



Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет имени В. И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации

(ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И.Разумовского Минздрава России)
Б. Казачья ул., д.112, г. Саратов, 410012
тел.: (8452) 49-33-03, 27-33-70
факс: (8452) 51-15-34
E-mail: meduniv@sgmu.ru
<http://www.sgmur.ru>
ОКПО 01963503 ОГРН 1026402664903
ИНН/КПП 6452006471/645201001

На № _____ от _____

Утверждаю

Проректор по научной работе
ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ

им. В. И. Разумовского

Минздрава России

Д.М.Н., доцент

А.С. Федонников



«22» апреля 2022 г.

ОТЗЫВ

ведущей организации о научно-практической ценности диссертации Абакумовой Татьяны Владимировны на тему «Характеристика циркулирующих нейтрофилов во взаимосвязи с цитокинами при прогрессировании опухолей женской репродуктивной системы», представленной на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности 14.03.03 (3.3.3) – Патологическая физиология

Актуальность темы диссертации

Одной из серьезных проблем современной медицины является рост онкологической заболеваемости у женщин. Повышенную настороженность вызывает высокий риск прогрессирования изменений доброкачественных новообразований. Одной из ключевых клеток, участвующих в противоопухолевом иммунитете, является нейтрофильный гранулоцит. Выделяют несколько субпопуляций, каждая из которых имеет различные функции, профили экспрессии генов, а также синтезируемые цитокины (McKenna E, et al., 2021). Нейтрофилы играют важную роль в развитии солидных опухолей. Являясь участниками воспаления, ассоциированного с опухолевым процессом, нейтрофилы обладают способностью подавлять иммунный ответ путем цитокинового сигналинга.

В связи с этим, диссертационное исследование Абакумовой Т.В., посвященное анализу количественно-функционального состояния циркулирующих нейтрофилов во взаимосвязи с цитокинами при

прогрессировании злокачественных опухолей женской репродуктивной системы, является весьма актуальным.

Связь с планами соответствующих отраслей наук

Диссертационное исследование выполнено в соответствии с грантами Ульяновского государственного университета: № гос. регистрации 0120 1062996 «Неспецифический иммунитет при действии фемтосекундного лазерного излучения на различных стадиях канцерогенеза», № гос. регистрации АААА-А18-118030790023-0 «Предикторы химиорезистентности у больных раком яичников», № гос. регистрации 114091640042 «Обоснование использования иммунологических, генетических и редокс-зависимых параметров внутриклеточной сигнализации в рамках персонализированного подхода для диагностики и прогноза при онкогинекологической патологии», № гос. регистрации 114080520073 «Определение методов системной, молекулярно-клеточной и геномной диагностики и прогнозирования онкологических заболеваний».

Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Диссертация Абакумовой Т.В. выполнена с использованием современных методов исследований: цитохимических, иммунологических, световых, флуоресцентных, атомно-силовой микроскопии. Все они адекватны поставленным цели и задачам. В работе использовано достаточное количество образцов (клинические данные получены от 461 человека). Для обработки результатов использованы современные методы статистического анализа.

Таким образом, положения, а также выводы и заключения, сформулированные в диссертации и выносимые на защиту, являются обоснованными и достоверными.

Структура и содержание диссертационной работы

Диссертация изложена на 231 странице печатного текста и состоит из введения, главы 1 – обзора литературы, главы 2 – материалов и методов

исследования, четырех глав с результатами собственных исследований, заключения, выводов, а также списка сокращений и списка литературы, включающего 375 источников, среди которых 36 отечественных и 339 зарубежных. Работа содержит 38 таблиц и 45 рисунков.

Во введении автор четко обосновывает актуальность выбранной темы, формулирует цель и задачи исследования, представляет положения, выносимые на защиту, приводит данные о научной новизне, теоретической и практической значимости работы.

Обзор литературы максимально полно отражает известные факты о морфо-функциональном состоянии нейтрофилов в норме и при развитии опухолевого процесса, а также основные характеристики доброкачественных и злокачественных опухолей женской репродуктивной системы.

В главе «Материалы и методы» представлены дизайн исследования, использованные материалы и методы. Дана характеристика цитохимических, иммунологических методов, методов флюоресцентной, световой и атомно-силовой микроскопии, представлены подходы к статистическому анализу данных. Применение автором современных методов исследования обеспечило надежность полученных результатов.

