

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Совета по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук Д 004.027.02, созданного на базе Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института иммунологии и физиологии УрО РАН по диссертации на соискание ученой степени доктора наук

аттестационное дело № _____

решение диссертационного совета от 22 июня 2022 года, протокол № 7

О присуждении **Абакумовой Татьяне Владимировне**, гражданке России, ученой степени доктора биологических наук.

Диссертация «Характеристика циркулирующих нейтрофилов во взаимосвязи с цитокинами при прогрессировании опухолей женской репродуктивной системы» по специальности 14.03.03 – патологическая физиология, биологические науки принята к защите 18 марта 2022 года, протокол заседания № 3, Советом по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук Д 004.027.02, созданного на базе Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института иммунологии и физиологии Уральского отделения Российской академии наук (620049, г. Екатеринбург, ул. Первомайская, д. 106, приказ № 48-нк от 28.01.2016 г.).

Соискатель Абакумова Татьяна Владимировна, 28 сентября 1984 года рождения, окончила Ульяновский государственный педагогический университет им. И.Н. Ульянова в 2006 году, присуждена квалификация «учитель биологии и химии» по специальности «Биология. Химия».

Диссертацию «Функциональное состояние нейтрофильных лейкоцитов периферической крови и асцитической жидкости при раке яичников» на соискание ученой степени кандидата биологических наук защитила в 2009 году в диссертационном совете Д 212.278.07, созданном на базе Государственного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Ульяновский государственный университет» Минобрнауки России.

В 2016 году Абакумовой Татьяне Владимировне было присвоено ученое звание доцента по специальности «Физиология» (*аттестат: серия ЗДЦ № 005659, приказ Минобрнауки РФ №873/нк-2*).

Абакумова Т.В. работает в должности доцента кафедры физиологии и патофизиологии медицинского факультета имени Т.З. Биктимирова Института медицины, экологии и физической культуры Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ульяновский государственный университет» Минобрнауки России (*далее - Ульяновский государственный университет*).

Диссертация выполнена на базе кафедры физиологии и патофизиологии Ульяновского государственного университета.

Научный консультант по докторской диссертации:

- **Генинг Татьяна Петровна**, доктор биологических наук, профессор, заведующая кафедрой физиологии и патофизиологии Ульяновского государственного университета (г. Ульяновск);

Официальные оппоненты:

- **Бойчук Сергей Васильевич**, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент Академии наук Республики Татарстан, заведующий кафедрой общей патологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России;

- **Заморина Светлана Анатольевна**, доктор биологических наук, профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории экологической иммунологии Института экологии и генетики микроорганизмов УрО РАН – филиал Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Пермский федеральный исследовательский центр» Уральского отделения Российской академии наук;

- **Каюмова Алия Фаритовна**, доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки Республики Башкортостан, заведующая кафедрой нормальной физиологии Федерального государственного бюджетного

образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, –

дали положительные отзывы на диссертацию.

В положительном отзыве официального оппонента *Бойчука С.В.* были заданы следующие вопросы:

1. Насколько корректным был использованный Вами метод лизиса нейтрофилов путем их многократного замораживания и их последующего культивирования при 37С? Почему не использовалась общепринятая методика лизиса клеток и клеточных культур с применением традиционных лизирующих буферов, содержащих соответствующие ингибиторы фосфатаз и протеаз? Насколько полноценным был лизис нейтрофилов в контроле и исследуемых группах пациентов (особенно учитывая выявленный Вами факт повышения ригидности клеточных мембран нейтрофилов у пациентов с раком яичника на IV стадии заболевания)?

2. Почему для оценки состояния рецепторного аппарата нейтрофилов не использовали метод проточной цитометрии, позволяющей оценить гораздо большее количество событий по сравнению с тем количеством, которое было представлено в диссертационном исследовании?

3. Какое значение, на Ваш взгляд, имеет повышение количества нейтрофилов, экспрессирующих Fas-рецептор у пациентов на конечной стадии рака яичников? Данный показатель находится в обратной зависимости от общего количества лейкоцитов, поэтому не может свидетельствовать о потенциальной возможности усиления апоптоза данных клеток.

4. Какое патогенетическое значение имеет усиление ригидности мембраны нейтрофилов при прогрессировании рака яичников и имеется ли функциональная зависимость между изменением данного параметра и активностью данных гранулоцитов?

5. Как Вы объясните разнонаправленные значения нетоза нейтрофилов у пациентов на различных стадиях рака яичника?

На вопросы официального оппонента соискателем Абакумовой Т.В. были даны исчерпывающие ответы.

