

## СТЕНОГРАММА

заседания 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 Уральского отделения РАН (протокол № 7)

г. Екатеринбург

22 июня 2022 г.

Председатель – Черешнев В.А., председатель Совета Д 004.027.02, академик РАН, д.м.н., проф.

Секретарь – Тузанкина И.А., ученый секретарь Совета Д 004.027.02, д.м.н., профессор, ЗДН РФ

### ЗАЩИТА ДИССЕРТАЦИИ

**«ХАРАКТЕРИСТИКА ЦИРКУЛИРУЮЩИХ НЕЙТРОФИЛОВ ВО ВЗАИМОСВЯЗИ С ЦИТОКИНАМИ ПРИ ПРОГРЕССИРОВАНИИ ОПУХОЛЕЙ ЖЕНСКОЙ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ»**,

представленной Абакумовой Т.В. на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности 14.03.03 (3.3.3) – патологическая физиология

#### **Научный консультант:**

- **Генинг Татьяна Петровна**, доктор биологических наук, профессор (г. Ульяновск).

#### **Официальные оппоненты:**

- **Бойчук Сергей Васильевич**, доктор медицинских наук, профессор (г. Казань)

- **Заморина Светлана Анатольевна**, доктор биологических наук, профессор (г. Пермь)

- **Каюмова Алия Фаритовна**, доктор медицинских наук, профессор, ЗДН Республики Башкортостан (г. Уфа)

**Ведущая организация** – ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского» Минздрава России (г. Саратов).

**Черешнев В.А., академик РАН, д.м.н., профессор, председатель Совета по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук Д 004.027.02 на базе Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института иммунологии и физиологии Уральского отделения Российской академии наук (далее – дис. совета).** Информировывает о том, что сегодня, 22 июня 2022 г., состоится заседание дис. совета по защите диссертации к.б.н., доцента по специальности «физиология» **Абакумовой Татьяны Владимировны** на тему «Характеристика циркулирующих нейтрофилов во взаимосвязи с цитокинами при прогрессировании опухолей женской репродуктивной системы» на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности 14.03.03 (3.3.3) – патологическая физиология. Работа выполнена на кафедре физиологии и патофизиологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ульяновский государственный университет».

*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, заведующий кафедрой общей патологии ФГБОУ ВО «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 ФГБУН «Пермский федеральный исследовательский центр УрО РАН).

- **Каюмова Алия Фаритовна**, доктор медицинских наук, профессор, ЗДН Республики Башкортостан, заведующая кафедрой нормальной

физиологии ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Уфа).

*Ведущая организация* – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Саратов).

Сообщает о том, что заседание будет проведено в очном и удаленном интерактивном режимах в соответствии с требованиями, указанными в следующих документах:

- Положение о совете по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук (приказ Минобрнауки России от 07.06.2021 № 458 «О внесении изменений в Положение...»).

- Информационно-рекомендательное письмо Минобрнауки России № МН-3/8539 от 28.10.2021 «О работе диссертационных советов в удаленном интерактивном режиме».

- Приказ директора ИИФ УрО РАН № 17 от 07.06.2022 «О проведении заседания Совета по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук Д.004.027.02 на базе ИИФ УрО РАН в очном и удаленном интерактивном режимах», ходатайство председателя дис. совета о возможности проведения заседания в очном и в удаленном интерактивном режимах.

Информирует также о том, что по указу Губернатора Свердловской области с 3 июня 2022 года в области отменен масочный режим (Указ «О внесении изменений в Указ Губернатора Свердловской области от 19.03.2020 г. № 100-УГ «О введении на территории Свердловской области режима повышенной готовности и принятии дополнительных мер по защите населения от коронавирусной инфекции (COVID-2019) № 271-УГ»).

Предоставляет слово ученому секретарю Тузанкиной И.А. для оглашения списка присутствующих на заседании.

**Тузанкина И.А., д.м.н., профессор, ЗДН РФ, ученый секретарь дис. совета Д 004.027.02.** На заседании сегодня присутствуют 16 человек из 21 члена диссертационного совета. Кворум имеется. По специальности защищаемой диссертации 14.03.03 – патологическая физиология – 7 докторов наук (3 доктора медицинских наук и 4 доктора биологических наук), остальные 9 членов совета представляют специальность «клиническая иммунология и аллергология».

№	ФИО	Ученая степень, ученое звание, шифр специальности в совете	Формат присутствия на собрании	
			очно	онлайн
1	Черешнев Валерий Александрович	председатель Совета по Д 004.027.02, академик, д.м.н., профессор, 14.03.09, медицинские науки	очно	
2	Юшков Борис Германович	зам. председателя Совета Д 004.027.02, д.м.н., профессор, чл.-корр. РАН, ЗДН РФ, 14.03.03, биологические науки	очно	
3	Тузанкина Ирина Александровна	ученый секретарь Совета Д 004.027.02, д.м.н., профессор, ЗДН РФ, 14.03.09, медицинские науки	очно	
4	Бельтюков Евгений Кронидович	д.м.н., проф., член-корр. РАН, 14.03.09, медицинские науки	очно	
5	Бершицкий Сергей Юрьевич	д.б.н., 14.03.03, биологические науки		онлайн
6	Гусев Евгений Юрьевич	д.м.н., профессор, 14.03.09, медицинские науки	очно	
7	Забокрицкий Николай Александрович	д.м.н., доцент, 14.03.03, биологические науки	очно	
8	Зурочка Александр Владимирович	д.м.н., профессор, ЗДН РФ, 14.03.09, медицинские науки	очно	
9	Ковальчук Людмила Ахметовна	д.б.н., доцент, 14.03.03, биологические науки	очно	

10	Котомцев Вячеслав Владимирович	д.б.н., профессор, 14.03.03, биологические науки	очно	
11	Мальчиков Игорь Александрович	д.м.н., доцент, 14.03.09, медицинские науки;	очно	
12	Проценко Юрий Леонидович	д.б.н., 14.03.03, биологические науки	очно	
13	Сарапульцев Петр Алексеевич	д.м.н., профессор, ЗДН РФ, 14.03.03, биологические науки		онлайн
14	Филимонкова Нина Николаевна,	д.м.н., профессор, 14.03.09, медицинские науки	очно	
15	Черешнева Маргарита Владимировна	д.м.н., профессор, ЗДН РФ, 14.03.09, медицинские науки;		онлайн
16	Чистякова Гузель Нуховна	д.м.н., профессор, 14.03.09, медицинские науки	очно	
<i>Итого</i>			<b>13</b>	<b>3</b>

Дистанционно принимают участие 4 человека, из них 3 члена дис. совета: Бершицкий Сергей Юрьевич, д.б.н., 14.03.03, биологические науки, Сарапульцев Петр Алексеевич, д.м.н., профессор, ЗДН РФ, 14.03.03, биологические науки; Черешнева Маргарита Владимировна, д.м.н., профессор, ЗДН РФ, 14.03.09, медицинские науки. Кроме того, в режиме онлайн участвует официальный оппонент Бойчук Сергей Васильевич, д.м.н., профессор, 14.03.03, медицинские науки. Остальные 13 членов диссертационного совета присутствуют очно.

Отсутствуют по уважительным причинам 5 человек: Бейкин Яков Борисович, д.м.н., профессор, засл. врач РФ, 14.03.09, медицинские науки; Данилова Ирина Георгиевна, д.б.н., доцент, 14.03.03, биологические науки; Леонтьев Сергей Леопольдович, д.м.н., профессор, 14.03.03, биологические науки; Цывьян Павел Борисович, д.м.н., профессор, 14.03.03, биологические науки; Якушева Марина Юрьевна, д.м.н., 14.03.03, биологические науки.

Оглашает требования к заполнению явочного листа, озвучиванию вопросов во время участия в дискуссии и голосованию.

**Черешнев В.А., академик РАН, д.м.н., профессор, председатель дис. совета Д 004.027.02.** Сообщает, что от всех участников, находящихся в интерактивном удаленном формате, получены заявления о причинах их участия в режиме онлайн. Еще раз информирует о том, что кворум имеется. Уточняет, есть ли у кого-либо возражения, чтобы начать заседание дис. совета. Возражений нет, можно приступать к защите диссертационной работы.

