

## О Т З Ы В

официального оппонента, заслуженного деятеля науки Республики Башкортостан, д.м.н., профессора Каюмовой Алии Фаритовны на диссертационную работу Абакумовой Татьяны Владимировны на тему: «Характеристика циркулирующих нейтрофилов во взаимосвязи с цитокинами при прогрессировании опухолей женской репродуктивной системы», представленную на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности 14.03.03 (3.3.3 согласно новой Номенклатуре научных специальностей) – патологическая физиология

**1. Актуальность исследования.** Настоящее исследование посвящено значимому направлению в развитии фундаментальной и прикладной медицины – оценке взаимосвязей нейтрофилов крови с цитокинами при опухолевых процессах. Известно, что в структуре онкологической заболеваемости женского населения России наибольший удельный вес составляют злокачественные новообразования репродуктивной системы. Так, взаимодействие между опухолевыми и иммунными клетками важно в развитии злокачественных опухолей женской репродуктивной системы. Однако большое внимание исследованиями уделялось лимфоцитам и макрофагам. В настоящее время все чаще признается, что помимо своей основной роли в поддержании гомеостаза, нейтрофилы вносят свой вклад в патогенез злокачественных опухолей посредством прямого взаимодействия или путем продукции цитокинов.

Диссертационное исследование Абакумовой Т.В., основанное на выявлении взаимосвязи циркулирующих нейтрофилов с цитокинами при опухолях женской репродуктивной системы, является весьма своевременным и актуальным, поскольку его результаты могут существенно дополнить имеющиеся представления о механизме канцерогенеза, определить диагностические критерии, выявить значимость гетерогенности нейтрофилов с различными функциональными фенотипами в опухолеассоциированном воспалении.

С этих позиций проявленный Абакумовой Т.В. интерес к данному направлению исследования, безусловно, оправдан.

Поставленная автором цель – оценить количественно – функциональное состояние циркулирующих нейтрофилов во взаимосвязи с цитокинами при прогрессировании злокачественных опухолей женской репродуктивной системы – достигается решением вполне определенных задач.

**2. Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации.**

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций,



сформулированных соискателем, основано на большом фактическом материале, использованном автором. Всего объектом исследования послужили нейтрофилы периферической крови и сыворотки 439 пациентов и 22 соматически здоровых женщин. Были строго определены группы видам и стадиям опухолевых процессов.

Автором применен комплекс методик, включающий оценку состояния нейтрофилов и цитокинов (иммуноферментный анализ, атомно – силовая микроскопия, НСТ – тест).

Обоснованность научных положений и выводов, сформулированных в диссертации, вытекает из 7 задач, последовательное решение которых привело к достижению поставленной цели. Полученные количественные параметры были подвергнуты статистической обработке с использованием методов параметрического и непараметрического анализа, с использованием программ STATISTICA 13, Jamovi 1.6.5.0.

### **3. Достоверность и новизна полученных результатов.**

Достоверность полученных автором результатов базируются на большой выборке изучаемого фактического материала, использованием комплекса гематологических, патоморфологических, статистических методов сбора и анализа данных, глубоким анализом современной литературы по заявленной теме. Цель и задачи, стоящие перед соискателем, раскрыты в полном объеме.

Научная новизна диссертационной работы Абакумовой Т.В. определяется приоритетными данными морфофункционального состояния нейтрофилов периферической крови во взаимосвязи с уровнем цитокинов при доброкачественных и злокачественных опухолях яичников, при цервикальной интраэпителиальной неоплазии, миоме матки и раке тела матки. Разработана гипотеза взаимосвязи синтезируемых нейтрофилами цитокинов, хемокинов, протеиназ, ангиогенных факторов и активности NF-kB в гранулоцитах. На основе полученных данных концентрации циркулирующих в крови цитокинов (IL-1 $\beta$ , G-CSF, IL-17A, IFN $\gamma$ , IL-2, IL-1RA, IL-6, MCP-1) и активности миелопероксидазы, активных форм кислорода, IFN $\gamma$ , IL-8, NE, MCP-1 и индекса ловушек нейтрофилов, выявлены маркеры дифференциальной диагностики рака яичников от доброкачественных опухолей яичников, рака шейки матки от дисплазии шейки матки, а также рака тела матки от миомы на основании показателей.

