



УТВЕРЖДАЮ

Ректор ФГБОУ ВО «Ульяновский
государственный университет»,
д.ф.-м.н., профессор

Б.М. Костишко

2022 г.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ульяновский государственный университет»

Диссертация «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 (*шифр научной специальности согласно новой номенклатуры научных специальностей 3.3.3 – патологическая физиология*), выполнена на кафедре физиологии и патофизиологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ульяновский государственный университет» (*далее – Ульяновский государственный университет*).

В период подготовки диссертации соискатель, кандидат биологических наук Абакумова Татьяна Владимировна работала на кафедре физиологии и патофизиологии в Институте медицины, экологии и физической культуры (*далее – ИМЭиФК*) старшим научным сотрудником в Научно-исследовательском медико-биологическом центре Ульяновского государственного университета (г. Ульяновск).

В 2006 году окончила Ульяновский государственный педагогический университет по специальности «Биология. Химия» (диплом с отличием).

В 2009 году защитила кандидатскую диссертацию на тему «Функциональное состояние нейтрофильных лейкоцитов периферической крови и асцитической жидкости при раке яичников» по специальностям 03.03.01 - физиология, 16.00.02 - патология, онкология и морфология животных, биологические науки, на заседании Диссертационного Совета Д 212.278.07 при ГОУ ВПО «Ульяновский государственный университет» и ей была присуждена ученая степень кандидата биологических наук.

Научный консультант по докторской диссертации:

- Генинг Татьяна Петровна, доктор биологических наук, профессор, академик РАЕН, заведующий кафедрой физиологии и патофизиологии ИМЭиФК Ульяновского государственного университета (г. Ульяновск).

По итогам обсуждения принято следующее **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**.

Оценка выполненной работы. Диссертационная работа Абакумовой Татьяны Владимировны по актуальности темы, новизне полученных результатов и их вкладу в специальность 14.03.03 (патологическая физиология), заключающемуся в описании одного из патофизиологических механизмов влияния цитокинов на фенотип циркулирующих нейтрофилов в зависимости от локализации и стадии опухолевого процесса представляет собой законченный труд, имеющий фундаментальную и практическую значимость.

Личное участие соискателя в получении результатов. Личный вклад соискателя состоит в непосредственном участии на всех этапах диссертационного исследования. Планирование научной работы, включая формулировку рабочей гипотезы, определение методологии и общей концепции диссертационного исследования проводились совместно с научным консультантом: д.б.н., профессором Генинг Т.П. Автором лично разработан план и программа исследований, проведен анализ современной отечественной и зарубежной литературы по изучаемой проблеме, осуществлена статистическая обработка первичных данных, интерпретация и анализ полученных результатов, написание и оформление рукописи диссертации, представление результатов работы в научных публикациях, а также в виде докладов на различных конференциях, съездах.

Получение и интерпретация полученных данных осуществлялись совместно с сотрудниками кафедры физиологии и патофизиологии, онкологии и лучевой диагностики ИМЭиФК, лабораторий зондовой и электронной микроскопии научно-исследовательского технологического института им. С.П. Капицы ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет».

Во всех опубликованных работах автором выполнен основной раздел. Научные положения и выводы диссертации полностью базируются на результатах собственных исследований автора.

Степень достоверности результатов, проведенных исследований. Достоверность полученных результатов исследования обеспечена обоснованностью исходных теоретических позиций, достаточным объемом материала, использованием широкого спектра адекватных апробированных лабораторных методов и сертифицированных наборов реагентов (проведены цитохимические, иммуноферментные исследования, с использованием атомно-силовой, световой, флуоресцентной микроскопии), применением современных методов статистического анализа полученных данных.

Полученные результаты не противоречат данным, представленным в независимых источниках по данной тематике. В обсуждении полученных результатов автор соотносит их с известными, проверяемыми фактами, опубликованными в литературе.

