

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

Диссертационная работа Тыриновой Т.В. посвящена изучению прямой цитотоксической активности интерферон альфа-индуцированных дендритных клеток человека против клеток линий глиобластомы. Такая работа несомненно имеет особую научную ценность, поскольку эффекторная функция дендритных клеток (ДК) может иметь большое значение с точки зрения их основной функции, то есть презентации антигенов и запуска противоопухолевого иммунного ответа.

В представленной работе автор детально изучил способность ДК лизировать глиобластомные линии опухолевых клеток, полученные от пациентов, и показал, что в большинстве случаев глиобластомные клетки высоко чувствительны к цитотоксическому действию ДК доноров. Важным результатом работы является то, что выявлено нарушение $TNF\alpha/TNF-R1$ -зависимого механизма цитотоксической активности ДК у больных глиобластомой против аутологичных опухолевых клеток. При этом автору удалось определить основные причины этого дефекта на уровне транскрипционной и посттрансляционной регуляции экспрессии мембранной формы $TNF\alpha$, а также выявить связь между продукцией аутологичными опухолевыми клетками различных растворимых факторов и $TNF\alpha$ -опосредованной цитотоксичностью ДК у больных глиобластомой. Существенным достижением автора в диссертационной работе можно назвать этап, в котором показана возможность усиления и/или коррекции сниженной цитотоксической активности ДК больных глиобластомой направленной против опухолевых клеток за счет стимуляции экспрессию гена $TNF\alpha$, а также регуляции активности и экспрессии $TNF\alpha$ -конвертирующего фермента.

Диссертационная работа Тыриновой Т.В. имеет большую научную и практическую значимость, полученные в ходе ее выполнения результаты, действительно по-новому позволяют взглянуть на механизмы развития противоопухолевого иммунного ответа и возможные причины неполноценного иммунного ответа при глиобластоме, а также сформулировать новые подходы в проведении иммунотерапии при онкологических заболеваниях.

В целом автореферат имеет традиционную структуру, изложен на 39 страницах, содержит все необходимые разделы и отражает содержание диссертации. Цели и задачи

сформулированы корректно. В работе использованы современные методы исследования, полностью соответствующие задачам. Методы исследования описаны четко и ясно. Эксперименты построены логично, выполнены на достаточном по объему материале. Выбор адекватных статистических методов обработки полученных результатов не позволяет подвергнуть сомнению объективность сделанных заключений. Выводы аргументированы, вытекают из проведенных автором исследований. По теме диссертации опубликовано 27 печатных работ, включая статьи, рекомендованные ВАК РФ, а также индексируемые в базах Scopus и Web of Science, получен 1 патент. Результаты проведенных Тыриновой Т.В. исследований были неоднократно доложены и обсуждены на всероссийских и международных научных конференциях.

Судя по автореферату, диссертационная работа Тыриновой Т.В. «Цитотоксическая активность дендритных клеток против клеток глиобластомы: медиаторы, механизмы регуляции и возможности направленной коррекции» является самостоятельной законченной научной квалификационной работой, соответствует требованиям ВАК РФ к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук в п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842. Автор Тыринова Т.В. достойна присуждения ей ученой степени доктора биологических наук по специальности 14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология.

Заведующий лабораторией иммунорегуляции
Института экологии и генетики микроорганизмов
Уральского отделения Российской академии наук
(ИЭГМ УрО РАН) Федерального
государственного бюджетного учреждения науки
Пермского федерального исследовательского
центра УрО РАН, доктор медицинских наук,
профессор, Заслуженный деятель науки РФ

Ширшев Сергей Викторович

27. 08. 2019 г.

Подпись заверяю,
заместитель директора по науке,
Доктор медицинских наук, профессор



Гейн Сергей Владимирович