

## ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Ломовской Яны Владимировны на тему: «Резистентность клеток острого миелоидного лейкоза к TRAIL-индуцированной гибели при дифференцировке в условиях гиперклеточного провоспалительного микроокружения», представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.22 – Клеточная биология

Диссертационная работа Ломовской Я.В. посвящена изучению устойчивости миелоидных лейкозных клеток к эффектору противоопухолевого иммунитета – белку TRAIL, посредством макрофагальной дифференцировки лейкозных клеток, индуцированной условиями гиперклеточного воспалительного микроокружением. Данное исследование является актуальным, так как до сих пор полное излечение острого миелоидного лейкоза осложнено быстрым прогрессированием заболевания и устойчивостью опухолевых клеток к терапии.

В работе, с использованием *in vitro* модели гиперклеточного провоспалительного микроокружения, были получены активно пролиферирующие дифференцированные макрофагоподобные лейкозные клетки, обладающие TRAIL-резистентностью. Главным результатом работы является выяснение механизма данной устойчивости, который основан на подавлении поверхностной экспрессии проапоптотических TRAIL-рецепторов DR4 и DR5 в совокупности с повышением экспрессии внутриклеточного ингибитора эффекторных каспаз cIAP2. Биоинформатический анализ данных транскриптома дал возможность предполагать, что в качестве потенциального регулятора устойчивости к TRAIL-индуцированной гибели у макрофагоподобных клеток ОМЛ может выступать провоспалительная активация, ассоциированная с интерлейкином 1 $\beta$ . Важно отметить, что в работе Ломовской Я.В. обнаружена возможность достижения чувствительности дифференцированных клеток ОМЛ к TRAIL-индуцированной гибели посредством стимуляции поверхностной экспрессии проапоптотического TRAIL-рецептора DR5 с помощью туникамицина и SAHA, что важно в перспективе для практического применения, так как дает основу для разработки новых методов терапии миелоидных лейкозов, в том числе на базе иммунотерапевтических противоопухолевых препаратов на основе цитокина TRAIL.

В автореферате Ломовской Я.В. точно показана актуальность темы и сформулированы цель и задачи исследования. Работа выполнена с использованием достаточного числа современных методов, включая конфокальную микроскопию, проточную цитометрию, количественную ПЦР, секвенирование РНК и

биоинформатический подход к анализу данных. Работа содержит обширное количество литературных источников и логически структурирована. В диссертационном исследовании Ломовской Яны Владимировны использованы разнообразные объекты исследования, такие как постоянная клеточная линия трансформированных лейкозных клеток ТНР-1, а также нативные макрофаги моноцитарного происхождения, что повышает достоверность и научную значимость, полученных результатов и выводов. Диссертационная работа, отраженная в автореферате, выглядит целостной и завершенной, выводы подробно отражают полученные результаты, которые перспективны для дальнейшего изучения.

Таким образом, диссертационная работа Ломовской Я. В. «Резистентность клеток острого миелоидного лейкоза к TRAIL-индуцированной гибели при дифференцировке в условиях гиперклеточного провоспалительного микроокружения» соответствует требованиям ВАК, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата биологических наук и изложенным в пп. 9-14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от «24» сентября 2013 г. № 842, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждение ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.22 – Клеточная биология.

Федотчева Татьяна Александровна

Доктор медицинских наук, профессор, (специальность 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология), главный научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории молекулярной фармакологии НИИ трансляционной медицины ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ

117997, г. Москва, ул. Островитянов, д. 1

Тел: +7(916) 935-31-96

E-mail: tfedotcheva@mail.ru

Я, Федотчева Татьяна Александровна, **даю согласие на включение** и дальнейшую обработку своих персональных данных при подготовке документов аттестационного дела соискателя ученой степени кандидата биологических наук Ломовской Яны Владимировны.

«20» сентября 2024 г.

Подпись проф., д.м.н. Т.А. Федотчевой заверяю.

Ученый секретарь ФГАОУ РНИМУ им. Н.И. Пирогова  
Минздрава России, к.м.н., доцент



О.М. Демина