В тексте диссертации представлены всеобъемлющие описание и анализ полученных данных. Рецензируемый научный труд, вне всякого сомнения, обладает выраженной новизной и значимостью.

Публикации (54 работы) автора имеют научную ценность и отражают содержание научно-квалификационной работы. Результаты исследования и



основные положения диссертационной работы были неоднократно представлены и обсуждены на научных конференциях Всероссийского и международного уровня.

**4. Значимость для науки и практики результатов диссертации.** Полученные данные о морфо - функциональном состоянии и цитокиновом статусе женщин при онкогинекологической патологии дополняют существующие на сегодняшний день знания о молекулярных механизмах развития опухолей и вносят вклад в концепции изменения фенотипа циркулирующих нейтрофилов.

В практической, прикладной области знаний результаты проведенного исследования обеспечат новые подходы в диагностике опухолей женской репродуктивной системы.

Полученные автором результаты могут быть использованы в практической работе онкологов, клинических иммунологов, а также в преподавании соответствующих разделов на теоретических и клинических кафедрах медицинских вузов.

**5. Публикации.** По материалам диссертации опубликовано 54 научные работы, из них 25 в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки России, 17 – в изданиях, входящих в международные реферативные базы данных и системы цитирования (WoS и Scopus), 3 монографии, 2 патента.

**6. Оценка содержания работы.** Диссертация Абакумовой Т.В. носит целостный и заверченный характер. Диссертационная работа написана хорошим литературным языком, изложена на 231 странице машинописного текста. Работа состоит из введения, главы «Обзор литературы», главы «Материалы и методы», четырех глав собственных исследований, заключения, выводов, списка сокращений и списка литературы, включающего 375 источников, из них 339 иностранные (12 публикаций датируется 2021 годом). Работа содержит 45 рисунков, 38 таблиц.

В разделе «Введение» автор определяет актуальность исследования, степень разработанности темы исследования, цель, задачи, научную новизну, теоретическую и практическую значимость, реализацию результатов исследования, методологию и методы исследования, формулирует основные положения, выносимые на защиту, степень достоверности результатов, дает информацию об апробации результатов работы, количестве публикаций, структуре и объеме работы, а также представлены сведения о личном вкладе автора. В целом содержание этого раздела возражений не вызывает.

Обзор литературы (глава 1) изложен на 40 страницах, всесторонне освещает состояние проблемы патогенеза доброкачественных и злокачественных новообразований органов женской репродуктивной системы, данные о фенотипе нейтрофинов в норме и при онкологической патологии как в отечественной, так и



зарубежной литературе. Обзор достаточно подробен, написан логично, объективно отражая различные стороны проблемы. Его итогом служит обоснованная мотивация выбора темы, направления и методов исследования.

Глава «Материалы и методы», в которой подробно представлен общий объем материала исследования и его деление на группы. Описаны примененные методы исследования с четким представлением значимости и весомости каждого из них для получения новых данных, способы анализа и оценки полученных результатов. Можно с полной уверенностью утверждать, что в целом все исследования проведены на современном методическом уровне, адекватном поставленным задачам исследования.

Раздел, посвященный описанию результатов проведенных исследований. По своему объему он самый большой и разделен на 4 главы, каждая из которых представляет сведения по определенному направлению исследования.

Главы 3, 4 и 5 имеют однотипную структуру. В них отражены результаты сравнительного анализа нейтрофильно-лимфоцитарного отношения, ригидности мембраны и экспрессии дифференцировочных антигенов, показателей кислородзависимого киллинга, внеклеточных ловушек нейтрофилов периферической крови. Также уровня внутриклеточных и циркулирующих провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, факторов роста, хемокинов при доброкачественных опухолях яичников и раке яичников, дисплазии и раке шейки матки, миоме и раке тела матки. Каждая глава включает подглаву, где предложены маркеры дифференциальной диагностики злокачественных новообразований.

В 6 главе автором удачно изложены результаты исследований в сравнительном аспекте с данными других авторов, установлены взаимосвязи морфо-функциональных показателей нейтрофильных гранулоцитов и циркулирующих цитокинов, а также установлены ассоциации нейтрофилокинов с ангиогенным фактором, способностью образовывать ловушки.