Для оглашения документов, поступивших в диссертационный совет по данной защите, предоставляет слово ученому секретарю Тузанкиной Ирине Александровне.

**Тузанкина И.А., д.м.н., профессор, ЗДН РФ, ученый секретарь дис. совета Д 004.027.02.** Информировывает о том, что в аттестационном деле есть все необходимые документы, оформленные в соответствии с требованиями, а именно:

- заявление Абакумовой Т.В. от «04» марта 2022 г. в дис. совет о приеме диссертации к публичной защите;
- ходатайство Ульяновского гос. университета о принятии к защите диссертации Абакумовой Т.В. от 02.03.2022 г.;
- личный листок по учету кадров, заверенный начальником ОК Ульяновского гос. университета;
- копия диплома с отличием об окончании Ульяновского государственного педагогического университета от 22.06.2006 г., присуждена квалификация «учитель биологии и химии» по специальности «Биология. Химия», с прил.
- копия диплома о присуждении ученой степени кандидата биологических наук от 20.11.2009, серия ДКН № 101905 (приказ Минобрнауки РФ № 4к/94);
- копия аттестата о присвоении ученого звания доцента по специальности «Физиология» в 2016 г. (приказ Минобрнауки от 11.07.2016, № 873/нк-2);

- копия удостоверения о повышении квалификации в 2021 году по программе «Формирование профессионально-педагогической компетентности преподавателей», выдана Ставропольским гос. медицинским университетом 11.06.2021;

- информация о размещении докторской диссертации на сайте ИИФ УрО РАН – 22 февраля 2022 г.,

- информация о размещении автореферата докторской диссертации на сайте ИИФ УрО РАН – 18 марта 2022 г.

- объявление о защите и размещении автореферата докторской диссертации на сайте ВАК – 21 марта 2022 г.;

- информационная справка об Абакумовой Т.В. (сведения о научном консультанте, выпускающей организации, членах экспертной комиссии дис. совета, ведущей организации, официальных оппонентах);

- диссертация и автореферат на правах рукописи. Проверка оригинальности/уникальности по системе «Антиплагиат» показала – оригинальность автореферата 96,2 %, диссертации – 93,06 %;

- диссертация и 2 экз. автореферата были сданы в библиотеку УрО РАН за три месяца до защиты – 21 марта 2022 года.

- 4 акта внедрения результатов диссертационного исследования:

- в научно-исследовательскую деятельность Научно-исследовательского медико-биологического центра Института медицины, экологии и физической культуры Ульяновского гос. университета. Акт утвержден и.о. проректора по научной работе, д.ф.-м.н., проф. Виктором Николаевичем Головановым;

*в учебный процесс:*

- кафедры физиологии и патофизиологии Института медицины, экологии и физической культуры Ульяновского гос. университета. Акт утвержден ректором Ульяновского гос. университета, д.ф.-м.н., проф. Костишко Борисом Михайловичем;

- кафедры последипломного образования и семейной медицины Института медицины, экологии и физической культуры Ульяновского гос. университета. Акт утвержден ректором Ульяновского гос. университета, д.ф.-м.н., проф. Костишко Борисом Михайловичем;

- кафедры онкологии и лучевой диагностики Института медицины, экологии и физической культуры Ульяновского гос. университета. Акт утвержден ректором Ульяновского гос. университета, д.ф.-м.н., проф. Костишко Борисом Михайловичем;

- список научных трудов по теме диссертации – *54 публикации*, из них *18 статей* в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК, *6 статей* рецензируемых и в ВАК, и в Scopus, *9 публикаций* - в высокорейтинговых зарубежных журналах, индексируемых в международных реферативных базах данных Scopus и WoS, итого *35 публикаций*. Кроме того, опубликовано *3 монографии*, получено *2 патента на изобретение*: «Способ дифференциальной диагностики рака шейки матки» (2012 г.) и «Способ уточнения стадии распространенного рака шейки матки» (2016), *14 публикаций* в других изданиях;

- авторефераты диссертации разосланы 27 апреля 2022 года в 35 организаций, из них 6 обязательных адресов и 29 дополнительных;

- приказ директора ИИФ УрО РАН Соловьёвой О.Э. и ходатайство председателя диссертационного совета Черешнева В.А. о проведении заседания по защите диссертации Абакумовой Т.В. в очном и удаленном интерактивном режиме;

- согласие Абакумовой Т.В. о проведении заседания дис. совета по защите ее диссертационной работы в очном и дистанционном режиме.

- заявления участников заседания (членов дис. совета: Бершицкого С.Ю., Сарапульцева П.А. и Черешневой М.В., официального оппонента Бойчука Сергея Васильевича), об участии в заседании дис. совета в режиме онлайн.

Документы соответствуют требованиям п.29 «Положения о совете по

защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук» (утв. приказом Минобрнауки России от 10 ноября 2017 г. N 1093).

***Зачитывает характеристику.***

Абакумова Татьяна Владимировна в 2006 году окончила с отличием Ульяновский государственный педагогический университет им. И.Н. Ульянова по специальности «Биология. Химия». Затем обучалась в очной аспирантуре на кафедре физиологии и патофизиологии Ульяновского государственного университета, защитила кандидатскую диссертацию на тему «Функциональное состояние нейтрофильных лейкоцитов периферической крови и асцитической жидкости при раке яичников» по специальностям 03.00.13 – физиология, 16.00.02 – патология, онкология и морфология животных, биологические науки. С 2006 г. работала в Институте медицины, экологии и физической культуры в должности ассистента, в настоящее время работает доцентом. С 2012 по 2016 гг. работала старшим научным сотрудником в Научно-исследовательском медико-биологическом центре Ульяновского государственного университета (г. Ульяновск).

Научные интересы Абакумовой Т.В. связаны с исследованиями в области изучения механизмов влияния цитокинов на изменение морфофункционального состояния нейтрофилов при канцерогенезе. Работы Абакумовой Т.В. неоднократно обсуждались на различных научных форумах международного, республиканского и регионального уровней.

Имеет 54 печатные научные работы, в том числе 25 публикаций в изданиях, рекомендованных ВАК, 10 - в рецензируемых изданиях Web of Science, 8 – в изданиях Scopus, 3 монографии, 2 патента на изобретение.

Абакумова Т.В. владеет клинико-лабораторными методами оценки морфо-функционального состояния нейтрофилов. Проявила себя работоспособным и инициативным исследователем, способным решать достаточно сложные научные задачи, является вполне сформировавшимся высококвалифицированным научным сотрудником с разносторонними

интересами. Владеет английским языком, постоянно в курсе всех новинок современной зарубежной научной литературы.

Абакумова Т.В. сочетает научную работу с педагогической деятельностью. Под ее руководством выполняется кандидатская диссертация. Активно участвует в грантах Президента РФ, РФФИ.

Татьяна Владимировна дисциплинирована, добросовестна, пользуется уважением коллег.

Проведенный объем исследований позволил Абакумовой Т.В. представить диссертационную работу на тему *«Характеристика циркулирующих нейтрофилов во взаимосвязи с цитокинами при прогрессировании опухолей женской репродуктивной системы»* к защите по специальности 14.03.03 (3.3.3) – патологическая физиология.

Характеристика дана для представления к защите диссертации на соискание ученой степени доктора биологических наук в Совет по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук Д 004.027.02 на базе Института иммунологии и физиологии УрО РАН.

Характеристика подписана ректором ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет» Минобрнауки России, д.ф.-м.н., профессором Костишко Б.М.

**Черешнев В.А., академик РАН, д.м.н., профессор, председатель дис. совета Д 004.027.02.** Благодарит Ирину Александровну. Уточняет у членов дис. совета, есть ли вопросы к ученому секретарю по представленным документам. Вопросов нет. Предоставляет слово Абакумовой Татьяне Владимировне для доклада основных положений диссертации. Отведённое время – до 20 минут.

**Абакумова Т.В.** Докладывает основные положения диссертационной работы (*доклад на DVD-R*).

**Черешнев В.А., академик РАН, д.м.н., профессор, председатель дис. совета Д 004.027.02.** Уточняет, есть ли желающие задавать вопросы. Пожалуйста, Евгений Юрьевич.

