

«УТВЕРЖДАЮ»

Директор

ФГБУ «ГНЦ «Институт иммунологии»

ФМБА России

член-корреспондент РАН, доктор

медицинских наук,  
профессор

М.Р.Хайтов

2019 г.



### ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Федерального государственного бюджетного учреждения “Государственный научный центр “Институт иммунологии” Федерального медико-биологического агентства на диссертационную работу Филиппа Александра Борисовны «Роль факторов врожденного иммунитета в процессе опухолеобразования», представленную к защите в Диссертационном Совете Д 208.040.08 при Федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет) на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология

#### Актуальность диссертационной работы

Иммунология является одной из самых молодых наук, за последние десятилетия произошло много научных открытий и появились смежные направления. Одним из таких направлений является онкоиммунология. Учеными активно изучается опухолевое микроокружение, создаются таргетные препараты на основе моноклональных антител, изучается и разрабатывается адоптивная терапия, которая наиболее успешна при острых лимфобластных лейкозах. Несмотря на достаточный объем исследований, направленных на изучение влияния факторов

иммунитета на онкологических процесс, многие механизмы до сих пор остаются не изученными, в частности миграция опухолевых клеток.

Диссертационная работа Филиной А.Б. посвящена изучение влияния факторов врожденного иммунитета на хемотаксис клеток лейкоза. Миграция клеток при различных типах лейкоза является необходимым этапом для возврата их в ниши красного костного мозга, что может способствовать развитию резистентности к химиотерапии.

В связи с возможным низким эффектом химиотерапии при лейкозах, а также малым количеством исследований о комплексном влиянии факторов врожденного иммунитета на миграцию клеток, диссертационная работа Филиной А.Б. является актуальной и обладает научной новизной.

#### **Новизна исследований и полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Автором получены новые данные по исследованию альтернативных путей миграции опухолевых клеток, принадлежащих к различным типам лейкозов. На опухолевых клеточных линиях R562 и Reh показано, что лиганд TLR9 способен способствовать снижению миграции клеток. Также впервые показано изменение экспрессии таких генов как CCR4 и EGFR в опухолевых клетках, выделенных от пациентов с острым миелоидным лейкозом, после воздействия хемокина CXCL12.

Автором проведена большая работа по анализу зарубежной и отечественной литературы по теме исследования, а также адекватная и достаточная статистическая обработка данных, что дает право считать работу диссертанта оригинальной, а полученные результаты новыми.

#### **Значимость для науки и практической деятельности полученных автором результатов**

На основании результатов, полученных Филиной А.Б. расширены представления о влиянии факторов врожденного иммунитета на процесс миграции опухолевых клеток, в частности лейкозов. Полученные данные несомненно имеют

теоретическое значение, так как подтверждают роль хемокинов в миграции опухолевых клеток, а также демонстрируют зависимость этого процесса от TLR9 и влияние хемокинов на экспрессию гетерологичных рецепторов.

### **Личный вклад автора**

Участие автора заключалось в выборе темы, разработке дизайна исследований, анализе зарубежной и отечественной литературы. Отработка методов исследования, выделение мононуклеарных клеток, выделение РНК, проведение реакции обратной транскрипции и ПЦР-РВ, обобщение полученных результатов, статистическая обработка данных проводилось лично диссертантом. Диссертант принимал участие в отборе пациентов и культивировании клеток опухолевых линий.

Доля автора в совместных публикациях составила 70-80%.

### **Рекомендации по использованию результатов работы и выводов диссертации**

Разработанные системы ПЦР-РВ для определения экспрессии генов, используемые в диссертационной работе, могут быть использованы в фундаментальных исследованиях на базе научных лабораторий. Также материалы диссертации рекомендуется включать в образовательные программы студентов, аспирантов и врачей по направлению «иммунология» и «клиническая аллергология, иммунология».

Полученные данные могут в дальнейшем быть использованы в области онкогематологии для прогнозирования течения острого миелоидного лейкоза, а также успешности химиотерапии.

### **Публикации**

Автором опубликовано 7 научных работ, в том числе 6 в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК РФ и 3 - в журналах, индексируемых в базе Scopus.

## **Оценка содержания диссертации**

Диссертационная работа представлена на 108 страницах, включает в себя введение, главу «Материалы и методы», главу «Результаты и обсуждение», заключение, выводы, список сокращения и список литературы. Работа иллюстрирована 20 рисунками и 4 таблицами. Список литературы представлен 227 отечественными и зарубежными источниками.

Работа написана грамотным, хорошим литературным языком. Достоверность результатов подтверждается достаточным количеством пациентов и проведенных экспериментов. В работы были использованы современные и необходимые для решения поставленных задач методы исследования. Автором был обработан большой объем литературы по теме диссертационной работы, что позволяет говорить о ее актуальности.

Выводы и практические рекомендации сформулированы четко, ясно и вытекают из содержания и цели исследования.

Содержание автореферата соответствует основным положениям, представленным в диссертационной работе.

## **Заключение**

Диссертационная работа Филиной Александры Борисовны «Роль факторов врожденного иммунитета в процессе опухолеобразования», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.09 - клиническая имmunология, аллергология, является самостоятельным законченным трудом, имеющее существенное фундаментальную роль, содержит новые теоретические данные и имеет практическое значение.

По актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, методическому уровню и достоверности полученных результатов диссертационная работа полностью соответствует критериям, которые должны отвечать диссертации на соискание ученых степеней, п.9 «Положения о порядке присуждении учёных степеней», утверждённого постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 (с изменениями в соответствии

с Постановлением Правительства РФ от 21.04.2016 . № 335, от 01.10. 2018 №1168 «О внесении изменений в Положение о присуждении степеней»), а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.09 - клиническая иммунология, аллергология.

Диссертация и отзыв обсуждены и одобрены на заседании Секции №2 Учёного Совета ФГБУ "ГНЦ Институт иммунологии" ФМБА России , протокол заседания № 4 от 24.09. 2019

Заведующий отделом  
имmunодиагностики и иммунокоррекции  
ФГБУ "ГНЦ "Институт иммунологии"  
ФМБА России,  
доктор медицинских наук (14.03.09),  
профессор Пинегин Борис Владимирович



Отзыв заверяю:

