

Протокол

заседания Диссертационного совета по специальности 6D110100 – «Медицина» при НАО «Медицинский университет Караганды» МЗ РК по защите диссертации **Фоменко Юрия Михайловича** на тему: **«Внеклеточные нуклеиновые кислоты и катаболиты пуринов при комбинированной терапии местно-распространенного рака шейки матки»**, представленной на соискание степени доктора философии (PhD).

г. Караганда

от 28 февраля 2020г.

ПРОТОКОЛ №2

Председатель заседания диссертационного совета, д.м.н. профессор Тургунов Ермек Мейрамович:

Доброе утро, Глубокоуважаемые члены диссертационного совета!

Я хочу поприветствовать вас на нашем очередном заседании диссертационного совета по специальности 6D110100 «Медицина» на соискание степени доктора философии PhD.

Я хотел бы представить каждого члена диссертационного совета.

1. Тургунов Ермек Мейрамович (зам. председателя), д.м.н., профессор.
2. Омаркулов Бауыржан Каденович (ученый секретарь), к.м.н., ассоциированный профессор.
3. Лохвицкий Сергей Викторович, д.м.н., профессор.
4. Есиркепов Марлен Махмудович, к.м.н.
5. Гуляев Александр Евгеньевич, д.м.н., профессор.
6. Моренко Марина Алексеевна, д.м.н.
7. Камышанский Е.К., доктор PhD.
8. Махамбетчин Мурат Максutowич, к.м.н., доцент.
9. Кулжанова Шолпан Адлгазыевна, д.м.н.
10. Аукунов Нурлан Ерденьевич, к.м.н.

На сегодняшний день из 12 членов Диссертационного совета по явочному листу присутствуют – 10. Члены диссовета, Турмухамбетова Анар Акылбековна и Муравлева Лариса Евгеньевна, отсутствуют по уважительной причине.

Кворум для проведения совета имеется. Разрешите заседание диссертационного совета по специальности 6D110100 – Медицина при НАО Медицинский университет Караганды считать открытым.

Председатель заседания диссертационного совета, д.м.н. профессор Тургунов Ермек Мейрамович:

На повестке дня защита диссертации на соискание ученой степени доктора философии PhD **Фоменко Юрия Михайловича** на тему: **«Внеклеточные нуклеиновые кислоты и катаболиты пуринов при комбинированной**

терапии местно-распространенного рака шейки матки», по специальности 6D110100 «Медицина».

Данная диссертация выполнена в НАО «Медицинский университет Караганды».

Научные консультанты:

Сирота Валентина Брониславовна – доктор медицинских наук, профессор кафедры онкологии и лучевой диагностики НАО «Медицинский университет Караганды», г. Караганда, Республика Казахстан;

Муравлева Лариса Евгеньевна – доктор биологических наук, профессор кафедры общей и клинической фармакологии НАО «Медицинский университет Караганды», г. Караганда, Республика Казахстан;

Зарубежные консультанты:

Циалковская-Рыж Александра Дорота - MD, PhD, профессор, г. Лодзь, Польша;

Официальные рецензенты:

Байназарова Алиса Алмасбековна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая отделением гинекологии стационара Медицинского центра «ХАК», г. Алматы, Казахстан (специальность 14.00.14 – онкология);

Койков Виталий Викторович – доктор медицинских наук, руководитель Центра развития образования и науки РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения», г. Нур-Султан, Казахстан (специальность 03.00.04 – биохимия). В онлайн-режиме.

Для оглашения документов личного дела соискателя слово предоставляется ученому секретарю диссертационного совета кандидату медицинских наук, ассоциированному профессору Омаркулову Бауыржану Каденовичу.

Секретарь Диссертационного совета Омаркулов Б.К.:

Глубокоуважаемый председатель, уважаемые члены Диссертационного совета в личном деле докторанта Фоменко Юрия Михайловича имеются все документы по перечню, требуемым Комитетом по обеспечению качества в сфере образования и науки МОН РК. Все документы были сданы в положенные сроки. Разрешите огласить характеристику.