**Гусев Е.Ю., д.м.н., проф.** Уважаемая Татьяна Владимировна, в сыворотку поступают тромбоцитарные цитокины. Почему Вы цитокины смотрели в сыворотке, а не в плазме, т.к. может быть продукция цитокинов тромбоцитами (всего известно 28 цитокинов, которые могут продуцироваться тромбоцитами)?

**Абакумова Т.В.** Уважаемый Евгений Юрьевич! Различные типы клеток продуцируют цитокины: и иммунокомпетентные клетки, и опухолевые клетки. Сыворотка – это контейнер всех продуцируемых в организме цитокинов. Общеизвестный метод оценки цитокинов методом иммуноферментного анализа – в сыворотке. Все образцы были в одинаковых условиях, и определяли уровень цитокинов в сыворотке. Добавление антикоагулянта не вызвало бы изменение концентрации цитокинов уже выброшенных тромбоцитами цитокинов в кровотоке.

**Гусев Е.Ю., д.м.н., проф.** Выводы 4, 5, 6 сделаны на основании метода линейной регрессии и корреляционного анализа. Какие основания позволяют говорить о непосредственном влиянии этих факторов? Скорее, нужно говорить о взаимосвязи через сложную цепь реакций.

**Абакумова Т.В.** Парная линейная регрессия – способ описать зависимость одного количественного показателя от другого количественного показателя. Метод прогностической модели – мы можем прогнозировать зависимый показатель от показателя, который влияет. Корреляционный анализ позволил выявить связь между явлениями и оценить тесноту связи с помощью коэффициента.

**Гусев Е.Ю., д.м.н., проф.** Каким методом определяли NETs? Как доказывали, что это ДНК именно нейтрофилов?

**Абакумова Т.В.** Для определения NETs применяли метод Долгушина И.И. (RU 2384844, 2010 год) с акридиновым оранжевым.

Предварительно взвесь нейтрофилов выделили на двойном слое фиколл-урографина, отмывали физиологическим раствором (чистота фракции 95,5%).

**Черешнев В.А., академик РАН, д.м.н., профессор, председатель дис. совета Д 004.027.02.** Предоставляет слово д.м.н., проф., ЗДН РФ Зурочке Александру Владимировичу.

**Зурочка А.В., д.м.н., проф., ЗДН РФ.** Уважаемая Татьяна Владимировна, существует стандартный метод оценки лейкоцитов – проточная цитофлуориметрия. Почему использовали метод CD-фенотипирования – нестандартизированный Минздравом метод, с использованием моноклональных антител и флуоресцентной микроскопии?

**Абакумова Т.В.** Есть стандартизированный метод оценки основных маркеров CD для оценки лимфоцитов (Тотолян А.А., с соавт., 1999). Для обнаружения экспрессии конкретного мембранного маркера нами были использованы моноклональные антитела (ООО «Сорбент», Москва) CD11b, CD16, CD63, CD95 для фенотипирования нейтрофилов, выделенные предварительно на двойном слое фиколл-урографина из периферической крови. Нигде не зафиксированы требования об использовании в научных исследованиях только методов, стандартизованных Минздравом.

**Зурочка А.В., д.м.н., проф., ЗДН РФ.** «Сорбент» продает моноклональные тела, а не стандартизированную методику. Чем обусловлен выбор CD-маркеров? CD16 почему использовали для нейтрофилов? Зачем оценивали CD95, если известно, что при инкубации в течение 20-30 мин клетки уходят в апоптоз?

**Абакумова Т.В.** Экспрессируемые CD11b, CD16, CD63, CD95 участвуют в осуществлении функций нейтрофилов. CD11b служит основным рецептором на нейтрофилах и определяет их адгезионные свойства. CD16 участвует в реализации одной из основных функций нейтрофильном фагоцитозе IgG-опсонизированных частиц. CD63+Нф указывают на активацию дегрануляции. CD95 – маркер Fas-опосредованного апоптоза

нейтрофилов. Методики проводились в одинаковых условиях для группы пациентов и контрольной группы.

**Зурочка А.В., д.м.н., проф., ЗДН РФ.** Каким методом получали лизат нейтрофилов? Многократное замораживание и размораживание разрушает цитокины!

**Абакумова Т.В.** Для проведения лабораторных исследований в надосадочной жидкости рекомендована ее однократная разморозка. Для нас целью было определение уровня цитокинов в самих Нф при онкопатологии *in vivo*, а не той концентрации цитокинов, которую эти Нф будут продуцировать при инкубации (37°C) в течение суток *in vitro*. Хотя супернатант мы тоже получали, но в диссертационную работу это не включено. В работе Суббот А.М. (2011) лизис лейкоцитов проводили методом замораживания и оттаивания. Также в работе Нехаевой Т.Л. (2014), патенте Хаитова Р.М. (RU 2710895, 2018г.) для лучшего лизиса клеток использовали 5 последовательных циклов моментального замораживания до -80°C и быстрого оттаивания (37°C) в фосфатно-солевом буфере без криопротектора (качество лизиса клеток контролировали с помощью раствора трипанового синего и светового микроскопа). Для оценки уровня цитокинов образцы исследуемых групп и контрольной группы нами были подготовлены в одинаковых условиях.

**Зурочка А.В., д.м.н., проф., ЗДН РФ.** Почему по CD-фенотипированию отсутствует абсолютное количество клеток? Методику флуоресцентной микроскопии надо признать артефактом!

**Абакумова Т.В.** Из 100 подсчитанных нейтрофилов, предварительно выделенных на двойном слое фиколл-урографина, оценивали процент CD-позитивных клеток. Абсолютное количество лейкоцитов (лимфоцитов, нейтрофилов) определено на гемоанализаторе. И нами подсчитано нейтрофильно-лимфоцитарное отношение.

**Зурочка А.В., д.м.н., проф., ЗДН РФ.** Уровень NF-kB в мг/мл?

**Абакумова Т.В.** Концентрация NF-kB (общ) в наборе по определению

указана в мг/мл. Для выделения ядерной фракции использовали специальный лизирующий буфер, входящий в набор.

**Черешнев В.А., академик РАН, д.м.н., профессор, председатель дис. совета Д 004.027.02.** Если вопросов больше нет, то настало время объявить небольшой технический перерыв.

*Технический перерыв*

**Черешнев В.А., академик РАН, д.м.н., профессор, председатель дис. совета Д 004.027.02.** Продолжает заседание диссертационного совета. Предоставляет слово научному консультанту диссертанта, д.б.н., профессору Генинг Татьяне Петровне. Пожалуйста, Татьяна Петровна, Вам слово.

**Генинг Т.П., д.б.н., профессор.** Хотела бы выразить диссертационному совету глубокую признательность за то, что вы нашли возможным принять наши результаты практически 14-летнего труда, проанализировать достаточно оперативно, профессионально, объективно, а главное – доброжелательно! Глубокий вам за это поклон. Такая работа диссертационного совета, как сегодня (а я сама достаточно давно являюсь членом диссертационных советов) скорее исключение, чем правило. Спасибо большое! Абакумова Татьяна Владимировна окончила Ульяновский государственный педагогический университет по специальности «Биология. Химия» в 2006 году. С 2006 по 2008 гг. была соискателем, а потом с 2008 по 2009 гг. – аспирантом кафедры физиологии и патофизиологии Ульяновского государственного университета. Она в 2009 году успешно защитила кандидатскую диссертацию на тему «Функциональное состояние нейтрофильных лейкоцитов периферической крови и асцитической жидкости при раке яичников». Хочу обратить ваше внимание, что исследования уже были начаты тогда, и Татьяна Владимировна мало того, что оставалась верной своим научным интересам, она создала школу, у нее 3 соискателя и 1 очный аспирант, и публикационная активность вполне себе приличная.

С 2009 года она работает старшим преподавателем, а с 2012 года – в должности доцента. С 2010 года она начала работать научным сотрудником

молекулярной и клеточной биологии Ульяновского государственного университета. Университет существует 30 с небольшим лет. И с момента создания нашего Научно-исследовательского медико-биологического центра мы ждем, что нам дадут средства на приобретение проточного цитофлуориметра. Для ряда научно-исследовательских работ мы отвезли пробы в Казанский (Приволжский) Федеральный Университет. За время работы над диссертационной работой Татьяна Владимировна овладела современными методами световой, флуоресцентной, атомно-силовой микроскопии, рядом современных иммунологических, цитохимических, статистических методов исследования, основам наукометрии, проявила себя как целеустремленный исследователь, продемонстрировала высокую степень самостоятельности, настойчивости и творческий подход к решению поставленных задач.