В положительном отзыве официального оппонента *Замориной С.А.* были заданы следующие вопросы:

1. По какой причине в работе для оценки продукции активных форм кислорода нейтрофилам не применяли метод люминол-зависимой хемилюминесценции, который является распространенным, информативным и менее трудоемким, чем подсчет мазков в НСТ-тесте?

2. Для оценки цитокинового профиля Вы использовали, помимо сыворотки пациентов, лизаты нейтрофилов. Очевидно, что лизаты содержат также различные ферменты (гидролазы, пероксидазы, каталазы и т.д.), которые могут повредить целостность структуры оцениваемых цитокинов. Учитывали ли Вы это обстоятельство при постановке ИФА в лизатах нейтрофилов?

3. Как Вы можете объяснить полученные результаты при изучении и анализе образования внеклеточных ловушек при прогрессировании рака яичников, когда в I и IV стадиях их уровень был высок, но в III – был сопоставим с контролем?

На вопросы официального оппонента, д.б.н., проф. Заориной С.А. Абакумовой Т.В. были даны исчерпывающие ответы.

В положительном отзыве официального оппонента *Каюмовой А.Ф.* в качестве замечания было отмечено, что не совсем удачно были сформулированы выводы, объясняющие результаты линейной регрессии для интерпретации выявленных закономерностей (2, 3, 4 и 6 выводы). Диссертация содержит ряд стилистических, грамматических и пунктуационных ошибок.

Также *Каюмовой А.Ф.* были заданы следующие вопросы:

1. Каковы 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?

На данные вопросы Абакумовой Т.В. были даны исчерпывающие ответы.

Ведущая организация – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского»

Минздрава России (г. Саратов) – в своем положительном отзыве, подписанном д.м.н., профессором *Галиной Александровной Афанасьевой*, заведующей кафедрой патологической физиологии имени академика А.А. Богомольца, и д.б.н., доцентом *Натальей Анатольевной Дурновой*, заведующей кафедрой общей биологии, фармакогнозии и ботаники, утвержденным д.м.н., доцентом *Александром Сергеевичем Федонниковым*, проректором по научной работе университета, указала, что диссертационное исследование Абакумовой Т.В. является самостоятельно выполненной законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение научной проблемы, направленной на выявление механизмов взаимосвязи циркулирующих нейтрофилов с цитокинами при доброкачественных и злокачественных опухолях женской репродуктивной системы.

В их отзыве были заданы следующие вопросы:

1. Почему определяли именно этот рецепторный профиль нейтрофилов? Может ли экспрессия данных CD на нейтрофилах указывать на про- или противоопухолевую роль?
2. Почему Вас заинтересовал именно цитокиновый статус в связи с пластичностью нейтрофилов?
3. Почему Вы исследовали именно эти три онкогинекологические патологии?

На данные вопросы Абакумовой Т.В. были даны исчерпывающие ответы.

Соискатель имеет 156 опубликованных работ, в том числе по теме диссертации опубликовано 54 работы, из них 25 публикаций в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК, и высокорейтинговых зарубежных журналах, индексируемых в международных реферативных базах данных WoS и Scopus, получено 2 патента на изобретение. Основное содержание публикаций раскрывает результаты исследования по оценке морфо-функционального состояния нейтрофилов во взаимосвязи с цитокинами при

онкогинекологической патологии. Авторский вклад – 85,3 %, объем научных изданий – 22,7 п.л.

Наиболее значимые публикации:

1. Влияние провоспалительных цитокинов на ригидность мембраны и морфофункциональное состояние циркулирующих нейтрофилов при опухолях яичников / *Т.В. Абакумова*, Т.П. Генинг, С.О. Генинг, И.И. Антонеева, А.Б. Песков // *Медицинская иммунология*. 2022. Т. 24, № 1. С. 1357-1366 (ИФ РИНЦ - 0.740; Scopus).

2. Нейтрофилокины и морфофункциональное состояние циркулирующих нейтрофилов при опухолях яичников / *Т.В. Абакумова*, Т.П. Генинг, И.И. Антонеева, С.О. Генинг, В.В. Гноевых // *Российский иммунологический журнал*. 2021. Т. 24, № 3. С. 355-362. doi: 10.46235/1028-7221-985-NAT (ИФ РИНЦ - 0,671).

3. Ангиогенный потенциал нейтрофилов циркулирующей крови при раке эндометрия / *Т.В. Абакумова*, Т.П. Генинг, С.О. Генинг, И.И. Антонеева // *Медицинская иммунология*. 2021. № 2. С.317-322. DOI: 10.15789/1563-0625-2019-6-1127-1138 (ИФ РИНЦ – 0.740; Scopus: Q4. IF – 0.13).