Фоменко Юрий Михайлович в 2011 году закончил факультет «Лечебное дело» Карагандинского Государственного Медицинского Университета по специальности «Лечебное дело» с квалификацией «Врач». В 2012 году окончил интернатуру при Карагандинском Государственном Медицинском Университете по специальности «Лечебное дело» с квалификацией «Врач акушер-гинеколог». За время обучения в интернатуре принимал участие в работе научного кружка кафедры. В 2014 году окончил магистратуру при Карагандинском Государственном Медицинском

Университете по специальности 6M110100 - «Медицина». Магистерская диссертационная работа была посвящена изучению продолжительности жизни больных раком эндометрия с учетом факторов прогноза. В 2014 году поступил в докторантуру при Карагандинском Государственном Медицинском Университете по специальности 6D110100 «Медицина». В настоящее время является ассистентом профессора кафедры онкологии и лучевой диагностики НАО «Медицинский университет Караганды». За годы обучения в докторантуре написала диссертационную работу на тему: **«Внеклеточные нуклеиновые кислоты и катаболиты пуринов при комбинированной терапии местно-распространенного рака шейки матки»**, представленную на соискание степени доктора PhD. Тема диссертационной работы и научные консультанты утверждены на заседании Ученого Совета Карагандинского Государственного Медицинского Университета протокол № 11 от 25 мая 2017 года.

За время прохождения докторантуры по теме диссертации опубликовано 12 печатных работ: в материалах международных конференций - 5, в научных изданиях, рекомендуемых Комитетом – 3 (журнал «Медицина и экология» - 2, Современные проблемы науки и образования -1), в международном научном издании (“Georgian Medical News”) – 1, в международном научном издании, входящем в базу данных компании Scopus (журнал «Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences») – 1. Получено 2 свидетельства о государственной регистрации прав на объект авторского права, выданное комитетом Министерства юстиции РК № 2797 от 27 августа 2018 г. («Внеклеточные нуклеиновые кислоты крови больных местно-распространенным раком шейки матки и на фоне комбинированной терапии»), № 2800 от 27 августа 2018 г. («Катаболиты пуринов крови больных местно-распространенным раком шейки матки»).

В личном деле имеются отзывы отечественного и зарубежного научных консультантов, положительное заключение кафедрального заседания №6 от 23 января 2019 г Карагандинского Государственного Медицинского Университета, подписанное председателем совещания к.м.н., доцентом, заведующей кафедрой онкологии Кабилдиной Найлей Амирбековной, в котором диссертация рекомендована к публичной защите, выписка из протокола заседания Научной Экспертной Комиссии №1 от 20.02.2019г., подписанная председателем НЭК д.м.н., профессором Шакеевым Кайратом Танабаевичем НАО «Медицинский университет Караганды». В Национальном центре государственной научно-технической экспертизы был проведен сравнительно-сопоставительный анализ диссертации докторанта. В результате анализа совпадения не обнаружены. Также диссертация прошла техническую проверку в Национальном центре государственной научно-технической экспертизы.

Таким образом, документы в деле соискателя соответствуют установленным требованиям Комитета по обеспечению качества в сфере образования и науки МОН РК. Благодарю за внимание.

Председатель заседания диссертационного совета, д.м.н. профессор Тургунов Ермек Мейрамович:

Есть ли вопросы к Бауыржану Каденовичу? Если вопросов нет, позвольте предоставить слово для оглашения основных положений диссертационной работы. Слово предоставляется докторанту Фоменко Юрию Михайловичу.

Соискатель Фоменко Юрий Михайлович:

Глубокоуважаемые председатель и члены диссертационной комиссии разрешите представить вашему вниманию основные положения и результаты моего исследования на тему: **«Внеклеточные нуклеиновые кислоты и катаболиты пуринов при комбинированной терапии местно-распространенного рака шейки матки».**

Рак шейки матки остается актуальнейшей проблемой во всем мире, и особенно в развивающихся странах. В Республике Казахстан данное заболевание стойко занимает третье место среди злокачественных образований у женщин. Удельный вес выявления третьей, четвертой стадии в нашей республике остается достаточно высоким, несмотря на то, что данная локализация является визуальной.

Стандартным методом лечения местно-распространенного рака шейки матки является лучевая терапия, которая на сегодняшний день дополняется различными химиотерапевтическими агентами, что, в свою очередь, в значительной степени на метаболический статус организма пациентов.

На сегодняшний день актуальным является определение вида и направленности метаболических нарушений, что может позволить разработать комплекс мероприятий по метаболической защите организма больных от токсических эффектов химиотерапии.