Татьяна Владимировна состоялась как высококвалифицированный, зрелый и эрудированный специалист в области патологической физиологии, иммунологии, фундаментальной онкологии. Она – координатор научно-исследовательской работы «Роль ключевых факторов воспаления в формировании онкогинекологической патологии» на кафедре физиологии и патофизиологии, руководитель грантов Президента РФ, федеральной целевой программы «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России» на 2009-2013 годы.

Результаты своих исследований Абакумова Т.В. неоднократно представляла на различных международных и региональных конференциях в форме устных, стендовых докладов и кратких сообщений. Она многократно выезжала на конференции за пределы России, и, поскольку владеет английским, общение там не представляло для нее проблемы. По теме диссертации ею опубликовано 54 печатных работ, из них 25 – в изданиях, рецензированных ВАК, 17 – в цитируемых международных реферативных базах данных Scopus и Web of Science (2020-2022 года в основном).

Абакумова Т.В. по своей эрудиции, профессиональной грамотности и научной компетенции соответствует требованиям, предъявляемым к диссертантам на соискание ученой степени доктора биологических наук. (*отзыв прил.*).

**Черешнев В.А., академик РАН, д.м.н., профессор, председатель дис. совета Д 004.027.02.** Предлагает заслушать отзывы выпускающей и ведущей организаций, а также отзывы на автореферат. Предоставляет слово Тузанкиной И.А.

**Тузанкина И.А., д.м.н., профессор, ЗДН РФ, ученый секретарь дис. совета Д 004.027.02.** Информировывает о том, что выпускающей организацией является Ульяновский государственный университет (*заключение прил.*). Оглашает заключение, в котором указано, что Абакумова Татьяна Владимировна – высококвалифицированный научный работник. 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).

Заключение принято на расширенном заседании кафедры физиологии и патофизиологии ИМЭиФК Ульяновского государственного университета. Подписано председателем расширенного заседания кафедры физиологии и

патофизиологии, зам. директора по научной работе, зав. кафедрой адаптивной физкультуры ИМЭиФК Ульяновского государственного университета д.б.н., профессором Балыкиным М.В., утверждено ректором ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет», доктором физико-математических наук, профессором Костишко Б.М. (*протокол расширенного заседания № ба от 27.01.2022 г.*).

Отзыв ведущей организации представлен ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Саратов), утвержден проректором по научной работе, д.м.н., доцентом Александром Сергеевичем Федонниковым, подписан зав. кафедрой патологической физиологии им. акад. А.А. Богомольца, д.м.н., доцентом Афанасьевой Галиной Александровной и зав. кафедрой общей биологии, фармакогнозии и ботаники, д.б.н., доцентом Дурновой Натальей Анатольевной. Зачитывает положительный отзыв (*отзыв прил.*). В отзыве принципиальных замечаний нет. Вопросы - в порядке научной дискуссии:

*Вопрос 1.* Почему определяли именно этот рецепторный профиль нейтрофилов? Может ли экспрессия данных CD на нейтрофилах указывать на про- или противоопухолевую роль?

**Абакумова Т.В.** Определяли экспрессию CD11b, CD16, CD63, CD95. Каждый из рецепторов участвует в осуществлении функций нейтрофилов. CD11b служит основным рецептором на нейтрофилах и определяет их адгезионные свойства, активируется хемокиновыми сигналами для опосредования адгезии к эндотелиальным клеткам. По данным литературы, он характеризует нейтрофилы с противоопухолевым фенотипом. CD16 участвует в реализации одной из основных функций нейтрофилов – фагоцитозе IgG-опсонизированных микробов. Через CD63 происходит активация и адгезия зрелых нейтрофилов к эндотелию, нацеливание и высвобождение гранул. По данным литературы, он характеризует нейтрофилы с противоопухолевым фенотипом. CD95 – маркер Fas-

опосредованного апоптоза нейтрофилов.

*Вопрос 2.* Почему Вас заинтересовал именно цитокиновый статус в связи с пластичностью нейтрофилов?

**Абакумова Т.В.** Нф являются мультипотенциальными клетками, выполняющими множество важных биологических функций в дополнение к фагоцитозу – продукцию различных видов цитокинов/хемокинов/факторов роста, высвобождение нейтрофильных внеклеточных ловушек (NET). Благодаря своей пластичности, нейтрофилы играют разнообразные роли в развитии рака и метастазировании, поскольку они обладают как опухоль-стимулирующими (N2), так и опухоль-лимитирующими (N1) свойствами. И, согласно современным представлениям, цитокины и нейтрофилокины относятся к факторам, определяющим формирование проопухолевого фенотипа циркулирующих нейтрофилов.

*Вопрос 3.* Почему Вы исследовали именно эти три онкогинекологические патологии?

**Абакумова Т.В.** Мы с врачами онкодиспансера сотрудничаем около 20 лет. Это 3 основные онкогинекологические патологии с высоким уровнем летальности, резистентной к стандартной химиотерапии. Над проблемами фундаментальной онкологии работает группа врачей и биологов, и это была тема не только для моей квалификационной работы. Мы участвовали в разработке темы, планируем продолжить эти исследования с использованием проточной цитофлуориметрии, генотипирования, иммуносепарации. С практической точки зрения, надеялись, что возможно будет выявить предикторы для дифференциальной диагностики. И можно было взять для сравнения доброкачественные новообразования и предраковые заболевания.

**Тузанкина И.А., д.м.н., профессор, ЗДН РФ, ученый секретарь дис. совета Д 004.027.02.** В заключении отзыва указано, что 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, направленной на выявление 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 открывает дальнейшие перспективы изучения механизмов формирования поляризации 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.*).

**Тузанкина И.А., д.м.н., профессор, ЗДН РФ, ученый секретарь дис. совета Д 004.027.02.** Получено пять положительных отзывов на автореферат

диссертации Абакумовой Т.В., замечаний и вопросов в отзывах нет (*отзывы прил.*).

Отзывы поступили от д.б.н., профессора **Ведясовой Ольги Александровны**, профессора кафедры физиологии человека и животных ФГАОУ ВО «Самарский национальный исследовательский университет имени акад. С.П. Королева» (г. Самара). Она подчеркивает новизну и актуальность исследования; по ее мнению, результаты диссертационного исследования могут служить основой для разработки способа дифференциальной диагностики злокачественных и доброкачественных новообразований органов женской репродуктивной системы. Есть отзыв д.м.н., доцента **Власовой Татьяны Ивановны**, зав. кафедрой нормальной и патологической физиологии ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский университет им. Н.П. Огарёва» Минобрнауки России (г. Саранск). Она указывает на то, что в диссертации Абакумовой Т.В. разработаны теоретические положения, совокупность которых можно квалифицировать как решение проблемы фенотипирования циркулирующих нейтрофилов и их проонкогенной активности при прогрессировании злокачественных новообразований женской репродуктивной системы. В отзыве д.м.н. **Куприянова Сергея Владиленовича**, зав. кафедрой нормальной и патологической физиологии ФГБОУ ВО «Чувашский гос. университет им. И.Н. Ульянова» Минобрнауки России» (г. Чебоксары) указано, что Абакумовой Т.В. получены результаты, обладающие большой научной и практической значимостью: впервые с использованием метода бинарной логистической регрессии определена возможность дифференцирования рака яичников и доброкачественных опухолей яичников, рака шейки матки и дисплазии шейки матки, рака тела матки и миомы. Д.м.н., проф. **Микуляк Надежда Ивановна**, зав. кафедрой «Физиология человека» ФГБОУ ВО «Пензенский гос. университет» считает, что диссертационная работа по спектру изученных параметров, количеству исследуемых пациентов, набору статистических методов позволила решить все поставленные задачи в

контексте основной цели, имеет научную новизну и представляет теоретическую и практическую значимость. В пятом отзыве д.б.н., доцента **Плесковой Светланы Николаевны**, профессора кафедры физиологии и анатомии Института биологии и биомедицины ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Нижегородский гос. университет им. Н.И. Лобачевского» Минобрнауки России (г. Нижний Новгород) дается высокая оценка актуальности работы, т.к. в рамках комплексного исследования характеристик нейтрофилов включена оценка способности к образованию NETs при онкогинекологической патологии. В диссертации решена важная научная проблема: показаны механизмы поляризации циркулирующих нейтрофилов в проопухолевый фенотип.