4. Фенотип циркулирующих нейтрофилов на разных стадиях неоплазии шейки матки / *Т.В. Абакумова*, И.И. Антонеева, С.О. Генинг, Д.Р. Долгова, А.Б. Песков, Т.П. Генинг // *Медицинская иммунология*. 2019. Т. 21, № 6. С. 1127-1138. DOI: 10.15789/1563-0625-2019-6-1127-1138. (ИФ РИНЦ – 0.740; Scopus: Q4. IF – 0.13).

5. Влияние уровня провоспалительных цитокинов на образование внеклеточных нейтрофильных ловушек при распространенном раке яичников / *Т.В. Абакумова*, Т.П. Генинг, И.И. Антонеева, Д.Р. Долгова, С.О. Генинг // *Российский иммунологический журнал*. 2019. Т.13 (22), № 2. С.704-706 (ИФ РИНЦ - 0.671).

6. Фенотип нейтрофилов периферической крови на начальной стадии рака тела матки / *Т.В. Абакумова*, И.И. Антонеева, Т.П. Генинг, Д.Р. Долгова,

С.О. Генинг // Цитология. 2016. Т. 58, № 1. С.23-29. (ИФ РИНЦ – 0.622; Scopus: Q4. IF – 0.13).

7. The phenotype of peripheral blood neutrophils during the early stage of endometrial cancer / *T.V. Abakumova*, I.I. Antoneeva, T.P. Gening, D.R. Dolgova, S.O. Gening // *Cell and Tissue Biology*. 2016. Vol. 10, issue 3. P. 206-212. DOI: 10.1134/S1990519X16030020. (Scopus: Q4. IF – 0.19).

8. Динамика изменений уровня цитокинов (TNF- α , IFN- γ , IL-1 β) и их роль в развитии полимодальных локальных и дистантных эффектов при прогрессирующих формах рака яичников / И.И. Антонеева, *Т.В. Абакумова*, Т.П. Генинг, С.О. Генинг // *Цитокины и воспаление*. 2013. Т.12, № 4. С.43-49. (ИФ РИНЦ – 0.317).

9. Динамика уровня провоспалительных цитокинов и их роль в развитии локальных и системных эффектов при прогрессировании рака шейки матки / Т.П. Генинг, *Т.В. Абакумова*, И.И. Антонеева, А.Б. Песков, Е.Г. Сидоренко, С.О. Генинг, Д.Р. Долгова // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2014. Т.157, № 6 С.748-752. DOI 10.1007/s10517-014-2665-z (ИФ РИНЦ – 0.932; Scopus: Q3. IF – 0.29; WoS: Q4. IF – 0.804).

10. Цитокиновый профиль и метаболическая активность нейтрофилов периферической крови при прогрессировании неоплазмы / *Т.В. Абакумова*, И.И. Антонеева, Т.П. Генинг, С.О. Генинг, Д.Р. Долгова, А.В. Фомина // *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2014. № 4. С.86-90. (ИФ РИНЦ – 0.466).

11. Цитокиновый статус и фенотип нейтрофилов при прогрессировании рака шейки матки / Т.П. Генинг, *Т.В. Абакумова*, И.И. Антонеева, С.О. Генинг, А.Б. Песков, Д.Р. Долгова // *Вопросы онкологии*. 2014. Т. 60, № 5. С.584-589. (ИФ РИНЦ – 0.271; Scopus: Q4. IF – 0.11).

12. Антонеева, И.И. Динамика уровня провоспалительных цитокинов и их роль в развитии полимодальных локальных эффектов при прогрессировании рака яичников / И.И. Антонеева, *Т.В. Абакумова*,

Т.П. Генинг, С.О. Генинг // Известия Самарского научного центра РАН. 2013. Т.15, № 4 (3). С.713-718 (ИФ РИНЦ - 0.347).

13. Neutrophils of the patients with cervical cancer after femtosecond laser radiation in vitro / T. Abakumova, A. Sysoliatin, I. Antoneeva, V. Svetukhin, D. Arslanova, S. Gening // Proc. SPIE. Biophotonics and Immune Responses VII. 2012. Vol.8224. doi: 10.1117/12.907288 (WoS).