Составлен акт проверки первичной документации (на основании Приказа Ректора № 31. от «21» января 2022 года), комиссия в составе: председателя комиссии – д.м.н., доцента, профессора кафедры онкологии и лучевой диагностики Антонеевой И.И. и членов комиссии: д.м.н., доцента, зав. кафедрой морфологии Слесаревой Е.В., к.б.н., доцента зав. кафедрой анатомии человека Воротниковой М.В. пришла к следующему заключению: результаты исследования, отраженные в диссертации, полностью соответствуют представленной первичной документации. Подлинность представленных в диссертации материалов и данных подтверждена. Положения, выдвинутые к внедрению, обоснованы результатами, полученными лично соискателем. Эти положения четко конкретизированы. В документах, подтверждающих внедрение, указано конкретно, где и как используются результаты диссертации.

Новизна. В исследовании отражено наличие взаимосвязей уровня циркулирующих цитокинов, хемокинов, протеиназ с морфофункциональными характеристиками нейтрофилов при доброкачественных опухолях и на разных стадиях рака яичников, при CIN и на разных стадиях рака шейки матки, при миоме и при местном и распространенном раке тела матки. Изучен и проанализирован рецепторный статус, ригидность мембраны и топология нейтрофилов в динамике предраковых состояний и рака органов женской репродуктивной системы. Также, впервые, была изучена способность периферических нейтрофилов

формировать NET и их киллинговая активность, ассоциация NET с активностью NF- κ B, миелопероксидазы, генерацией активных форм кислорода, васкулоэндотелиального фактора роста. Дан анализ изученному внутриклеточному уровню синтезируемых нейтрофилами цитокинов, хемокинов, протеиназ и установлены корреляционные связи с маркерами дегрануляции, адгезии, фагоцитоза при доброкачественных опухолях и на разных стадиях рака яичников, при CIN и на разных стадиях рака шейки матки, при миоме и при местном и распространенном раке тела матки. С использованием корреляционного анализа выявлены цитокины, синтезируемые нейтрофилами, которые усиливают проангиогенные функции последних на разных стадиях опухолевой прогрессии и в группах сравнения. С использованием линейной регрессии выявлена зависимость синтезируемых нейтрофилом цитокинов, хемокинов, протеиназ, ангиогенных факторов от активности NF- κ B в нейтрофилах. Впервые методом бинарной логистической регрессии выявлены параметры циркулирующих в крови цитокинов и нейтрофилов, которые позволяют дифференцировать рак яичников от доброкачественной опухоли яичников, рак шейки матки от дисплазии и рак тела матки от миомы.

Теоретическая и практическая значимость работы. В работе углублены и систематизированы представления об участии цитокинов в процессах канцерогенеза при раке яичников, шейки и тела матки, а также при развитии в организме солидных доброкачественных опухолей яичников и миоме, как возможных предраковых заболеваний. Данные, полученные в результате оценки морфофункционального состояния нейтрофилов на разных стадиях опухолевого процесса, могут быть использованы в патофизиологии, теоретической и практической онкогинекологии при разработке схем диагностики и терапии прогрессирующего рака яичников, шейки и тела матки. Значение полученных результатов исследования для практики подтверждается тем, что разработаны: способ дифференциальной диагностики рака шейки матки (патент № 2488823 от 27.07.2013), способ уточнения стадии распространенного рака шейки матки (патент № 2582979, 06.04.2016).

Результаты исследования Абакумовой Т.В. могут быть использованы исследовательскими учреждениями медицинского профиля в научных

исследованиях и учебном процессе студентов медицинских и биологических специальностей.

Ценность научных работ соискателя подтверждается получением 2 патентов на изобретения, ссылками на публикации и патенты в российских и зарубежных публикациях (общее число цитирований в РИНЦ – 238, индекс Хирша – 6; в Scopus – 34, индекс Хирша – 3, общее число цитирований в WoS – 14, индекс Хирша – 3).