Во всех отзывах на автореферат указано, что диссертация Абакумовой Т.В. представляет собой законченную научно-квалификационную исследовательскую работу, которая содержит решение конкретной научной проблемы, имеющей существенное значение для развития современных представлений о патогенетических механизмах взаимосвязи нейтрофилов с цитокинами и поляризации их в проопухолевый фенотип в зависимости от локализации и стадии опухолевого процесса органов женской репродуктивной системы. По своей актуальности, научной новизне, практической и теоретической значимости работа соответствует требованиям раздела II «Положения о присуждении ученых степеней» (утв. Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842, с изм., утв. 21.04.2016 г. № 335, 02.08.2016 № 748... ред. от 20.03.2021), а диссертант достоин присуждения ученой степени доктора биологических наук по специальности 14.03.03 – патологическая физиология.

**Черешнев В.А., академик РАН, д.м.н., профессор, председатель дис. совета Д 004.027.02.** Благодарит Ирину Александровну. Теперь можно перейти к дискуссии с официальными оппонентами. Предоставляет слово первому официальному оппоненту Бойчуку Сергею Васильевичу, д.м.н., профессору, заведующему кафедрой общей патологии ФГБОУ ВО

«Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, он участвует в режиме онлайн.

**Бойчук С.В., д.м.н., профессор, 1-й официальный оппонент.**

Уважаемый председатель, уважаемые члены диссертационного совета, уважаемый соискатель. Разрешите принести вам свои извинения о невозможности участвовать в работе вашего диссертационного совета в очном привычном формате в связи с незапланированным переносом нескольких мероприятий. Патофизиология является одной из фундаментальных дисциплин, которая изучает механизмы развития, патогенеза или терапии онкологических заболеваний. Не могу не отметить тот факт, что выбранная диссертантом тема выделяется своей новизной и значимостью, как с точки зрения понимания патогенеза злокачественных новообразований, так и с точки зрения разработки диагностических критериев, которые, очень хочется надеяться на это, будут использованы в дальнейшем при оценке прогноза заболевания. Научная новизна исследования заключается в том, что диссертантом был выбран объект исследования – нейтрофил и цитокины, которые являются универсальными регуляторными молекулами иммунного ответа. Не секрет, когда мы говорим о характере иммунного ответа, о его нарушении при различных злокачественных новообразованиях, основное внимание мы уделяем лимфоцитарному звену иммунной системы, активности НК-клеток, механизмам антитело-зависимой цитотоксичности, а в последнее время иммунным checkpoints, что являлось основой для разработки ингибиторных препаратов, блокирующих взаимодействие лигандов и рецепторов на поверхности опухолевых клеток. И внедрение данной технологии в практику онкологии кардинальным образом поменяло судьбу пациентов, даже с метастатическими рецидивирующими формами злокачественных новообразований, что существенно увеличило безрецидивный период, пятилетнюю выживаемость. Этот метод универсальный и может применяться при злокачественных новообразованиях различных локализаций, что

позволяет надеяться на широкое использование этих препаратов. И недооценка этих показаний, которые являются универсальными, приводит к ошибкам понимания патогенеза онкологических заболеваний и терапии. Объект исследований, который был выбран диссертантом, достаточно универсальный. А данные, о которых мы сегодня услышали, могут быть экстраполированы не только к органам женской репродуктивной системы, но и к ряду других новообразований, поэтому это диссертационное исследование крайне актуально, на мой взгляд, и имеет определенное научно-практическое значение. Более подробно дает характеристику данного исследования (*отзыв прил.*).

Автореферат диссертации полностью отражает материал диссертационной работы. Общее мнение положительное, есть стилистические неточности, грамматические ошибки, которые не умаляют целостность диссертационного исследования. Вопросы частично перекликаются с теми вопросами, которые были заданы членами диссертационного совета. Задает вопросы:

*Вопрос 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)?

**Абакумова Т.В.** Уважаемый Сергей Васильевич! Цикл замораживания-оттаивания необходим для лучшего лизиса клеток. После пятикратной процедуры замораживания-оттаивания при окраске трипановым синим наблюдали 100 % лизис клеток. При выборе компонентов лизисного

буфера и их концентраций необходимо учитывать требования к очистке и анализу. Большинство используемых в настоящее время компонентов лизисного буфера оказывают на клетки токсическое действие, требуется удаление их из размороженных биообъектов путем отмывания. Щелочной лизис используется для выделения ДНК, что не ставилось в задачи нашего исследования.

**Бойчук С.В., д.м.н., профессор, 1-й официальный оппонент.**

*Вопрос 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?

**Абакумова Т.В.** В диссертационном исследовании представлено то количество, которое позволило получить ответ на поставленные задачи. Метод проточной цитометрии, не являясь более точным при достижении поставленной цели, является более удобным, к сожалению, его использование ограничено чисто техническими возможностями исследовательского центра.

**Бойчук С.В., д.м.н., профессор, 1-й официальный оппонент.**

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

**Абакумова Т.В.** Согласно данным Дэвида Ричардса с соавт. (2021), при раке яичников описана неапоптотическая активность CD95, способствующая стимуляции инвазии раковых клеток, стволовости раковых клеток и содействия прогрессированию рака, что позволяет объяснить полученные нами результаты повышения количества нейтрофилов, экспрессирующих Fas рецепторы у пациентов на конечной стадии рака яичников

**Бойчук С.В., д.м.н., профессор, 1-й официальный оппонент.**

*Вопрос 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?

**Абакумова Т.В.** На основании полученных данных мы можем утверждать, что изменение ригидности связано с цитокинпродуцирующей функцией нейтрофилов. А поскольку повышение ригидности способствует лучшему проникновению нейтрофилов через стенки сосудистого русла, то оно позволяет осуществлять доставку нейтрофилокинов, имеющих проопухолевые эффекты в тканях.

**Бойчук С.В., д.м.н., профессор, 1-й официальный оппонент.**

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

**Абакумова Т.В.** Мы констатируем, что снижена эффективность NET на всех стадиях рака яичников (захват частиц). При этом повышенная способность образовывать NET на начальной и терминальной стадиях рака яичников может носить компенсаторный характер, в связи со снижением их эффективности. И при регрессионном анализе выявлены цитокины сыворотки, находящиеся во взаимосвязи с параметрами NET.

**Бойчук С.В., д.м.н., профессор, 1-й официальный оппонент.**

Благодарит Татьяну Владимировну за ответы. Оглашает 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) – патологическая физиология – представляет собой законченную, самостоятельно выполненную квалификационную научно-исследовательскую работу, содержащую решение конкретной научной проблемы, значимой для

специальности патологическая физиология – участие цитокинов в патофизиологических механизмах изменения характеристики 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 заслуживает присуждения ученой степени доктора биологических наук по специальности 14.03.03 – патологическая физиология.

**Абакумова Т.В.** Благодарит д.м.н., профессора Бойчука С.В. за подробный отзыв.

**Черешнев В.А., академик РАН, д.м.н., профессор, председатель дис. совета Д 004.027.02.** Предоставляет слово второму официальному оппоненту – Замориной Светлане Анатольевне, д.б.н., профессору.

**Заморина С.А., д.б.н., профессор, 2-й официальный оппонент.** Приветствует членов дис. совета и диссертанта. Оглашает положительный отзыв (*прил.*).

Позвольте отметить два «плюса» этой работы. Первый «плюс»: мы не можем не отметить огромный объем данных, который человек выполнил. Помимо иммунологических способов оценки используется метод оценки ригидности мембраны, что уже придает новизну этой работе. Второй «плюс»: умение диссертанта анализировать этот огромный объем данных. Обратите внимание, как написано заключение, как оно визуализировано, благодаря чему сразу можно понять, о чем эта работа, и какие выводы получил автор. При общей хорошей оценке данной работы, хотелось бы задать несколько вопросов:

*Вопрос 1.* По какой причине в работе для оценки продукции активных форм кислорода нейтрофилами не применяли метод люминолзависимой хемилюминесценции (ЛЗХЛ), который является распространенным, информативным и менее трудоемким, чем подсчет мазков в НСТ-тесте?

