-87-16

Подпись доктора биологических наук Т.А. Кармаковой «Удостоверяю»

Ученый секретарь МНИОИ имени П.А. Герцена -
филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России



ЖАРОВА Елена Петровна