ОТЗЫВ

официального оппонента, д.б.н., доцента Замориной Светланы Анатольевны 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

Актуальность избранной темы. Нейтрофилы (Нф) являются наиболее распространенными миелоидными клетками в крови человека и становятся важными регуляторами развития опухолей (Hedrick CC, Malanchi I., 2022). Поляризация Нф, которая в некоторых случаях может привести к протуморогенным фенотипическим и функциональным изменениям, генерируется как в микроокружении опухоли, так и системно. Нф, продуцируя различные виды цитокинов, хемокинов, факторов роста, высвобождение внеклеточных ловушек (NET), участвуют в модуляции адаптивного иммунного ответа против рака. Злокачественные новообразования женских половых органов являются лидирующими в структуре онкологической заболеваемости у женщин (Румянцева А.В. с соавт., 2021). По данным Международного агентства по изучению рака (МАИР), ежегодно в мире регистрируют около 500 тысяч новых случаев злокачественных новообразований шейки матки, почти 320 тысяч случаев рака эндометрия и 240 тысяч случаев рака яичников. Анализ морфо-функционального состояния Нф позволит дополнить текущие знания о патофизиологической роли нейтрофилов при раке женской репродуктивной системы.

В связи с этим, актуальность диссертационной работы Абакумовой Татьяны Владимировны не вызывает сомнений.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации. Обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации Абакумовой Т.В., базируется на общей цели исследования, связанной с патофизиологическим обоснованием изменения характеристики нейтрофилов во взаимосвязи с цитокинами при опухолях женской репродуктивной системы, для реализации которой автором сформулировано 7 задач, четко отражающих суть обозначенной проблемы. Объем и дизайн диссертационного исследования полностью соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук. Диссертационная работа Абакумовой Т.В. выполнена на высоком методическом уровне с использованием современных методов

исследования, включающих атомно-силовую микроскопию, иммунологические, цитохимические и статистические методы исследования. Полученные результаты, обладают научной новизной и достоверностью, а сформулированные по результатам исследований выводы достаточно аргументированы.

Достоверность и новизна полученных результатов. Достоверность полученных автором результатов научного исследования представлена и обоснована достаточным количеством данных, необходимых для реализации поставленных задач диссертационного исследования. Диссертационная работа Абакумовой Т.В. построена по классическому типу, программа исследования спланирована грамотно, методы адекватны поставленной цели и задачам.

Абсолютная новизна диссертационного исследования Абакумовой Т.В. определяется оценкой ряда важнейших характеристик нейтрофилов крови во взаимосвязи с внутриклеточными и циркулирующими цитокинами при доброкачественных опухолях и на разных стадиях опухолевой прогрессии органов женской репродуктивной сферы. Новыми являются данные о топологии и ригидности мембраны циркулирующих нейтрофилов. Данная работа представляется самостоятельным комплексным исследованием, в которой диссертант предложил гипотезу взаимосвязи синтезируемых нейтрофилами цитокинов, хемокинов, протеиназ, ангиогенных факторов и активности NF-kB в гранулоцитах.

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

Значимость для науки и практики результатов диссертации. Полученные новые фундаментальные сведения о характере изменения параметров нейтрофилов при доброкачественных опухолях яичников, миоме матки, дисплазии шейки матки и на разных стадиях злокачественных новообразований яичников, шейки и тела матки, существенно расширяют современные представления о молекулярном механизме поляризации нейтрофилов, циркулирующих в крови. Практическая значимость полученных результатов связана с целесообразностью использования показателей функционального состояния нейтрофилов и концентрации цитокинов для дифференциальной диагностики злокачественных опухолей.

Публикации. Основные результаты диссертационного исследования отражены в 35 научных работах, рецензируемых в научных изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки России, а также журналах, входящих в

международные реферативные базы данных и системы цитирования (Web of Science, Scopus). Опубликовано 3 монографии. Получено 2 патента.

Оценка содержания работы. Диссертация изложена на 231 страницах машинописного текста и имеет традиционную структуру (состоит из введения, обзора литературы, главы, описывающей материалы и методы исследования, 4-х глав собственных исследований, заключения, выводов, списка литературы, включающего 375 источников, из них 36 отечественных и 339 зарубежных источников. Использованные для цитирования и обсуждения полученных результатов литературные источники весьма современны, так как большинство работ относится к последнему десятилетию. Работа иллюстрирована 45 рисунками, 38 таблицами.