**Абакумова Т.В.** Уважаемая Светлана Анатольевна! Методом люминолзависимой хемилюминесценции (ЛЗХЛ) возможно оценить баланс между компонентами про-/антиоксидантной системы плазмы в целом. Да, это возможно было бы сделать в лизате нейтрофилов. И цитохимический метод действительно более трудоемкий, но дает возможность подсчитать число активных клеток и интенсивность продукции АФК каждого нейтрофила, что позволяет подсчитать средний цитохимический коэффициент, причем, не только в спонтанном варианте, но и в индуцированном тесте.

**Заморина С.А., д.б.н., профессор, 2-й официальный оппонент.**

*Вопрос 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?

**Абакумова Т.В.** Условия получения лизатов нейтрофилов для постановки ИФА были абсолютно одинаковы для всех групп обследованных. И если ферменты лизатов, содержащиеся в нейтрофилах могут повредить/разрушить в какой-то степени цитокины, то это имело место во всех группах.

**Заморина С.А., д.б.н., профессор, 2-й официальный оппонент.**

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

**Абакумова Т.В.** Эффективность ловушек на всех стадиях рака яичников ниже, чем в контроле. А количество NETs на начальной и терминальной стадии, возможно, может быть рассмотрено как компенсаторная реакция на снижение их эффективности на этих стадиях.

**Заморина С.А., д.б.н., профессор, 2-й официальный оппонент.** Ответами Татьяны Владимировны удовлетворена. Замечания и вопросы не влияют на позитивную оценку диссертационной работы. Оглашает заключение: диссертация Абакумовой Т.В., представленная на соискание ученой степени доктора биологических наук, 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 полностью отвечает требованиям раздела II «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013 (с послед. изменениями и ред.), и может быть рекомендована к защите в диссертационном совете по специальности 14.03.03 (3.3.3. – согласно новой Номенклатуре научных специальностей) – патологическая физиология, а автор работы заслуживает присуждения ученой степени доктора биологических наук.

**Абакумова Т.В.** Благодарит Светлану Анатольевну за отзыв.

**Черешнев В.А., академик РАН, д.м.н., профессор, председатель дис. совета Д 004.027.02.** Предоставляет слово третьему официальному оппоненту – Каюмовой Алии Фаритовне, д.м.н., профессору, засл. деятелю наук Республики Татарстан.

**Каюмова А.Ф., д.м.н., профессор, ЗДН Республики Татарстан, 3-й официальный оппонент.** Уважаемый Валерий Александрович, уважаемые члены дис. совета, конечно, я выражаю благодарность за приглашение участвовать в работе дис. совета в очном формате на защите докторской диссертации Абакумовой Татьяны Владимировны. Она – преподаватель, доцент, специалист, который успевает работать со студентами и многие годы выполняла научно-исследовательскую работу. И мы знаем работы школы профессора Генинг Татьяны Петровны. Материал очень большой, и автору удалось написать резюме к каждой главе. Хотелось бы подчеркнуть, что очень удачно написана глава «Заключение».

Зачитывает положительный отзыв (*прил.*). Завершают изложение диссертации 10 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 есть и вопросы:

*Вопрос 1.* Каковы причины отсутствия влияния сывороточных цитокинов на ригидность нейтрофилов, активность миелопероксидазы и способность к завершённому фагоцитозу при раке тела матки I стадии?

**Абакумова Т.В.** Уважаемая Алия Фаритовна! По поводу замечания: в связи с большим массивом полученных данных было крайне сложно сформулировать по ним понятные и исчерпывающие выводы в соответствии с требованиями к выводам в диссертации. Огромную помощь в этом нам оказали наши рецензенты: Борис Германович Юшков, Алексей Петрович Сарапульцев, Ольга Викторовна Бердюгина. За это мы выражаем глубокую благодарность. В диссертации представлен окончательный вариант того, что мы получили.

*Отвечу на вопрос.* Методом иммуноферментного анализа определен уровень сывороточных цитокинов на I стадии рака тела матки, однако в результате регрессионного анализа не были выявлены циркулирующие цитокины, находящиеся во взаимосвязи с параметрами, характеризующие

противоопухолевые свойства нейтрофилов. Это еще раз позволяет говорить об индивидуальности биологических портретов солидных опухолей различной локализации.

**Каюмова А.Ф., д.м.н., профессор, ЗДН Республики Татарстан, 3-й официальный оппонент.** *Вопрос 2.* Хотелось бы уточнить, какие из полученных автором результатов имеют наибольшее диагностическое значение при различных локализациях опухолей репродуктивной системы?

**Абакумова Т.В.** Наибольшее диагностическое значение имеют параметры, выявленные при биномиальном регрессионном анализе для возможного использования в дифференциальной диагностике на ранних стадиях рака яичников, рака шейки и тела матки, используя изученные параметры нейтрофилов и циркулирующие цитокины.

**Каюмова А.Ф., д.м.н., профессор, ЗДН Республики Татарстан, 3-й официальный оппонент.** Благодарит Абакумову Т.В. за ответы. Указанные вопросы не влияют на позитивную оценку диссертационной работы Абакумовой Татьяны Владимировны. Зачитывает заключение: диссертационная работа Абакумовой Татьяны Владимировны, представленная на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности 14.03.03 (3.3.3) – патологическая физиология – является завершенной научно-квалификационной 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 др.) и может быть представлена к защите по специальности 14.03.03 (3.3.3) – патологическая физиология, биологические науки, а автор заслуживает присуждения ученой степени доктора биологических наук.

**Абакумова Т.В.** Благодарит Каюмову А.Ф.

**Черешнев В.А., академик РАН, д.м.н., профессор, председатель дис. совета Д 004.027.02.** Предлагает членам дис. совета перейти к следующему этапу оценки диссертационной работы – дискуссии. Пожалуйста, профессор Зурочка Александр Владимирович.

**Зурочка А.В., д.м.н., профессор, ЗДН РФ.** Глубокоуважаемый Валерий Александрович! Глубокоуважаемые коллеги! Я хочу сказать, что диссертанту не повезло дважды. Я являюсь тем человеком, который защищал докторскую диссертацию еще в 1991 году с названием «Секреторные продукты нейтрофилов (нейтрофилокины)», являюсь также основоположником в России изучения цитокинов у нейтрофилов. Это собственно тот предмет, которым вы занимаетесь. И методики изучения цитокинов на нейтрофилах были созданы мной. Это первое, с чем не повезло. Я не хвалюсь и понимаю, что диссертант на глубину такого времени в 40 лет не копал. Хотя исследования в свое время очень тяжело проходили, и группа исследователей Хаитова Р.М. доказывали, что нейтрофилы не являются цитокинопродуцирующими клетками, но через некоторое время они уже поддерживали эти исследования, а в Институте иммунологии была зарегистрирована моя работа. Это чтобы понимать какова глубина вот этих всех разработок. И эти исследования у нас не прекращались. Мы с иммуноферментных методов оценки цитокинов в супернатантах нейтрофилов перешли на иммунофлуоресцентный мультиплексный анализ, о котором у нас есть публикации, раскрывающие воздействие живых систем – бактерий, вирусов, воздействие на продукцию этих цитокинов химических соединений и т.д. Автор использовал методику, которая, скорее всего,

предназначена для изучения влияния циклов замораживания/размораживания на концентрацию цитокинов.

Второе, в чем не повезло – это то, что я, как и Валерий Александрович Черешнев, являюсь автором стандартизированной методики CD фенотипирования лейкоцитов. Вы были у нас на Школе иммунологов 10 лет назад, где мы рассказывали, что никакие розетки, флуоресцентная микроскопия не имеют отношение к иммунологии, а вот есть проточная цитофлюориметрия. Хотя на протяжении последних 15 лет запрещаем принимать статьи с розетками, но периодически они проскакивают. У нас есть добрые рецензенты, и главные редакторы идут навстречу. К сожалению, я не имею права голосовать за Вашу работу. Я объяснил свою позицию и в заданных мною вопросах. Мнение совета – это мнение совета. Но я, как автор того, что пропагандирую, против этих методов, я не могу голосовать за Вашу работу положительно. Честно высказываю свое мнение. Спасибо за внимание.