И на сегодняшний день выделяется три основным приоритетных исследования:

1. Определение интермедиатов пуринового обмена. Считается, что включение ксантина и гипоксантина в составе пуриновых нуклеотидов резко повышает риск развития рака.
2. Внеклеточные нуклеиновые кислоты, которые являются стресс-сигналами, внеклеточными коммуникаторами, обладают прокоагулянтным действием, цитотоксическим эффектом, участвуют в процессах метастазирования. Считается, что повышение концентраций вкНК является плохим прогностическим фактором.
3. Внеклеточные нейтрофильные ловушки (ВНЛ), которые, возможно, являются источниками внеклеточных нуклеиновых кислот в крови пациентов и обладают прокоагулянтным действием.

Проблема состоит в том, что на сегодняшний день не изучена зависимость от стадии и локализации опухоли, и направленностью изменений внеклеточных нуклеиновых кислот в крови больных раком шейки матки, в том числе на фоне различных видов терапии. Также не изучена направленность и характер изменения свободных пуриновых оснований и нет сведений об образовании внеклеточных нейтрофильных ловушек при раке шейки матки.

Основываясь на этом была сформулирована цель исследования – изучить состояние внеклеточных нуклеиновых кислот и пуринов у больных местно-

распространенным раком шейки матки в оценке эффективности проведенного лечения.

Были сформулированы задачи:

1. Провести сравнительный анализ эффективности лечения местно-распространенного рака шейки матки при лучевой терапии и лучевой терапии в комбинации с химиотерапией.
2. Определить токсичность различного вида проводимой терапии у больных местно-распространенным раком шейки матки.
3. Определить уровень внеклеточных нуклеиновых кислот и интермедиатов катаболизма пуринов в эритроцитах и плазме крови больных раком шейки матки для оценки эффективности проводимой терапии.
4. Провести расчет корреляционной заимосвязи между внеклеточными нуклеиновыми кислотами и интермедиатами катаболизма пуринов в крови больных раком шейки матки и на фоне сочетанно-лучевой и комбинированной терапии.
5. Определить способность к генерации внеклеточных нейтрофильных ловушек в крови больных раком шейки матки и на фоне сочетанно-лучевой и комбинированной терапии.
6. Определить патогенетическую значимость изменений внеклеточных нуклеиновых кислот, интермедиатов катаболизма пуринов и способности образовывать ВНЛ в крови больных раком шейки матки.

Данное исследование проводилось в два этапа. На первом этапе был проведен ретроспективный анализ 177 историй болезни пациентов, которые получали лечение в Областном онкологическом диспансере города Краганды. Пациенты, получавшие сочетанную лучевую терапию отдельно, сочетанную лучевую терапию с фторафуром и сочетанную лучевую терапию с цисплатином. У всех этих пациентов оценивались непосредственные и отдаленные результаты лечения.

И на втором этапе, проспективном, в котором участвовало 36 пациентов в возрасте от 30 до 70 лет с гистологически верифицированной формой – плоскоклеточная карцинома с ороговением или без; стадией IIB – IIIA/B согласно международной классификации FIGO (2009г.). Данные пациенты были разделены на три исследуемые группы. Исследуемая группа №1 получала только сочетанную лучевую терапию. Исследуемая группа №2 получала сочетанную лучевую терапию с фторафуром. И исследуемая группа №3 получала сочетанную лучевую терапию с цисплатином. Также была сформирована группа контроля из 15 практически здоровых женщин среднего возраста. У всех пациентов и женщин группы контроля проводился забор крови (у пациентов до начала, в середине и при окончании лечения) с дальнейшим определением биохимических показателей: интремедиатов пуринового обмена, внеклеточных нуклеиновых кислот – и способности образовывать внеклеточные нейтрофильные ловушки.

Непосредственная эффективность и токсичность методов лечения была оценена по стандартным критериям ВОЗ, выживаемость по безинтервальному

методу Е. Kaplan - Р. Meier. Использовались следующие биохимические методы:

1. Метод Е.В. Орешникова для определения свободных пуриновых оснований и их интермедиатов (аденин, гуанин, ксантин, гипоксантин, мочева кислота) в плазме крови и эритроцитах с определением активности фермента ксантиноксидазы, интенсивности пуринового обмена и показателя тяжести гипоксии.
2. Кислоторастворимые фракции, внеклеточные РНК и ДНК в плазме и эритроцитах крови определялись по методу Л.И Маркушевой.
3. Внеклеточные нейтрофильные ловушки в крови определялись по методу И.И. Долгушина и Ю.С. Андреевой.