Введение сформулировано в традиционном стиле и ясно отражает необходимость планирования и выполнения этой работы, ее целенаправленность, основные задачи исследования, а также новизну и научно-практическую значимость полученных результатов.

В *обзоре литературы* приведены современные данные о параметрах нейтрофильных гранулоцитов в норме (раздел 1.1) и при злокачественных новообразованиях (раздел 1.4), характеристика доброкачественных (раздел 1.2) и злокачественных (раздел 1.3) новообразований органов женской репродуктивной системы.

В главе «*Материалы и методы*» представлен дизайн исследования, дается характеристика пациентов, подробная характеристика применяемых методов исследования, критерии включения и исключения. Методы исследования, используемые диссертантом, являются современными и адекватными поставленным задачам.

В третьей главе представлены материалы, характеризующие нейтрофилы при доброкачественных опухолях яичников и на разных стадиях рака яичников. В четвертой главе охарактеризованы нейтрофильные гранулоциты и цитокиновый спектр пациентов при прогрессировании цервикальной интраэпителиальной неоплазии. Пятая глава посвящена оценке рецепторного статуса и ригидности мембраны, кислородзависимого метаболизма, концентрации нейтрофилокинов и циркулирующих цитокинов при миоме и на разных стадиях рака тела матки. Каждая глава включает краткое резюме и сравнение показателей при исследуемых патологиях. Результаты исследования, представленные в шестой главе, демонстрируют важное положение о том, что фенотип нейтрофилов на разных стадиях каждой исследуемой онкогинекологической патологии, зависит от определенного спектра цитокинов.

В *заключении* обобщены основные результаты работы и представлены схемы взаимодействия циркулирующих цитокинов с параметрами нейтрофилов при доброкачественных опухолях яичников, дисплазии шейки матки, миоме матки, а также на различных стадиях рака яичников, тела и шейки матки.

Выводы диссертации, основанные на регрессионном анализе, конкретны, соответствуют цели и задачам исследования.

Представленный автореферат соответствует содержанию диссертации.

При ознакомлении с содержанием диссертационной работы ***возникли некоторые вопросы***, носящие в целом дискуссионный характер, но требующие разъяснения:

1. По какой причине в работе для оценки продукции активных форм кислорода нейтрофилам не применяли метод ЛЗХЛ, 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 стадию их уровень был высок, но в III был сопоставим с контролем?

Указанные замечания и вопросы не влияют на позитивную оценку диссертационной работы.

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 (3.3.3 - согласно новой Номенклатуре научных специальностей) – патологическая физиология, представляет собой законченную самостоятельно выполненную, квалификационную научно-исследовательскую работу, содержащую решение конкретной научной проблемы, важной для специальности патологическая физиология, заключающейся в теоретико-лабораторном обосновании молекулярных механизмов взаимосвязи цитокинов с изменением характеристик нейтрофилов периферической крови пациентов с онкогинекологической патологией.

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 – патологическая физиология, биологические науки. Автор диссертации достоин присуждения искомой ученой степени.

Официальный оппонент,
Ведущий научный сотрудник лаборатории
экологической иммунологии Института экологии и
генетики микроорганизмов УрО РАН – филиал
ФГБУН «Пермский федеральный исследовательский центр»
Уральского отделения Российской академии наук,
д.б.н., профессор С.А. Заморина

Подпись д.б.н., профессора С.А. Замориной заверяю:
Ученый секретарь Института экологии и генетики
микроорганизмов ФГБУН «Пермский федеральный
исследовательский центр» Уральского отделения
Российской академии наук, к.б.н. С.В. Козлов

«1» июня 2022 года

Заморина Светлана Анатольевна, д.б.н., профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории экологической иммунологии Института экологии и генетики микроорганизмов УрО РАН – филиал ФГБУН «Пермский федеральный исследовательский центр» Уральского отделения Российской академии наук, Адрес: г. Пермь, 614081, ул. Голева, д. 13. Телефон: (342) 280–74–42. email: info@iegm.ru

Отзыв официального оппонента Замориной С.А. поступил "02" июня 2022 г.
Ученый секретарь Дис. совета Д 004.027.02,
д.м.н., проф., ЗДН РФ И.А. Тузанкина

С отзывом официального оппонента Замориной С.А. ознакомлена "02" июня 2022 года
Соискатель Т.В. Абакумова