**Черешнев В.А., академик РАН, д.м.н., профессор, председатель заседания, председатель дис. совета Д 004.027.02.** Спасибо, Александр Владимирович. Пожалуйста, профессор Гусев Евгений Юрьевич.

**Гусев Е.Ю., д.м.н., проф.** Не первый раз я поднимаю вопрос на защитах о том, что ни корреляционный метод, ни однонаправленная, ни разнонаправленная взаимосвязь ни в коей мере не говорит о причинно-следственной связи. Точно доказано на молекулярном уровне, что продукцию С-реактивного белка активирует IL-6, а ингибирует IL-10. И, если мы посмотрим многочисленные данные, в том числе и наши данные, обнаружена корреляционная связь между С-реактивным белком и IL-10, и отрицательная связь с IL-6, хотя это основной индуктор. Понимаете, это разные вещи. Во многих диссертационных работах механизмы патогенеза раскрываются на основе корреляционного анализа. Но это не значит, что мы должны идти по этому пути. Есть некие изменения однонаправленные и дальше постулируются эти причинно-следственные связи. Я уже не говорю о

том, что у нас нейтрофилов в крови менее 1 %, нейтрофилы в крови – это одно, а те, которые проникают в ткани – это другое. И где воспаление – другое. И масса факторов, которые влияют на функции и тип нейтрофилов, выходящих из депо, их миграцию, прилипание к эндотелию, и т.д. Поэтому катепсин, эластаза, мембранный белок CD64 особого применения не имеют, потому что они очень лабильны и при сепсисе и т.д. Поэтому проводить здесь какую-то связь очень сложно. Но, тем не менее, работа действительно большая, и сейчас появляются работы по влиянию нейтрофилов на опухолевые ткани, и нейтрофилы имеют передовой характер, то есть работа актуальна. Надо учитывать и то, что возможности были ограничены, и начиналась работа, когда многие методики только начинали применяться. Выводы, объяснения должны быть более корректными. На этом основании я не могу голосовать положительно.

**Черешнев В.А., академик РАН, д.м.н., профессор, председатель дис. совета Д 004.027.02.** Спасибо, Евгений Юрьевич. Уточняет, есть ли еще желающие из членов дис. совета выступить. Пожалуйста, Борис Германович Юшков.

**Юшков Б.Г., член-корр. РАН, д.м.н., профессор, ЗДН РФ.** Уважаемый Валерий Александрович! Уважаемые члены совета! Я начну с того, что мне чрезвычайно нравится, как проходит наш защитный ученый совет. Вот почему-то не так часто проходили дискуссии на ученых советах, не так часто формулировали свои позиции. Что мне нравится? Что на сегодняшний день все объяснились, сформулировали четко свои позиции – диссертанту, членам ученого совета. Тут возникал вопрос – исправляла, не исправляла работу после рецензирования. Но тут вопрос в другом. Я не очень хорошо отношусь к тому, когда после апробации, или после отрицательной рецензии автор бежит исправлять ошибки в угоду тех замечаний, которые сделали. Из этого я для себя делаю только одно заключение, что им гораздо важнее получить степень или опубликовать работу, несмотря на собственные взгляды и собственное представление. Мне гораздо больше нравится, когда

диссертант «идет в бой», отстаивая то, что он считает правильным. У нас на сегодняшнем совете как раз это произошло. У нас и диссертант сформулировал свое мнение, и члены совета сформулировали свои позиции. Первая часть: диссертант вроде хорошо выступила, а вторая часть, которая характеризует членов ученого совета – это результаты голосования, потому что именно по результатам голосования мы сможем оценить для себя, насколько мы умеем слышать аргументы оппонентов, насколько мы можем понять эти аргументы оппонентов, и насколько мы можем оценить эти аргументы. Это высокий класс! Это надо для себя четко представлять – услышали ли мы то, что говорилось на этой защите. А услышать надо было немножечко не то, куда у нас скатилась дискуссия. У нас дискуссия скатилась к цитокинам и прочее... А проблема в диссертации, в содержании и названии совсем другая. Речь идет о поляризации нейтрофилов в определенных условиях. А идея этой работы достаточно старая, она еще сформулирована моим научным «дедушкой» А.А. Богомольцем, который говорил о роли соединительной ткани и ее влиянии на опухолевый рост. Вот в чем дело! А все остальные исследования, которые идут до сегодняшнего дня, они проходят в этом русле, анализируя, оценивая эту идею. Это и те работы, которые выполнялись у нас Оренбургской школой патофизиологов Е.П. Кожевниковой о влиянии воспаления на развитие опухоли, о том, как воспалительный процесс тормозит опухолевый рост. А здесь работа детализирует, уточняет, что различные лейкоциты играют важную роль в развитии опухолевого процесса. Вопрос возникает о методиках. Новые совершенные методики – это хорошо. Но у меня больше претензий бы возникало к диссертанту, что не использованы старые методики. Что мешает посмотреть такую простую вещь, как лейкоцитарная формула. Разве она не отражает поляризацию лейкоцитов в ту или иную сторону? Разве такой показатель, как токсическая зернистость нейтрофилов, гиперсегментация ядра не значим? А что такое цитотоксичность? Предтеча всему – это цитохимические методы исследования этих клеток. Более того, в

определенных случаях они будут более эффективны, более информативны, нежели оценка теми современными методиками, которые есть. Использовать этот набор методов можно для более детального описания процесса поляризации этих клеток в проопухолевые, антиопухолевые. В работе используется современная методика определения ригидности мембраны нейтрофилов. А чем был бы плох старый метод торможения миграции лейкоцитов? Ничего нового, кроме красивых накруток, современные методы не дают. И я рассуждаю как патофизиолог, говоря о том, что патофизиология – это идеология. Главное в работе – это идея, которая здесь сформулирована! А методы могут быть более совершенны, менее совершенны – это уже другой вопрос. Если метод не очень совершенен, тогда надо расширять спектр используемых методик. И решить очень многие задачи. Есть у меня тоже замечания. Мне не очень нравится формулировка «коктейли цитокинов». Замечание также по поводу Практических рекомендаций: по моему, они к сути работы никакого отношения не имеют. Но для фундаментальной работы этот раздел совершенно не нужен. Желанием «приукрасить» – «немножко подставились под критику». Как патофизиолог, я считаю, что работа в плане идеологии, как заявлено в содержании работы, отражает защитные свойства соединительной ткани, именно лейкоциты защищают организм от опухоли. А цитокины там еще один интересный ~~вещь~~ аспект – это как бы опухоль защищается от организма, выделяя цитокины, заставляя проходить поляризацию. Это знаменитая реакция – трансплантант против хозяина. Академик Васильев такую идею высказывал, что как плод защищается, так и опухоль защищается от организма. Если мы уйдем от того аспекта дискуссии, который был, к теме выполненной работе, то я считаю, что такую работу можно поддержать. Это мое мнение. Спасибо!

**Черешнев В.А., академик РАН, д.м.н., профессор, председатель дис. совета Д 004.027.02.** Спасибо, Борис Германович. Уточняет, есть ли еще желающие выступить. Коллеги из работающих в онлайн режиме, кто-то

хотел бы свою позицию определить? Пожалуйста, Маргарита Владимировна Черешнева.

**Черешнева М.В., д.м.н., профессор, ЗДН РФ.** Уважаемые коллеги! Я считаю, что эта работа прошла недостаточную апробацию. Я согласна в том числе и с Борисом Германовичем, что Практические рекомендации вообще неправильно сделаны и еще есть масса замечаний, но самое главное, на что я обращаю внимание после апробации – это раздел «Материал и методы». И в данном случае, методы, используемые методики являются той основной базой, от которой дальше идут исследования. Я вспоминаю, что за 20 лет, когда лично я и не только я, проголосовала «против», открыто выступив, несмотря на благожелательное выступление оппонентов. Сегодня очень сложная ситуация. Что мне понравилось и импонирует – это как защищается соискатель-диссертант. Это очень приятно видеть, она знает свою работу, и она ее отстаивала, именно защищалась. Однако я выслушала внимательно выступление и вопросы уважаемых оппонентов, выслушала их мнение по поводу ответов. Я выслушала выступление профессоров Гусева Е.Ю. и Зурочки А.В. Много лет я работаю совместно с этими профессорами, я знаю монографии, которые написаны авторами Зурочкой А.В., Черешневым В.А., и я не могу не доверять этим людям. Я нахожусь в очень сложной ситуации, я не могу проголосовать «за» - я объяснила почему, и в силу своей принципиальности, но я и не могу проголосовать «против». Поэтому прошу считать мой бюллетень испорченным. Благодарю за внимание.