Апробация диссертации. Основные положения работы доложены и обсуждены на: VII Всероссийской конференции с международным участием «Иммунологические чтения в г. Челябинске» (Челябинск, 2012), VII научно-практической конференции молодых ученых с международным участием «Завадские чтения» (Ростов-на-Дону, 2012), Meeting Biophotonics and Immune Responses VII SPIE (San Francisco, California, 2012), Глобальном онкологическом форуме EAFO (Москва, 2012), Объединенном иммунологическом форуме (Нижний Новгород, 2013), Международной конференции «Рецепторы и внутриклеточная сигнализация» (Пушино, 2013), Международной Пушинской школе-конференции молодых ученых «Биология-наука XXI века» (Пушино, 2013), VIII Всероссийском съезде онкологов «Петровские чтения-2013» (Санкт-Петербург, 2013), XXII Съезде физиологического общества им. И.П. Павлова (Москва-Волгоград, 2013), Международном форуме «Клиническая иммунология и аллергология-междисциплинарные проблемы» (Казань, 2014), IX Международной (XVIII Всероссийской) Пироговской научно-медицинской конференции студентов и молодых ученых (Москва, 2014), X Международной (XIX Всероссийской) Пироговской научно-медицинской конференции студентов и молодых ученых (Москва, 2015), Всероссийской конференции с международным участием «Медико-физиологические проблемы экологии человека» (Ульяновск, 2016), Объединенном иммунологическом форуме (Новосибирск, 2019), Virtual Congress on Molecular Analysis for Precision Oncology (Lugano–Switzerland, 2019), Immuno-Oncology Congress of the European-Society-for-Medical-Oncology (Geneva, Switzerland, 2019, 2020), ESCI Virtual Meeting 2020 COVID Edition (Netherlands, 2020), American Society of Clinical Oncology (ASCO) Annual Meeting (USA, 2021), 55TH ANNUAL SCIENTIFIC

MEETING-ESCI virtual meeting 2021 (Netherlands, 2021), ESMO Congress 2021 (Paris, France, 2021).

Научная специальность, которой соответствует диссертация. Представленная научная работа Абакумовой Т.В. содержит фундаментальные исследования, посвященные изучению механизмов развития заболеваний, типовых патологических процессов и реакций нейтрофильного звена иммунитета на возникновение и развитие опухоли. Указанная область и способы исследования соответствуют специальности 3.2 – патологическая физиология (*до апреля 2021 г. шифр научной специальности был 14.03.03 – патологическая физиология*), биологические науки.

Связь диссертационной работы с планами НИР, участием в грантах. Тема диссертации утверждена решением Ученого совета ИМЭиФК Ульяновского государственного университета, протокол № 5/235, от 19 января 2022 г. 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».

Результаты диссертационного исследования вошли в отчеты по НИР ИМЭиФК Ульяновского государственного университета.

Полнота изложения материалов диссертации в работах, опубликованных соискателем ученой степени. Соискатель имеет 156 опубликованных работ, из них по теме диссертации - 54, в т.ч. в изданиях, рецензируемых ВАК - 25 публикаций, в цитируемых международных реферативных базах данных Scopus и Web of Science - 17, монографии - 3,

получено 2 патента на изобретения. Основное содержание диссертационной работы полностью раскрывает результаты исследования.

Наиболее значимые научные работы по теме диссертации:

1. 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).
2. 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).
3. 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).
4. 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).
5. 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).
6. 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).
7. 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).

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

9. 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).

10. 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).

11. The role of circulating neutrophils in the regulation of neoangiogenesis in ovarian cancer / T. Abakumova, S. Gening, T. Gening, D. Dolgova, I. Antoneeva // Annals of Oncology. 2019. Vol.30, suppl. 11. DOI: 10.1093/annonc/mdz447|xi6. (WoS: Q1. IF – 32.976).