На диссертацию и автореферат поступило 5 положительных отзывов, которые не содержат вопросов и замечаний. Отзывы поступили от д.б.н., профессора **Ведясовой Ольги Александровны**, профессора кафедры физиологии человека и животных Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Самарский национальный исследовательский университет имени С.П. Королева» (г. Самара); д.м.н., доцента **Власовой Татьяны Ивановны**, заведующей кафедрой нормальной и патологической физиологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарёва» (г. Саранск), д.м.н. **Куприянова Сергея Владиленовича**, заведующего кафедрой нормальной и патологической физиологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова» (г. Чебоксары), д.м.н., профессора **Микуляк Надежды Ивановны**, заведующей кафедрой физиологии человека Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Пензенский государственный университет» (г. Пенза), д.б.н., доцента **Плесковой Светланы Николаевны**, профессора кафедры физиологии и анатомии Института биологии и биомедицины Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского» (г. Нижний Новгород).

Во всех отзывах на автореферат указано, что диссертация Абакумовой Т.В. соответствует паспорту научной специальности «патологическая физиология», представляет собой законченную квалификационную научно-исследовательскую работу, которая содержит решение конкретной научной проблемы, имеющей существенное значение для развития современных представлений о патогенетических механизмах влияния цитокинов на фенотип циркулирующих нейтрофилов в зависимости от локализации и стадии опухолевого процесса. По своей актуальности, научной новизне, практической и теоретической значимости работа соответствует требованиям раздела II «Положения о присуждении ученых степеней» (утв. Постановлением Правительства РФ от 25.09.2013 г. № 842, с изм., утв. 21.04.2016 г. № 335, 02.08.2016 № 748... ред. от 20.03.2021), а Абакумова Т.В. достойна присуждения ученой степени доктора биологических наук по специальности 14.03.03 (3.3.3) – патологическая физиология.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обоснован требованиями, указанными в п.п. 22-24 «Положения о присуждении учёных степеней» (утв. Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842, с изм., утв. 21.04.2016 г. № 335, 02.08.2016 г. № 748... ред. от 20.03.2021).

Официальные оппоненты – д.м.н., профессор Бойчук, д.б.н., профессор Заморина С.А., д.м.н., профессор Каюмова А.Ф – ученые, компетентные в медицинской и биологической отраслях науки, фундаментальной физиологии и патофизиологии, имеющие публикации по проблемам патологической физиологии, в частности, по вопросам исследования клеток крови, и давшие свое согласие быть официальными оппонентами.

Публикации д.м.н., профессора, члена-корр. Академии наук Республики Татарстан **Бойчука С.В.:**

1. Бойчук, С.В. Ингибирование АКТ-сигнального пути в саркомах мягких тканей – новый подход к их сенситизации к ингибиторам ДНК-

топоизомеразы II типа / С.В. Бойчук, П.Д. Дунаев, А.Р. Галембикова // Клиническая патофизиология. 2021. Т. 27, № 3. С. 75-87.

2. Выраженность нетоза при неонатальном сепсисе / Х.С. Хаертынов, В.А. Анохин, Г.В. Галина, С.В. Бойчук, Н.В. Донцова // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2020. Т. 65, № 5. С. 164-168.

3. Иммуносупрессия при неонатальном сепсисе / Х.С. Хаертынов, В.А. Анохин, И.Г. Мустафин, С.В. Бойчук, Г.Р. Хасанова, С.А. Любин // Практическая медицина. 2019. Т. 17, № 5. С. 165-169.

4. Михеева, Е.Г. Низкомолекулярная форма фактора роста фибробластов-2 – перспективный прогностический маркер гастроинтестинальных стромальных опухолей желудка / Е.Г. Михеева, А.М. Аухадиева, А.Г. Сабиров, С.В. Бойчук // Казанский медицинский журнал. 2021. Т. 102, № 3. С. 313-321.

5. Содержание цитокинов и факторов роста во внутриглазной жидкости у пациентов с врожденной аниридией / А.А. Воскресенская, А.Р. Галембикова, Н.С. Анисимова, Т.А. Васильева, Л.Н. Доментьева, С.В. Бойчук, А.Н. Трунов, Н.А. Поздеева // Офтальмология. 2019. Т. 16, № 4. С. 472-478.

6. Galembikova, A. Targeting of AKT-Signaling Pathway Potentiates the Anti-cancer Efficacy of Doxorubicin in A673 Ewing Sarcoma Cell Line / A. Galembikova, S. Boichuk // BioNanoScience. 2021. Vol. 11 (4). P.1070-1082.

7. Ethyl-2-amino-pyrrole-3-carboxylates are novel potent anticancer agents that affect tubulin polymerization, induce G2/M cell-cycle arrest, and effectively inhibit soft tissue cancer cell growth in vitro / S. Boichuk, A. Galembikova, B. Ramazanov, R. Khusnutdinov, P. Dunaev, S. Zyкова, S. Khaibullina, V. Lombardi // Anti-Cancer Drugs. 2016. Т. 27, № 7. С. 620-634.