В 3, 4, 5 и 6 главах представлены результаты собственных исследований, расположенных в логической последовательности. Каждая глава собственных результатов заканчивается ее обсуждением с отсылками на публикации автора диссертации, дополняющие и подтверждающие концепцию. В главе 3 содержится характеристика нейтрофилов и уровень циркулирующих цитокинов при доброкачественных опухолях яичников, а также на разных стадиях рака яичников. В главе 4 проведена сравнительная характеристика циркулирующих нейтрофилов и цитокинов при прогрессировании цервикальной интраэпителиальной неоплазии. Глава 5 посвящена изучению и анализу фенотипа нейтрофилов при миоме и раке тела матки. В главе 6 представлены результаты регрессионного анализа, свидетельствующие об участии цитокинов в поляризации нейтрофилов в

проопухолевый фенотип. В заключении систематизированы и обобщены результаты по фенотипу циркулирующих нейтрофилов при опухолях женской репродуктивной системы, отражены главные закономерности, которые характеризуют основные положения диссертации, приведены схемы взаимодействия цитокинов и нейтрофилов.

Выводы и практические рекомендации полностью согласуются с основным содержанием исследования.

Результаты исследований Т.В. Абакумовой прошли апробацию на российских и международных научно-практических конференциях и отражены в 54 публикациях, из них 25 опубликованы в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК, 17 – в высокорейтинговых зарубежных журналах, индексируемых в международных реферативных базах данных WoS и Scopus, а также в 3 монографиях и 2 патентах.

Автореферат оформлен в соответствии с требованиями ВАК, логично структурирован, содержит аналитическое изложение наиболее важных результатов работы, заключение и список публикаций по теме диссертации. Все разделы автореферата соответствуют материалам диссертации, ее основным положениям, выводам и практическим рекомендациям.

Научная новизна исследования

В ходе работы над диссертационным исследованием Абакумова Т.В. впервые проанализировала рецепторный статус, ригидность мембраны и топологию нейтрофилов при предраковом состоянии и прогрессировании злокачественных опухолей органов женской репродуктивной системы.

Абакумовой Т.В. получены новые данные о взаимосвязи концентраций уровня циркулирующих цитокинов, хемокинов, протеиназ с морфофункциональными характеристиками нейтрофилов при доброкачественных опухолях яичников, на ранних (I-II) и распространенных (III и IV) стадиях рака яичников, при дисплазии и при начальном (Ia), местно ограниченном (Ib-IIa), распространенном (IIb-IV) стадиях рака шейки матки, при миоме матки и при местном (I) и распространенном (II-III) раке тела матки.

Автором впервые дан комплексный анализ уровня синтезируемых нейтрофилами цитокинов, хемокинов, протеиназ. Выявлены корреляционные связи концентрации медиаторов с уровнем васкулоэндотелиального фактора роста (VEGF) при доброкачественных опухолях яичников, на всех стадиях рака яичников, при дисплазии и на разных стадиях рака шейки матки, при миоме и раке тела матки. Разработана гипотеза взаимосвязи цитокинов, хемокинов, протеиназ, ангиогенных факторов, синтезируемых нейтрофилами, активности NF- κ B в гранулоцитах.

Впервые определена возможность дифференцирования рака яичников и доброкачественных опухолей яичников, рака шейки матки и дисплазии шейки матки, рака тела матки и миомы с использованием метода бинарной логистической регрессии на основании индекса ловушек нейтрофилов, показателей концентрации цитокинов (IL-1 β , G-CSF, IL-17A, IFN γ , IL-2, IL-1RA, IL-6, IL-8), миелопероксидазы, активных форм кислорода, NE, MCP-1.

Теоретическая и практическая значимость полученных автором результатов

Полученные Абакумовой Т.В. результаты носят фундаментальный характер и расширяют представления о функциональной пластичности нейтрофилов, молекулярных механизмах взаимодействия циркулирующих нейтрофилов и цитокинов при адаптивном иммунитете. Понимание того, как нейтрофилы модулируют адаптивный иммунитет, может обеспечить новые стратегии и терапевтические подходы в лечении онкологических заболеваний.

Результаты диссертационного исследования могут быть использованы для разработки новых подходов диагностики доброкачественных и злокачественных новообразований женской репродуктивной системы.

Соответствие специальности «Патологическая физиология»

Отраженные в диссертации Абакумовой Татьяны Владимировны научные положения соответствуют следующим областям исследования паспорта научной специальности 14.03.03 – патологическая физиология,

биологические науки: изучение состояния реактивности организма, т.н. комплекса его видовых, половых, возрастных, конституциональных и индивидуальных особенностей, определяющих характер его реагирования на раздражители.

Работа посвящена изучению общих патогенетических механизмов развития заболеваний, типовых патологических процессов и реакций организма на воздействие патогенного фактора, в том числе механизмов формирования патологических систем и нарушений информационного процесса, обуславливающих развитие заболеваний.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации

Результаты диссертационного исследования Абакумовой Т.В. могут быть использованы в научно-исследовательских разработках, связанных с изучением молекулярных механизмов поляризации нейтрофилов при развитии неопластических процессов. Полученные результаты могут быть применены при исследованиях механизмов канцерогенеза в фундаментальной онкологии, в образовательном процессе на курсах патофизиологии, клинической и фундаментальной онкологии, при разработке схем диагностики и лечения прогрессирующего рака яичников, шейки и тела матки.