Для статистической обработки использовались программы EXCEL и STATISTICA 10.0.

При оценке непосредственных результатов комбинированного лечения рака шейки матки было выявлено, что наиболее часто полные ответы, частичные ответы наблюдались в исследуемой группе №3, которая получала сочетанную лучевую терапию с цисплатином. И наименьшее количество прогрессирования также отмечалось в этой группе. И статистически значимыми были отмечены частичные ответы в данной группе по отношению к первой группе.

При оценке степени регрессии опухоли также было отмечено, что максимальная степень регрессии наблюдалась у пациентов исследуемой группы №3, которая получала сочетанную лучевую терапию с цисплатином, что было статистически значимо по отношению к двум другим исследуемым группам.

При оценке гематологической токсичности число анемий и гранулоцитопении чаще отмечалось в исследуемой группе №3, что было статистически значимо. И при оценке негематологической токсичности также отмечено, что частота мукозитов и гепатотоксичность статистически значимо чаще наблюдались у пациентов третьей исследуемой группы.

Отдаленные результаты лечения определялись по методу Е. Kaplan – Р. Meier, как уже было сказано. Трехлетняя выживаемость в группе пациентов, получавших сочетанную лучевую терапию с цисплатином, составила 65%. В то время как в группе, получавшей сочетанную лучевую терапию с фторафуром, 64%. И эти показания были статистически значимы по отношению к первой исследуемой группе, которая получала только сочетанно-лучевую терапию.

При определении и оценке биохимических показателей в крови у пациенток до начала лечения были определены нами разнонаправленные показатели. Так как внеклеточные нуклеиновые кислоты (ДНК и РНК) имели тенденцию снижаться в своих концентрациях в зависимости от увеличения стадии заболевания. На данном слайде видно, что концентрации внеклеточных ДНК на эритроцитах пациентов с третьей стадией были минимальными, и это было статистически значимое отличие от группы контроля. В это же время концентрации катаболитов пуринов имели тенденцию к нарастанию в зависимости от стадии. Ксантин и мочева кислота увеличивались в концентрациях и это было статистически значимо по сравнению с группой

контроля. В тоже время на эритроцитах отмечалась тенденция увеличения концентраций гуанина, гипоксантина и аденина. И статистически значимые величины были получены у пациентов с третьей стадией рака шейки матки. И соответственно показатель тяжести гипоксии также увеличивался в зависимости от стадии, и статистически значимые показатели мы также получили у пациентов с третьей стадией процесса.

На данном слайде представлены корреляционные связи между внеклеточными нуклеиновыми кислотами и продуктами катаболизма пуринов. Были получены сильные и умеренные положительные связи РНК с определенными катаболитами, такими как ксанти, аденин, гуанин, до начала какого-либо вида терапии.

После окончания лечения сохранялась тенденция увеличения концентрации пуринов в плазме и на эритроцитах пациентов. Так, концентрации ксантина и мочевой кислоты увеличивались, и это было статистически значимо по сравнению с группой контроля. В тоже время увеличение концентраций гипоксантина и аденина в плазме пациентов было статистически значимо больше в группе, получавшей сочетанную лучевую терапию с цисплатином, в отличие от группы, получавшей сочетанную лучевую терапию с фторафуром. И также наблюдалось увеличение концентраций катаболитов пуринов (гуанин, гипоксантин и ксантин) на эритроцитах пациентов в исследуемых группах после лечения. И это были статистически значимые показатели.

Также мы отмечали феномен образования внеклеточных нейтрофильных ловушек у 45% больных раком шейки матки до начала какого-либо вида лечения. После получения пациентами лечения, мы получили следующие данные. 75% у больных раком шейки матки после лучевой терапии в количестве от 7 до 21. Также ловушка у 50% больных раком шейки матки после лучевой терапии с фторафуром в количестве 1-2; у 37,5% больных раком шейки матки после лучевой терапии с цисплатином в количестве от 2 до 15. И также мы наблюдали образование базофильных внеклеточных ловушек у 50% больных после лучевой терапии с фторафуром в количестве 1-7; у 12,5% больных после лучевой терапии с цисплатином в количестве от 1 до 39.