12. *Abakumova, T.* Pro-oncogenic status of circulating neutrophils in cervical intraepithelial neoplasia / T. Abakumova, S. Gening, T. Gening // Annals of Oncology. 2020. 31 (suppl_5): S1217-S1239. DOI: 10.1016/annonc/annonc321 (WoS: Q1. IF – 32.976).

13. *Abakumova, T.* IL-8 in circulating neutrophils as a potential biomarker in ovarian cancer / T. Abakumova, D. Dolgova, I. Myagdieva, T. Gening // European Journal of Clinical Investigation. 2020. Vol. 50, issue S1. Special Issue: ESCI Virtual Meeting 2020 - COVID Edition. P.69. DOI: 10.1111/eci.13369 (WoS: Q2. IF – 4.686).

14. CXCL8 and CCL2 production in circulating neutrophils in endometrial cancer / T. Abakumova, I. Antoneeva, S. Gening, T. Gening, D. Dolgova // Annals of Oncology. 2020. Vol. 31, suppl. 7. P. S1454. DOI:10.1016/j.annonc.2020.10.581 (WoS: Q1. IF – 32,976).

15. *Abakumova, T.* CCL2 in Regulation of the Circulating Neutrophils Killing Capacity in the Uterine Body Tumors / T. Abakumova, S. Gening, T. Gening // European Journal of Clinical Investigation. 2021. Vol. 51, issue S1. doi.org/10.1111/eci.13567 (WoS: Q2. IF – 4.686).

16. *Abakumova, T.* IL-17A and CCL2 in blood serum and circulating neutrophils in patients with ovarian tumors / T. Abakumova, S. Gening, T. Gening // J Clin Oncol. 2021. 39, suppl. 15. Abstr. e17536). DOI:10.1200/JCO.2021.39.15_suppl. e17536 (WoS: Q1. IF – 44.544).

17. 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).

Рекомендации к защите диссертации. С учетом общего уровня теоретической и профессиональной подготовки, научной зрелости соискателя, необходимо сделать вывод о том, что Абакумова Татьяна Владимировна является высококвалифицированным научным работником. Диссертационная работа Абакумовой Т.В. является самостоятельно выполненным законченным научным исследованием, квалифицируемым как решение научной проблемы, заключающейся в выявлении основных патофизиологических механизмов влияния цитокинов на фенотип циркулирующих нейтрофилов в зависимости от локализации и стадии опухолевого процесса. Работа по своей научной новизне, теоретической и практической значимости, объему исследований и качеству анализа полученных результатов имеет существенное значение для фундаментальной онкологии по специальности 14.03.03 – патологическая физиология, (*шифр научной специальности согласно новой номенклатуры научных специальностей 3.3.3 – патологическая физиология*), биологические науки, и соответствует разделу II «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842, с изм., утв. 21.04.16 № 335, 02.08.2016 № 748, 07.06.2021 г. № 458).

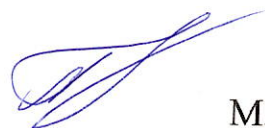
Диссертация «Характеристика циркулирующих нейтрофилов во взаимосвязи с цитокинами при прогрессировании опухолей женской репродуктивной системы» Абакумовой Татьяны Владимировны

рекомендуется к защите на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности 14.03.03 – патологическая физиология (3.3.3 – патологическая физиология согласно новой номенклатуры научных специальностей).

Заключение принято на расширенном заседании кафедры физиологии и патофизиологии ИМЭиФК Ульяновского государственного университета.

Присутствовало на заседании 18 человек. Результаты голосования: «за» – 18 чел., «против» – 0 чел., «воздержалось» – 0 чел., протокол № ба от «27» января 2022 г.

Председатель расширенного заседания
кафедры физиологии и патофизиологии,
зам. директора по научной работе,
зав. кафедрой адаптивной физкультуры
ИМЭиФК Ульяновского государственного
университета д.б.н., профессор



М.В. Балыкин

Секретарь: ст. преподаватель кафедры физиологии
и патофизиологии ИМЭиФК Ульяновского
государственного университета



С.О. Генинг