Публикации д.б.н., профессора **Замориной С.А.**:

1. Изучение влияния наночастиц оксида графена на люминол-зависимую хемиллюминесценцию лейкоцитов человека / М.С. Бочкова, В.П. Тимганова, П.В. Храмцов, С.В. Ужвиюк, К.Ю. Шардина, А.И. Нечаев,

М.Б. Раев, С.А. Заморина // Медицинская иммунология. 2020. Т. 22, № 5. С. 977-986.

2. Роль альфа-фетопротеина в регуляции цитокинового профиля активированных т-хелперов и их конверсии в фенотип TH17 / С.А. Заморина, В.П. Тимганова, Л.С. Литвинова, Н.М. Тодосенко, М.С. Бочкова, К.Ю. Шардина, П.В. Храмцов, М.Б. Раев, В.А. Черешнев // Биомедицинская химия. 2019. Т. 65, № 4. С. 347-355.

3. Роль трофобластического В1-гликопротеина в регуляции цитокинового и хемокинового профиля интактных мононуклеарных клеток / М.Б. Раев, Л.С. Литвинова, К.А. Юрова, Н.А. Дунец, О.Г. Хазиахматова, В.П. Тимганова, М.С. Бочкова, П.В. Храмцов, С.А. Заморина // Доклады Академии наук. 2017. Т. 475, № 3. С. 349-352.

4. Роль фетоплацентарных белков в регуляции продукции интерлейкина-2 наивными т-клетками и т-клетками памяти / С.А. Заморина, Л.С. Литвинова, К.А. Юрова, Н.А. Дунец, О.Г. Хазиахматова, В.П. Тимганова, М.С. Бочкова, П.В. Храмцов, М.Б. Раев // Вестник Пермского университета. Серия: Биология. 2017. № 1. С. 104-111.

5. Ширшев, С.В. Способ определения фагоцитарной активности лейкоцитов по степени гашения билюминесценции / С.В. Ширшев, Е.М. Куклина, С.А. Заморина // Иммунология. 2017. Т. 35, № 6. С. 312.

6. The effects of human pregnancy-specific β 1-glycoprotein preparation on TH17 polarization of CD4⁺ cells and their cytokine profile / V.P. Timganova, S.A. Zamorina, M.S. Bochkova, P.V. Khrantsov, M.B. Rayev, L.S. Litvinova, N.M. Todosenko // BMC Immunology. 2020. Т. 21, № 1. С. 56.

7. The Effect of Pristine and Pegylated Graphene Oxide Nanosheets on the Functions of Human Neutrophils / V. Timganova, S. Zamorina, M. Bochkova, A. Nechaev, P. Khrantsov, K. Shardina, S. Uzhviyuk, M. Rayev // KnE Life Sciences. 2022. Vol. 7(1). P. 48–57.

Публикации д.м.н., профессора, заслуженного деятеля науки Республики Башкортостан **Каюмовой А.Ф.**

1. Зиякаева, К.Р. Дизрегуляторные сдвиги в системе красной крови при длительной интоксикации медно-цинковой колчеданной рудой (экспериментальное исследование) / К.Р. Зиякаева, А.Ф. Каюмова, В.Г. Шамратова // Медицина труда и промышленная экология. 2021. Т. 61, № 4. С. 224-230.

2. Шамратова, А.Р. Возможности гематологических анализаторов в оценке физиологических и патологических состояний организма (обзор) / А.Р. Шамратова, В.Г. Шамратова, А.Ф. Каюмова, К.Р. Зиякаева // Журнал медико-биологических исследований. 2021. Т. 9, № 1. С. 89-101.

3. Ziyakayeva, K.R. Histomorphological changes in various rat tissues following chronic exposure to copper-zinc-pyrite ore / F.A. Kayumov, A.F. Kayumova, M.Ya. Fazlyakhmetova // Kazan Medical Journal. 2021. Vol. 101 (4). С. 524-529.

4. Ziyakaeva, K.R. Changes in erythron of experimental rats under influence of pyrite ore / K.R. Ziyakaeva, A.F. Kayumova // IOP Conference Series: Earth and Environmental Science (21-23 Aug. 2020, Changchun, China). 2020. Vol. 421 (5). 052026.

5. Влияние токсических факторов на лейкоциты крови лягушек в остром опыте / Г.С. Тупиневич, А.Ф. Каюмова, В.К. Муслимова, Х.Р. Галиахметов, В.Д. Костусенко // Морфология. 2019. Т. 155, № 2. С. 284.