Основываясь на полученных данных и анализе литературы, мы сформулировали следующую гипотезу. У пациентов с онкологическими заболеваниями в ткани опухоли и околоопухолевом пространстве увеличивается концентрация внеклеточной АТФ. Это данные литературы. Это в свою очередь увеличивает активность ксантиноксидазы, фермента которые участвует в катаболизме пуринов. При распаде пуринов, а именно, при распаде гипоксантина, выделяется большое количество перекиси водорода, которое способствует праймированию нейтрофилов к образованию внеклеточных ловушек, что, в свою очередь, приводит к гиперкоагуляции, а гиперкоагуляция – к прогрессии опухолевого процесса. Также непосредственно увеличивающиеся концентрации самих катаболитов пуринов, таких как ксантин и мочевая кислота в плазме крови, предположительно праймируют нейтрофилы к образованию внеклеточных нейтрофильных ловушек. Но и сами

повышенные концентрации, действуя на стенку сосудов, приводят к вазоконстрикции, что приводит к гипоксии, а гипоксия – к дальнейшей промоции опухолевого роста. К тому же повышенные концентрации данных катаболитов могут самостоятельно стимулировать опухолевый рост.

На эритроцитах увеличиваются концентрации гуанина, аденина, ксантина и мочевой кислоты, которые нарушают метаболизм в них, что приводит к нарушению их функции и гипоксии. Также данные катаболиты могут участвовать в путях спасения опухолей, тем самым способствуя прогрессированию заболевания.

На основании полученных данных мы сформулировали следующие выводы, которые представлены в аннотации. Разрешите их не зачитывать.

Спасибо за внимание.

Председатель заседания диссертационного совета, д.м.н., профессор Тургунов Ермек Мейрамович:

Спасибо, Юрий Михайлович. Уважаемые коллеги, у кого будут вопросы?

Член диссертационного совета, к.м.н., ассоциированный профессор Аукенов Нурлан Ерденьевич.

Вопросы: Уважаемый Юрий Михайлович, спасибо за доклад. У меня такие вопросы:

1. Все-таки Вы определяли уровни пуриновых оснований, катаболитов. Вы пишете в выводах, что они снижаются при увеличении объема опухоли. Чем это можно объяснить? Ведь должно быть наоборот, на фоне терапии внеклеточные нуклеиновые кислоты должны увеличиться.
2. Могли бы Вы подробнее прокомментировать слайд с ловушками?

Соискатель Фоменко Юрий Михайлович.

Ответы: 1. Уважаемый Нурлан Ерденьевич, благодарю за вопросы. Верно, мы отмечали снижение концентраций внеклеточных нуклеиновых кислот до начала терапии у пациентов. С чем это может быть связано?! Мы определяли концентрации только свободных нуклеиновых кислот в плазме и затем уже, связанных на эритроцитах. Мы отмечали, что статистически значимые низкие концентрации были на эритроцитах. В то время как снижение их концентраций в плазме не были статистически значимыми. К тому же внеклеточные ДНК и РНК могут присутствовать в других формах, различных комплексах. Мы определяли лишь свободные. Снижение концентраций внеклеточных нуклеиновых кислот на эритроцитах можно объяснить тем, что наблюдается тренд снижения данных нуклеиновых кислот в плазме. Чем меньше их в плазме, тем меньше их, возможно, на эритроците. И, во-вторых, на эритроцитах, согласно данным литературы, существуют белковые комплексы, которые имеют способность к разрушению данных внеклеточных нуклеиновых кислот. Поэтому мы связываем с этим снижение концентраций. По поводу влияния химиотерапевтических агентов и предполагаемого увеличения

концентраций ДНК, наши результаты этого не подтвердили. Существуют различные пути образования внеклеточных ДНК, не только при разрушении клеток. Например, секретирование их теми же опухолевыми клетками.

2 В нашем исследовании в группе контроля, т.е. относительно здоровых женщин, мы не наблюдали образования внеклеточных нейтрофильных ловушек. Их мы наблюдали только у пациентов с верифицированным диагнозом. У 45% у всех пациентов до начала лечения мы наблюдали этот феномен. Но только нейтрофильные ловушки. После того как первая группа получила лечение, мы увидели тенденцию к увеличению количества пациентов, уже у 75% больных. В то время как у пациентов, которые получали дополнительно химиотерапевтические агенты, мы увидели наоборот снижение этой тенденции.

