

## ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора Козлова Ивана Генриховича на диссертационную работу Гуррам Нажи на тему «Особенности экспрессии генов иммунного ответа и раково-тестикулярных генов при раке почки», представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 14.03.09 – клиническая иммунология и аллергология

**Актуальность работы** определяется вопросами поиска и изучения биомаркеров течения рака почки. На сегодняшний день нет достоверных прогностических факторов, обладающих необходимой чувствительностью и специфичностью, при ранней диагностике или выборе тактики лечения рака почки, что заставляет продолжать исследования в этом направлении.

Достижения молекулярной биологии позволили более полно узнать механизмы канцерогенеза и выделить некоторые ключевые этапы. Определены новые показатели опухолевой агрессии, клиническая ценность которых до конца не ясна. Поэтому проведение дальнейших исследований по поиску и изучению биомаркеров течения рака почки, перспективных для использования в мониторинге течения заболевания, представляется актуальным. В работе Гуррам Н. показано, что различия в частоте встречаемости альтернативных форм мРНК генов, вовлеченных в иммунный ответ, сочетаются с различиями в особенностях течения рака почки, что связано с вариабельностью реализации молекулярных механизмов иммунного ответа больных. Вопросы, связанные с поиском молекулярных маркеров, позволяющих прогнозировать характер течения заболевания, представляют большой практический интерес. Идентификация новых, ассоциированных с прогрессией рака почки, биомолекул способна раскрыть новые аспекты молекулярных механизмов развития этого заболевания и расширить арсенал потенциальных диагностических, прогностических и терапевтических мишеней.

**Степень новизны, обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации.** Научной новизной работы является факт выявления изменения экспрессии генов иммунного ответа и раково-тестикулярных генов при раке почки. Выявлены изменения сывороточного содержания растворимых молекул CD95 при раке почки. Кроме того, при прогрессировании заболевания повышается сывороточное содержание растворимых форм молекул CD25 и CD54. Наличие в опухолевых очагах альтернативных форм мРНК CD25 и CD54, которое сочеталось с благоприятным течением рака почки, сопровождается изменениями в сывороточном содержании растворимых дифференцировочных молекул CD25 и CD54. Особенности транскриптома крови и опухолевых очагов при раке почки являются высокая частота встречаемости у больных альтернативных вариантов мРНК RAGE. Наличие мРНК RAGE-4, MAGE-C1 и NY-ESO-1 в опухолях почки сочеталось с неблагоприятным течением, а мРНК XAGE-1a-b и TRAG-3 – с благоприятным течением рака почки. Присутствие альтернативных вариантов мРНК RAGE сочетается с наличием метастазов и наличием низкодифференцированных опухолей.

Обоснованность научных положений и выводов, сформулированных в диссертации, обеспечена применением в исследованиях апробированных методов биохимических и иммунологических исследований. Достоверность приведенных результатов подтверждается их статистической обработкой. Выводы непосредственно вытекают из данных, полученных диссертантом, полноценно отражают результаты проведенного исследования.

**Теоретическая и практическая значимость работы.** Полученные в ходе выполнения диссертационной работы новые данные имеют научную и практическую значимость. Результаты исследования позволяют по-новому взглянуть на молекулярные механизмы взаимоотношений между злока-



чественным новообразованием и иммунным ответом на опухоль у больных раком почки. Автором показано, что изменения в частоте встречаемости альтернативных форм мРНК вовлеченных в иммунный ответ генов ICAM-1, IL-2R $\alpha$  и Fas сочетаются с различиями в особенностях течения рака почки, что связано с особенностями транскриптома крови и опухолевых очагов больных. Так, изменения в сывороточном содержании оказывающих иммуномодулирующий эффект растворимых молекул CD54 и CD25 сочетаются с разными спектрами альтернативных форм мРНК CD25 и CD54, детектируемыми в опухолевых очагах. Кроме того, изучение особенностей транскриптома опухолевых очагов больных раком почки показало, что экспрессия ряда раково-тестикулярных генов, таких как TRAG-3, NY-ESO-1, RAGE-1, RAGE-4 ассоциирована с экспрессией отдельных альтернативных форм мРНК генов ICAM-1, IL-2R $\alpha$  и Fas.