6. Кадырбаев, Г.Ф. Изменения в количестве лейкоцитов периферической крови и морфологии тканей тонкого кишечника после подострой интоксикации полихлорбифенилами / Г.Ф. Кадырбаев, А.А. Гайнуллина, А.Ф. Каюмова // XLVII Огарёвские чтения: материалы научной конференции (г. Саранск, 6-13 дек. 2018 г.). 2019. В 3 ч., ч.1. С. 214-217.

7. Морфологические изменения слизистой оболочки желудка и тонкой кишки в условиях хронической интоксикации / К.Р. Зиякаева, И.Р. Габдулхакова, О.С. Киселева, Ф.А. Каюмов, А.Ф. Каюмова // Морфология. 2019. Т. 155, № 2. С. 121-122.

8. Ответ лейкоцитарной формулы периферической крови крыс при действии медно-цинково-колчеданной руды в эксперименте / И.Р. Габдулхакова, А.Ф. Каюмова, К.Р. Зиякаева, З.М. Бабаева, Л.С. Демкина, Р.Г. Сахаутдинова // Адаптация биологических систем к естественным и экстремальным факторам среды: материалы VII междунар. науч.-практ. конф. (Челябинск, 11-13 окт. 2018 г.). Челябинск, 2018. С. 27-30.

9. Динамика количественных и морфофункциональных показателей красной крови при длительном воздействии медно-цинковой колчеданной руды в эксперименте / К.Р. Зиякаева, И.Р. Габдулхакова, А.Т. Зайнетдинова, В.Г. Шамратова, А.Ф. Каюмова, М.Я. Фазлыяхметова // Современные проблемы науки и образования. 2017. № 6. С. 31.

10. Габдулхакова, И.Р. Влияние различных доз полихлорированных бифенилов на состояние спонтанной и индуцированной иммуноглобулином люминолзависимой хемилюминесценции цельной крови / И.Р. Габдулхакова, А.Ф. Каюмова, О.В. Самоходова // Медицинский вестник Башкортостана. 2016. Т. 11. № 1 (61). С. 129-132.

Ведущая организация – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России (г. Саратов) – широко известна своими достижениями в области патологической и нормальной физиологии, способна определить научную и практическую значимость диссертации, имеет публикации, соответствующие научной специальности диссертации.

Публикации ведущей организации:

1. Афанасьева, Г.А. Возможности и перспективы иммунотерапии меланомы с использованием дендритных клеток / Г.А. Афанасьева, А.Ю. Каретникова, Е.В. Щетинин // Медицинский вестник Северного Кавказа. 2021. Т. 16. № 1. С. 109-113.

2. Значение нарушений баланса цитокинов в патогенезе начальных стадий развития злокачественных неоплазий / Н.П. Чеснокова, В.Ю. Барсуков,

Т.Н. Жевак, Е.В. Понукалина, М.Н. Бизенкова, А.И. Агабеков, Т.Ш. Рзаева // Современные проблемы науки и образования. 2019. № 2. С. 152.

3. Закономерности изменения содержания в сыворотке крови ростстимулирующих и ростингибирующих факторов при В-клеточном хроническом лимфолейкозе и их диагностическое значение / Т.Н. Жевак, Н.П. Чеснокова, Т.В. Шелехова, С.Н. Иванова, А.С. Шутова // Клиническая лабораторная диагностика. 2017. Т. 62, № 4. С. 235-239.

4. Изменение клеточного состава крови и гормонального баланса при аденокарциноме восходящего отдела ободочной кишки как диагностические критерии развития процессов метастазирования / Н.П. Чеснокова, В.Ю. Барсуков, А.И. Агабеков, Т.Ш. Рзаева // Клиническая лабораторная диагностика. 2018. Т. 63, № 5. С. 306-309.

5. Роль интерлейкина-10 и интерлейкина-24 в патогенезе В-клеточного хронического лимфолейкоза / Т.Н. Жевак, Н.П. Чеснокова, Т.В. Шелехова, О.Е. Царева, И.А. Будник, П.Ф. Литвицкий // Патогенез. 2018. Т. 16, № 2. С. 56-61.

6. Сравнительная оценка показателей периферической крови и состояния клеточного иммунитета при фиброзно-кистозной мастопатии и неоплазиях различной локализации / Н.П. Чеснокова, В.Ю. Барсуков, А.И. Агабеков, В.С. Горячева, В.С. Кучина // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2017. № 6-1. С. 122-126.

7. Detection of melanoma cells in whole blood samples using spectral imaging and optical clearing / P.D. Timoshina, L. Dolotov, E. Lazareva, A. Kozlova, O. Inozemtseva, R. Verkhovskii, N. Shushunova, G. Afanaseva, V. Tuchin, E. Galanzha, V. Zharov // IEEE Journal on Selected Topics in Quantum Electronics. 2021. Т. 27. № 4. С. 9310679.