**Черешнев В.А., академик РАН, д.м.н., профессор, председатель дис. совета Д 004.027.02.** Спасибо, Маргарита Владимировна. Уточняет, есть еще желающие выступить. Коллеги из работающих в онлайн режиме кто-то хотел бы свою позицию определить?

Тогда скажу несколько слов. Уважаемые коллеги! Действительно, если смотреть с точки зрения концепции, нейтрофилы и опухоль – это действительно продолжение многих отечественных исследований, когда нейтрофилы то забывали, то вновь они возрождались. И действительно ведь,

если взять периферическую кровь, то 50-70 % состава – это нейтрофилы, основные защитники и, если посмотреть в динамике, то сдвиг ядра нейтрофила от молодых форм до зрелых по Арнету показывает количество палочкоядерных, сегментоядерных. Шиллинг предложил не 5 видов сдвигов, а десятки видов сдвигов; по одной лейкоформуле он мог поставить диагноз, определить есть ли опухолевый процесс, хронический туберкулез. Этого достаточно было без моноклональных антител и цитокинов. 25 лет длился спор Мечникова И.И., а как определялся его фагоцитоз с планарией и другими прозрачными клетками? Потом начали окрашивать с введенными микробами и трижды считали. И простая методика, а в итоге – Нобелевская премия. Простые методы – это не значит плохо. Я знаю многих, кто бросал работу из-за того, что нет возможности использовать современные методы исследования, а использовать старые методы не хотят. А те, кто не ушел и работал на «дедовских» методах, сейчас работает в новых лабораториях и в других странах, на современном оборудовании. Есть и такие, кто поддерживает только самые современные уровни. Методически мы возвращаемся к роли нейтрофилов. И предлагаемые методы ведь работают. Поэтому в методических рекомендациях диссертации пишут «могут быть предложены...». Здесь тоже нужен определенный, во многом системный подход, чтобы в целом посмотреть, а не по одной методике, роль нейтрофилов в динамике опухолевого процесса. И с этих позиций, в работе безусловно и новизна есть, и новый подход. И мы видели много публикаций по новым лекарственным препаратам и диагностике, а потом ничего не совпадает. И очень много отзывают статей из журналов Q1, потому что поступают рецензии из других журналов, т.к. не подтверждают данные из 1-х статей. Не надо заикливаться только на статьях, на монографиях, давайте в целом оценивать. А что мы оцениваем: автор овладел рядом методик, за 15 лет, которые прошли, они устарели. Она это и сама понимает, и руководитель понимает. Но методически невозможно удаленно массово обследовать больных. Это не эксперимент на крысах, больных не перевезешь. То есть это

объективные причины. И они не зависят ни от руководителя/научного консультанта, ни от автора, а работать хочется. И в связи с 2-х летней обстановкой по пандемии COVID-19, и мы также не приблизились к объяснению и пониманию механизма «цитокинового шторма», и не можем четко предугадать, когда он будет. Это тоже очень широко. И решение о том, вакцинироваться или нет, не могут принять даже в Китае, потому что не знают, какая мутация идет на базе омикрона, и ничего сделать не могут. Академик Ступаков и профессор Широков предлагают нейродинамическую физическую теорию распространения вируса. В магнитном поле земли вирусы собираются в колонии и, имея собственное магнитное поле, они приобретают скоростные качества и могут распространяться вокруг Земли несколько раз с огромной скоростью в магнитном поле. Этим объясняется одновременное заболевание сразу большого количества людей – по 300 чел. Без инкубационного периода по 2 недели. В прогнозе будет гриппозная пандемия. Что будет на практике – неизвестно. В данном случае автор предлагает теорию, концепцию: нейтрофилы-опухоль. И какие механизмы в динамике: что за счет цитокинов, что за счет ловушек. Автор с этих позиций и рассматривает. Мое предложение: я буду голосовать «за», но дискуссия указала на то, что нам надо более внимательно относиться к апробациям. Один человек не был на апробации и приходит и все переворачивает: «я не видел, не слышал». В апробации участвуйте все активно. Роль апробации очень большая. В данном случае были сделаны замечания, все исправлено. Только это не коснулось Александра Владимировича – это другое дело. И, это только одно мнение. А были высказаны и другие.

Уточняет, есть еще желающие выступить. Нет. Завершает дискуссию. Предоставляет заключительное слово диссертанту Абакумовой Т.В.

**Абакумова Т.В.** Выражает всем благодарность.

**Черешнев В.А., академик РАН, д.м.н., профессор, председатель дис. совета Д 004.027.02.** Предлагает приступить к голосованию. Членам дис. совета необходимо дать оценку данной работе.

Сообщает членам дис. совета о том, что процедура голосования по результатам защиты Абакумовой Татьяны Владимировны будет тайной, путем электронного голосования, в соответствии с регламентирующими документами Минобрнауки РФ. По регламенту проведения данного заседания дис. совета счетная комиссия выбираться не будет, бюллетеней голосования тоже не будет. Голосование тайное, в соответствии с требованиями, указанными в документах, о которых уже было сказано в начале заседания:

- Положение о совете по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук: (приказ Минобрнауки России от 07.06.2021 № 458 «О внесении изменений в Положение...»).

- Информационно-рекомендательное письмо Минобрнауки России № МН-3/8539 от 28.10.2021 «О работе диссертационных советов в удаленном интерактивном режиме».

Предоставляет слово системному администратору Волжанинову Д.А. для разъяснения процедуры голосования.

**Волжанинов Д.А., системный администратор ИИФ УрО РАН.** Дает разъяснения и демонстрирует на экране, как должна проходить процедура голосования в информационной электронной системе «Webinar», которая рекомендована Президиумом УрО РАН.

#### ***Процедура голосования***

**Волжанинов Д.А., системный администратор ИИФ УрО РАН.** Демонстрирует на экране результаты тайного электронного голосования в информационной электронной системе «Webinar».

**Черешнев В.А., академик РАН, д.м.н., профессор, председатель дис. совета Д 004.027.02.** Предоставил слово ученому секретарю дис. совета Тузанкиной И.А. для оглашения результатов голосования.

**Тузанкина И.А., д.м.н., проф., ЗДН РФ, ученый секретарь дис. совета Д 004.027.02.** Проинформировала о том, что на заседании дис. совета

Д 004.027.02 присутствует 16 человек из 21 члена дис. совета (в очном режиме – 13, в удаленном интерактивном – 3), из них по специальности защищаемой диссертации 14.03.03 – патологическая физиология, биологические науки – 7 докторов наук (3 доктора медицинских наук и 4 доктора биологических наук). В голосовании приняли участие 16 членов диссертационного совета. Данной электронной системой в процессе голосования не был зафиксирован 1 (один) голос.

Проголосовали **«ЗА»** присуждение Абакумовой Татьяне Владимировне ученой степени доктора биологических наук по специальности 14.03.03 (3.3.3) – патологическая физиология – 12 человек, **«ПРОТИВ»** присуждения Абакумовой Татьяне Владимировне ученой степени доктора биологических наук – 3 доктора наук.

**Черешнев В.А., академик РАН, д.м.н., профессор, председатель дис. совета Д 004.027.02.** Таким образом, на заседании 22 июня 2022 года диссертационный совет принял решение присудить Абакумовой Татьяне Владимировне ученую степень доктора биологических наук по специальности 14.03.03 (3.3.3) – патологическая физиология.

Поздравляем диссертанта с успешной защитой.

Просит членов дис. совета посмотреть проект заключения дис. совета, высказать, есть ли замечания. Замечаний нет. Просит проголосовать за текст проекта заключения.

В соответствии с п.32 «Положения о порядке присуждения ученых степеней» единогласным открытым голосованием принимается следующий **текст заключения:**

**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- $\kappa$ 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 цитофлюориметрии 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, а диссертационная работа Абакумовой Т.В. по актуальности, объему наблюдений, используемым методическим подходам, научной новизне, практической ценности полученных данных и выводов полностью соответствует 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 20.03.2021), предъявляемым к докторским диссертациям.

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

22 июня 2022 года