Текст глав иллюстрирован таблицами и цветными рисунками. Примечательно, что каждая глава имеет резюмирующую часть. В целом данный раздел работы производит благоприятное впечатление.

Глава «Заключение» подводит итог проведенному исследованию, проводит сопоставление с данными литературы, как отечественной, так и зарубежной. Примечательно, что автор в ней приводит схемы, построенные по полученным результатам. Фактически это квинтэссенция изложенных ранее сведений, полученных в ходе проведения исследования. Она свидетельствует о широкой эрудиции Абакумовой Т.В. и отличном владении материалом.



Завершают изложение диссертации 6 достаточно логично сформулированных вывода. Однако не совсем удачно сформулированы выводы, объясняющие результаты линейной регрессии для интерпретации выявленных закономерностей (2,3,4 и 6 выводы). Также имеются 10 практических рекомендаций. По результатам проведенного исследования автором опубликовано 54 печатные работы. Материалы работы апробированы на значительном количестве научных форумов различного уровня.

Ряд стилистических, грамматических и пунктуационных ошибок не влияет на общее положительное впечатление о работе.

Автореферат диссертации полностью отражает материалы диссертационной работы.

По результатам экспертизы диссертации появилась необходимость получить ответы на следующие вопросы:

1. Причины отсутствия сывороточных цитокинов, связанные с повышенной ригидностью нейтрофилов, миелопероксидазы и способности к завершению фагоцитозу при раке тела матки I стадии.

2. Хотелось бы уточнить какие из полученных автором результатов имеют наибольшее диагностическое значение при различных локализациях опухолей репродуктивной системы.

Сделанные замечания и вопросы не затрагивают сущности проведенных исследований и выводов и не влияют на позитивную оценку диссертационной работы.

**Заключение.** Таким образом, диссертационная работа Абакумовой Татьяны Владимировны, представленная на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности 14.03.03 (3.3.3 согласно новой Номенклатуре научных специальностей) – патологическая физиология – является завершенной научно-квалифицированной работой, в которой содержатся принципиально новые результаты об особенностях морфо-функционального состояния циркулирующих нейтрофилов и условий, способствующих их поляризации в проопухолевый фенотип на разных стадиях онкогинекологической патологии. На основании полученных данных автором разработаны теоретические положения и практические рекомендации, совокупность которых можно квалифицировать как решение научной проблемы в области патологической физиологии.

Работа по своей актуальности, научной новизне, научной и практической значимости, объему исследований отвечает требованиям, предъявляемым к докторским диссертациям согласно раздела II «Положения о присуждении ученых



степеней» (в ред. Постановления Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842, с изм., утв. 21.04.2016 г. № 335) и может быть представлена к защите по специальности 14.03.03 (3.3.3 согласно новой Номенклатуре научных специальностей) – патологическая физиология, биологические науки, а автор заслуживает присуждения ученой степени доктора биологических наук.

Официальный оппонент,  
Заведующая кафедрой нормальной физиологии  
ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский  
университет» Минздрава России,  
д.м.н., профессор

А.Ф. Каюмова

Подпись д.м.н., профессора А.Ф. Каюмовой заверяю  
Ученый секретарь ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России  
д.фарм.н., профессор

«24» мая 2022 года

Заверяю:  
Ученый секретарь ФГБОУ  
Минздрава России

С.А. Мещерякова



Каюмова Алия Фаритовна, заслуженный деятель науки Республики Башкортостан, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой нормальной физиологии ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России. Адрес: г. Уфа, 450000, ул. Ленина, д. 3. Телефон: +7 (347) 272-41-73. email: [rectorat@bashgmu.ru](mailto:rectorat@bashgmu.ru)

Отзыв официального оппонента Каюмовой А.Ф. поступил "26" мая 2022 г.  
Ученый секретарь Дис. совета Д 004.027.02,  
д.м.н., проф., ЗДН РФ

И.А. Тузанкина

С отзывом официального оппонента Каюмовой А.Ф. ознакомлена "26" мая 2022 года  
Соискатель

Т.В. Абакумова