8. New frontiers in diagnosis and therapy of circulating tumor markers in cerebrospinal fluid in vitro and in vivo / O.A. Sindeeva, R.A. Verkhovskii, G.A. Afanaseva, A.S. Fedonnikov, E.Y. Osintsev, E.N. Kurochkina, V.P. Zharov,

E.I. Galanzha, M. Sarimollaoglu, D.A. Gorin, S.M. Deyev // Cells. 2019. T. 8. № 10. 1195.

9. Reduction of intoxication in the rats with transplanted tumors under the influence of *Gratiola officinalis* L. extract / N.A. Navolokin, A.V. Polukonova, D.A. Mudrak, G.A. Afanasyeva, A.B. Bucharskaya, G.N. Maslyakova, N.V. Polukonova, I.L. Plastun, A.N. Bokarev // Progress in Biomedical Optics and Imaging - Proceedings of SPIE. 5: Optical Technologies in Biophysics and Medicine. 2018. C. 107160U.

10. The inflammation markers in serum of tumor-bearing rats after plasmonic photothermal therapy / A.B. Bucharskaya, G.N. Maslyakova, G.S. Terentyuk, G.A. Afanasyeva, N.A. Navolokin, N.B. Zakharova, B.N. Khlebtsov, N.G. Khlebtsov, A.N. Bashkatov, E.A. Genina, V.V. Tuchin // Progress in Biomedical Optics and Imaging - Proceedings of SPIE. 13. Ser. Biophotonics and Immune Responses XIII. 2018. C. 104950X.

11. The influence of plant extracts on the viscosity of blood and the oxidative status of animals with experimental liver cancer / G.A. Afanaseva, N.V. Polukonova, O.A. Avramets, A.V. Ivlichev, E.A. Dmitrienko // Medical News of North Caucasus. 2019. T. 14. № 3. C. 539-541.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

разработана научная концепция, определяющая роль цитокинов в поляризации/активации циркулирующих нейтрофилов на разных стадиях роста опухолей женской репродуктивной системы (рака яичников, рака шейки и тела матки);

предложена оригинальная научная гипотеза об участии циркулирующих цитокинов в формировании проопухолевого фенотипа нейтрофилов при прогрессировании опухолей женской репродуктивной системы;

доказано наличие связей между уровнями циркулирующих цитокинов, хемокинов, протеиназ и морфо-функциональными характеристиками нейтрофилов на разных стадиях роста опухолей женской репродуктивной системы;

введены новые принципы дифференциальной диагностики рака шейки матки, стадии распространенного рака шейки матки.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

доказано положение о формировании проопухолевого фенотипа нейтрофилов при взаимодействии с цитокинами в процессе прогрессирования опухолей женской репродуктивной системы;

применительно к проблематике диссертации эффективно использован комплекс современных методов исследования морфо-функционального состояния нейтрофилов, цитокинового профиля системного кровотока, а также широкий спектр статистических методов;

изложены:

- аргументы, свидетельствующие о наличии связей, сопровождающихся изменениями в морфофункциональном портрете нейтрофилов крови при предраковых и доброкачественных опухолях женской репродуктивной системы;

- доказательства влияния локализации и стадии опухолевого роста на изменения иммунного профиля;

- факты, доказывающие триггерное значение цитокинов в активации циркулирующих нейтрофилов и участие нейтрофилокинов в NF- κ B-сигналинге при прогрессировании опухолей женской репродуктивной системы;

- условия, способствующие перепрограммированию циркулирующих нейтрофилов в проопухолевый фенотип в зависимости от локализации и стадии развития опухоли;

раскрыты существенные проявления теории об изменении фенотипа нейтрофилов в динамике опухолевой прогрессии при участии циркулирующих цитокинов;

изучены: причинно-следственные связи между параметрами циркулирующих нейтрофилов (ригидность, адгезионные свойства мембраны нейтрофилов, способность формировать внеклеточные ловушки, киллинговая активность фагоцитов) и показателями про- и противовоспалительных цитокинов, факторов роста внутри клетки и в системном кровотоке при доброкачественных опухолях, предраковых заболеваниях и прогрессировании рака яичников, тела и шейки матки;

проведена модернизация способа дифференциальной диагностики доброкачественных опухолей и рака яичников, дисплазии и рака шейки матки, миомы и рака тела матки на основе анализа уровней внутриклеточных и циркулирующих цитокинов, а также показателей морфо-функционального состояния нейтрофилов крови.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что