Член диссертационного совета, к.м.н., ассоциированный профессор Аукенов Нурлан Ерденьевич.

Вопрос: Мы это уже слышали во время доклада. Я бы хотел немного уточнить. У Вас в аннотации нет методов исследования и не понятно как Вы получили вот эти препараты. Что Вы делали для того, чтобы определить эти ловушки. Хотелось услышать дизайн исследования, группа контроля – это были абсолютно здоровые люди, была ли сопутствующая патология?

И еще здесь я вижу цитолиз, деградацию клеток, ядер и все. Здесь нет никаких ловушек. Или Вы какими-то методами стимулировали для получения вот этой картины. Для чего Вы вынесли на слайд эти рисунки.

Соискатель Фоменко Юрий Михайлович.

Ответ: Непосредственно ловушки представлены вот здесь (на слайде). Нейтрофильная ловушка представляет собой выброс цепи ДНК, т.е. происходит разрушение самого нейтрофила, за счет этого цепь ДНК выбрасывается в окружающее пространство. Нейтрофил жертвует собой.

Член диссертационного совета, к.м.н., ассоциированный профессор Аукенов Нурлан Ерденьевич.

Вопрос: Это происходит с любым нейтрофилом. Это не является специфичным для данной патологии. Любой врач-лаборант Вам скажет об этом. Я ничего нового здесь не увидел.

Соискатель Фоменко Юрий Михайлович.

Ответ: Согласно данным литературы нейтрофильные ловушки в крови здоровых людей не образуются.

Член диссертационного совета, к.м.н., ассоциированный профессор Аукенов Нурлан Ерденьевич.

Вопрос: Вы немножко не поняли. Это может быть под действием препарата, реактива, может быть при изготовлении ошибки.

Председатель заседания диссертационного совета, д.м.н., профессор Тургунов Ермек Мейрамович: Я думаю мы этот вопрос еще поднимем в обсуждении.

Есть еще вопросы, пожалуйста?

Член диссертационного совета, д.м.н., профессор Моренко Марина Алексеевна.

Вопрос: Почему на фоне добавления химиопрепаратов к сочетанной лучевой терапии Вы не наблюдали увеличения их числа? Как Вы считаете, с чем это связано?

Соискатель Фоменко Юрий Михайлович:

Ответ: Уважаемая Марина Алексеевна, благодарю за вопрос. Да, мы не наблюдали увеличения. Мы связываем это с тем, что у данных пациентов на фоне химиотерапии наблюдалась разной степени нейтропения. Абсолютное снижение числа нейтрофилов, которое привело к снижению числа ловушек. В группе, получавшей сочетанную лучевую терапию с цисплатином мы отмечали наибольшее число нейтропении. Но в тоже время у этих пациентов мы отмечали феномен образования базофильных ловушек в крови. И мы считаем, что, возможно, это компенсаторный механизм.

Член диссертационного совета, д.м.н., профессор Моренко Марина Алексеевна.

Вопрос: И все-таки, на Ваш взгляд, снижение ДНК в эритроцитах почему происходит?

Соискатель Фоменко Юрий Михайлович.

Ответ: Согласно нашему исследованию, мы получили статистически значимое снижение концентрации ДНК на эритроцитах. Мы связываем это со снижением концентраций ДНК в плазме крови, и, согласно данным литературы, существуют белковые комплексы, которые имеют способность к разрушению данных внеклеточных нуклеиновых кислот.

Председатель заседания диссертационного совета, д.м.н. профессор Тургунов Ермек Мейрамович: Марина Алексеевна, Вы удовлетворены ответом?

Член диссертационного совета, д.м.н., профессор Моренко Марина Алексеевна: Да.

Председатель заседания диссертационного совета, д.м.н. профессор Тургунов Ермек Мейрамович: Есть ли еще вопросы, коллеги?

Член диссертационного совета, PhD, ассоциированный профессор Камышанский Евгений Константинович.

Вопросы: Уважаемый Юрий Михайлович,

1. В разделе материалы и методы вся характеристика групп о сопутствующей патологии относится только к этапу ретроспективного исследования?
2. Насколько обосновано употребление «патогенетическая значимость» в формулировке шестой задачи?
3. Были ли выявлены различия между группами в зависимости от стадии рака шейки матки и уровней внеклеточных нуклеиновых кислот, а также различались ли показатели при различных методах лечения?
4. Проводилась ли дифференцировка групп в зависимости от гистологического типа опухоли? При оценке эффективности лечения оценивался ли гистологический тип опухоли?
5. Достаточен ли объем выборки, чтобы утверждать, что внеклеточные нуклеиновые кислоты являются прогностическим фактором.