Полученные в ходе выполнения работы данные позволили выделить несколько новых биомаркеров течения рака почки, перспективных для использования в мониторинге течения заболевания. Так, наличие альтернативной формы мРНК ICAM-1, мРНК CD25Exo4-5Del, XAGE-1a-b и TRAG-3 в опухолях почки свидетельствует о благоприятном течении, а присутствие мРНК RAGE-4, MAGE-C1, NY-ESO-1, GAGE(1-8)-PAGE-1 и MAGE-A(1-6) сочетается с неблагоприятным характером развития рака почки. Детекция мРНК указанных генов может быть использована для ранней диагностики рака почки.

Полученные в ходе выполнения диссертационной работы новые данные используются в учебном процессе на кафедре молекулярной биологии и иммунологии при преподавании курса «Молекулярная иммунология» в Институте биологии и биомедицины ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского», а также в работе Государственного бюджетного учреждения

здравоохранения Нижегородской области «Городская клиническая больница №10».

**Достоверность и апробация результатов исследования, в том числе публикации в рецензируемых изданиях.** Обоснованность научных положений и выводов, сформулированных в диссертации, обеспечена использованием в работе апробированных биохимических и иммунологических методов исследования. Достоверность приведенных результатов подтверждается их статистической обработкой.

По материалам диссертационного исследования было опубликовано 4 статьи и 6 тезисов докладов в рецензируемых журналах из перечня ВАК. Апробация результатов исследования была проведена на Международных и Всероссийских научных конференциях. Диссертационная работа Гуррам Н. содержит ряд новых интересных результатов, научная достоверность которых не вызывает сомнения.

**Оценка содержания, завершенности и оформления диссертации.** Материалы диссертационного исследования изложены на 159 страницах машинописного текста. Рукопись написана в традиционной форме и включает в себя введение, обзор литературы, описание материалов и методов исследования, собственные результаты и их обсуждение, заключение, выводы, практические рекомендации, список сокращений и список литературы. Диссертация иллюстрирована 13 рисунками и 27 таблицами. Список литературы включает 248 источников литературы (24 отечественных и 224 иностранных). В изложенном материале автором подробно охарактеризованы актуальность и разработанность темы исследования, проводимые исследования и результаты исследований и их обсуждение. Представленный материал изложен логично и легко воспринимается. Выводы диссертационного исследования закономерны и соответствуют поставленным за-



дачам. Автореферат диссертации написан в классическом стиле, оформлен по ГОСТ 3.7.0.11.-2011 и отражает суть выполненной работы.

**Соответствие специальности.** Диссертация Гуррам Н. «Особенности экспрессии генов иммунного ответа и раково-тестикулярных генов при раке почки» представляет собой законченную работу, выполненную на высоком уровне, отвечающую требованиям ВАК России, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 14.03.09 –клиническая аллергология и иммунология, по которой она представляется к защите.

Принципиальные замечания по работе отсутствуют.

### **Заключение**

Диссертационная работа Гуррам Н. на тему «Особенности экспрессии генов иммунного ответа и раково-тестикулярных генов при раке почки» является законченным научным трудом, в котором осуществлено решение актуальных задач, связанных с иммунологией рака почки и имеющих существенное значение для практики. Диссертационная работа Гуррам Н. по актуальности, объему проведенных исследований, научной новизне и практической значимости результатов полностью соответствует требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям.

Таким образом, диссертационная работа Гуррам Нажи «Особенности экспрессии генов иммунного ответа и раково-тестикулярных генов при раке почки» удовлетворяет требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 (с изменениями в соответствии с Постановлением Правительства РФ от 21.04.2016 г. № 335, от 02.08.2016 г. № 748, от 29.05.2017 г. № 650, от 28.08.2017 г. № 1024 «О внесении изменений в

Положение о присуждении степеней»), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а соискатель – Гуррам Н., заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 14.03.09 – клиническая иммунология и аллергология.

Зав. лабораторией экспериментальной и клинической фармакологии Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Д. Рогачева» Минздрава РФ, д.м.н., профессор

19.11.2018г.



И.Г. Козлов

ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Д. Рогачева» Минздрава России  
ул. Саморы Машела, д. 1, г. Москва, ГСП-7, 117997  
+7 495 287 65 88, info@fnkc.ru

Подпись д.м.н., профессора И.Г. Козлова заверяю:

Ученый секретарь Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Д. Рогачева» Минздрава РФ д.м.н., профессор



Е.А. Спиридонова