разработаны и внедрены

- способы дифференциальной диагностики рака шейки матки (Патент РФ №2488823 от 27.07.2013), уточнения стадии распространенного рака шейки матки (Патент РФ №2582979, 06.04.2016) в научно-исследовательскую деятельность иммунологического отдела Научно-исследовательского медико-биологического центра ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет»;

- образовательные технологии в учебный процесс кафедр онкологии и лучевой диагностики, последипломного образования и семейной медицины, физиологии и патофизиологии ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет»;

определена перспектива практического использования полученных теоретических данных для оценки адаптивных реакций организма на

возникновение/образование доброкачественных опухолей, а также для анализа механизмов прогрессирования злокачественных новообразований опухолей женской репродуктивной системы;

создана система практических рекомендаций для ранней дифференциальной диагностики опухолей женской репродуктивной системы;

представлены предложения по дальнейшему совершенствованию диагностических методов распознавания рака яичников и доброкачественных опухолей яичников, рака шейки матки и дисплазии, рака тела матки и миомы.

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

результаты получены на сертифицированном оборудовании с использованием унифицированных методик;

теория построена на анализе известных фактов и полученных автором результатов, постулирующих закономерности изменения фенотипа нейтрофилов под воздействием цитокинов, и согласуется с опубликованными литературными данными по теме диссертации;

идея базируется на обобщении передового опыта о роли иммунной системы, а именно неспецифического звена, в развитии опухолеассоциированного воспаления при неопластических состояниях;

использовано сравнение авторских данных и данных, полученных ранее по рассматриваемой тематике;

установлено качественное совпадение ряда авторских результатов с результатами, представленными в независимых источниках по данной тематике;

использованы современные методики сбора и обработки исходной информации, представительные выборочные совокупности с обоснованием подбора пациентов, включенных в исследование, и деления их на группы.

Личный вклад соискателя состоит во включенном участии на всех этапах процесса: непосредственном участии в получении исходных данных, обработке и интерпретации экспериментальных данных, личном участии в

апробации результатов исследования, подготовке основных публикаций по выполненной работе.

Диссертация охватывает основные вопросы поставленной научной проблемы, соответствие критерию внутреннего единства подтверждается наличием последовательного плана исследования, непротиворечивой методологической платформы, основной идейной линии, концептуальности и взаимосвязи выводов.

В ходе защиты диссертации было высказаны следующие критические замечания:

- в дальнейших научных исследованиях необходимо использовать современный стандартизированный метод проточной цитофлуориметрии для фенотипирования нейтрофилов и оценки нейтрофилокинов;

- результаты корреляционного анализа не могут свидетельствовать о взаимосвязи и механизмах патогенеза.

Соискатель Абакумова Т.В. приняла к сведению замечания, ответила на задаваемые в ходе заседания вопросы и привела собственную аргументацию.

На заседании 22 июня 2022 года диссертационный совет Д 004.027.02 принял решение за разработку теоретических положений, совокупность которых можно квалифицировать как решение научной проблемы, имеющей важное, социально-экономическое значение, а также новые научно обоснованные решения, внедрение которых вносит значительный вклад в развитие научной специальности 14.03.03 – патологическая физиология (3.3.3 согласно новой Номенклатуре научных специальностей), заключающейся в исследовании механизмов взаимосвязи циркулирующих нейтрофилов с цитокинами при доброкачественных и злокачественных опухолях женской репродуктивной системы, и, как следствие, в развитие страны, присудить Абакумовой Татьяне Владимировне ученую степень доктора биологических наук по специальности 14.03.03 (3.3.3) – патологическая физиология.

При проведении тайного голосования (с использованием информационной системы электронного голосования «Webinar»,

рекомендованной Президиумом УрО РАН), диссертационный совет Д 004.027.02 в количестве 16 человек, из них 7 докторов наук (3 доктора медицинских наук, 4 доктора биологических наук по специальности рассматриваемой диссертации 14.03.03 (3.3.3) – патологическая физиология, биологические науки), участвовавших в заседании (13 – очно, 3 – в удаленном интерактивном режиме), из 21 человека, входящих в состав совета. Данной электронной системой в процессе голосования не был зафиксирован 1 (один) голос. Проголосовали 15 человек: «за» присуждение Абакумовой Т.В. ученой степени доктора биологических наук – 12, «против» присуждения ученой степени доктора биологических наук - 3.

Председатель Совета Д 004.027.02
на базе ИИФ УрО РАН,
академик РАН, д.м.н., проф.



В.А. Черешнев

Ученый секретарь Совета Д 004.027.02
на базе ИИФ УрО РАН,
д.м.н., проф., ЗДН РФ

И.А. Тузанкина

24 июня 2022 года