Личный вклад автора

Автор принимал непосредственное участие в планировании и разработке программы исследования, определении методологии, общей концепции диссертационного исследования, основной идеи, цели, задач. Абакумова Т.В. лично осуществляла научно-информационный поиск, анализ и обобщение данных отечественной и зарубежной научной литературы, анализ и интерпретацию полученных данных, статистическую обработку, подготовку научных публикаций, написание и оформление рукописи, внедрение результатов диссертационной работы в научно-исследовательскую и учебно-образовательную практику учреждений высшего образования.

Соответствие автореферата основным положениям диссертации

Автореферат оформлен в соответствии с требованиями ВАК, логично структурирован, содержит аналитическое изложение наиболее важных результатов работы, заключение и список публикаций по теме диссертации. Все разделы автореферата соответствуют материалам диссертации, ее основным положениям, выводам и практическим рекомендациям.

Замечания и вопросы по диссертационной работе

Принципиальных замечаний нет. Вопросы – в порядке научной дискуссии: 1. На чем основан выбор рецепторного профиля нейтрофилов, который изучали в диссертационной работе? Может ли экспрессия данных CD на нейтрофилах указывать на их про- или противоопухолевую активность? 2. Какова аргументация перечня заболеваний женской репродуктивной системы, который Вы включили в исследование?

Заключение

Диссертационная работа Абакумовой Татьяны Владимировны «Характеристика циркулирующих нейтрофилов во взаимосвязи с цитокинами при прогрессировании опухолей женской репродуктивной системы», представленная на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности 14.03.03 – патологическая физиология является самостоятельно выполненной законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение научной проблемы выявления механизмов взаимосвязи количественно-функционального состояния циркулирующих нейтрофилов и уровней цитокинов при доброкачественных и злокачественных опухолях женской репродуктивной системы.

Работа по своей научной новизне, теоретической и практической значимости, объему исследований и качеству анализа полученных результатов имеет существенное значение для биологии и медицины по специальности 14.03.03 (3.3.3) – патологическая физиология, и открывают дальнейшие перспективы изучения механизмов формирования

проопухолевого фенотипа циркулирующих нейтрофилов при прогрессировании опухолей женской репродуктивной системы.

Работа отвечает критериям раздела II «Положения о присуждении ученых степеней» (утв. Постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. № 842, с изм., утв. 21.04.2016 г. № 335, 02.08.2016 г. № 748, ... ред. от 11.09.2021) может быть представлена к защите по специальности 14.03.03 (3.3.3) – патологическая физиология, биологические науки, а автор диссертации заслуживает присуждения ученой степени доктора биологических наук по специальности 14.03.03 (3.3.3) – патологическая физиология.

Отзыв обсужден, одобрен и утвержден на совместном заседании кафедры патологической физиологии имени академика А. А. Богомольца и кафедры общей биологии, фармакогнозии и ботаники ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского Минздрава России, протокол № 3 от «18» апреля 2022 г.

Заведующий кафедрой патологической физиологии имени академика А.А. Богомольца
ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского
Минздрава России,
д.м.н., 14.03.03 (3.3.3) – Патологическая физиология,
доцент

 Г.А. Афанасьева

Заведующий кафедрой общей биологии,
фармакогнозии и ботаники
ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского
Минздрава России,
д.б.н., 03.02.05 (03.00.09) - Энтомология
доцент

 Н.А. Дурнова

Подписи д.м.н., доцента, Г.А. Афанасьевой и
доцента Н.А. Дурновой заверяю
Ученый секретарь ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ
им. В.И. Разумовского Минздрава России,
д.м.н., доцент

« 22 » апреля 2022 г.




 Т.Е. Липатова

Афанасьева Галина Александровна, доктор медицинских наук (14.03.03), доцент, заведующий кафедрой патологической физиологии имени академика А.А. Богомольца

федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации;
Дурнова Наталья Анатольевна, доктор биологических наук (03.02.05), доцент, заведующий кафедрой общей биологии, фармакогнозии и ботаники федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Адрес учреждения: 410012, г. Саратов, ул. Большая Казачья, 112,
тел. +7 (8452) 27-33- 70; адрес электронной почты: meduniv@sgmu.ru; адрес в сети Интернет: <http://www.sgm.ru>

Отзыв ведущей организации. ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ
им. В.И. Разумовского Минздрава России поступил "27" апреля 2022 г.
Ученый секретарь Дис. совета Д 004.027.02,
д.м.н., проф., ЗДН РФ
И.А. Тузанкина 

С отзывом ведущей организации ознакомлена "27" апреля 2022 года
Соискатель
Т.В. Абакумова 