Соискатель Фоменко Юрий Михайлович.

Ответы: Уважаемый Евгений Константинович, благодарю за вопросы.

1. Сопутствующая патология учитывалась только у пациентов при ретроспективном анализе.
2. Поскольку мы в первые получили данные о внеклеточных ДНК и РНК, а также катаболитов пуринов в крови женщин с раком шейки матки, на основании которых мы сформулировали предположения об участии их в канцерогенезе, промоции опухолевого роста и метастазировании. Также основываясь на данных литературы, так как на сегодня имеются достаточно противоречивые данные об участии и даже в некоторых об противоопухолевых эффектах катаболитов пуринов. Но однозначного ответа нет.
3. Уровни внеклеточных нуклеиновых кислот до начала лечения зависели от стадии, т.е. объема опухоли. Была отмечена тенденция к снижению. И на фоне лечения также мы наблюдали в основном снижение концентраций нуклеиновых кислот, но в группе пациентов, получавших сочетанную лучевую терапию с фторафуром, было отмечено увеличение концентраций РНК, после лечения.
4. В данном исследовании участвовали женщины с верифицированной плоскоклеточной карциномой с ороговением либо без. Основное количество пациентов было с плоскоклеточной карциномой без ороговения. Другие гистотипы не включались в данное исследование.
5. Объем выборки считается достаточным, поскольку мы получили статистически значимые данные. Но требуются дальнейшие исследования с большими объемами выборок.

Председатель заседания диссертационного совета, д.м.н., профессор Тургунов Ермек Мейрамович:
Есть ли еще вопросы, коллеги?

Член диссертационного совета, д.м.н., профессор Гуляев Александр Евгеньевич.

Вопрос: Уважаемый Юрий Михайлович, Вы дифференцировали отдельно ДНК и РНК или определяли в общем? Метод, который Вы использовали позволяет определять определенный вид нуклеиновых кислот?

Соискатель Фоменко Юрий Михайлович:

Ответ: Уважаемый Александр Евгеньевич, благодарю за вопрос. Наш метод позволял дифференцировать отдельно ДНК и РНК.

Член диссертационного совета, д.м.н., профессор Гуляев Александр Евгеньевич.

Вопрос: Была ли какая-то разница в поведении внеклеточных ДНК и РНК?

Соискатель Фоменко Юрий Михайлович:

Ответ: До лечения мы отмечали тенденцию к снижению концентраций данных показателей. ДНК на эритроцитах снижались в значительной степени.

Председатель заседания диссертационного совета, д.м.н., профессор Тургунов Ермек Мейрамович:

Есть ли еще вопросы, коллеги?

Член диссертационного совета, к.м.н. Махамбетчин Мурат Максutowич.

Вопросы:

1.Уважаемый Юрий Михайлович, в 4 и 5 задачах вы противопоставляете сочетанную лучевую терапию комбинированной. Чем они отличаются?

Соискатель Фоменко Юрий Михайлович:

Ответ: Сочетанная лучевая терапия является комбинацией разных методов одного вида терапии. В данном случае сочетание внутрисполостного и дистанционного методов лучевой терапии. В то время как комбинированная терапия подразумевает сочетание разных видов лечения. Например, как в нашем исследовании сочетанную лучевую терапию с химиотерапией.

Член диссертационного совета, к.м.н. Махамбетчин Мурат Максutowич.

Вопрос: У Вас очень объемные выводы. Если их сжать, Вы смогли бы одним выводом выразить?

Соискатель Фоменко Юрий Михайлович.

Ответ: Выводы достаточно объемные ввиду большого количества биохимических показателей. Но мы могли бы сказать, что у пациентов до лечения и на фоне лечения отмечается снижение концентраций внеклеточных нуклеиновых кислот и увеличение концентраций катаболитов пуринов.

Председатель заседания диссертационного совета, д.м.н., профессор Тургунов Ермек Мейрамович:

Есть ли еще вопросы, коллеги? У меня есть несколько вопросов:

1. Данные катаболиты являются фрагментами ДНК. Есть ли целесообразность проводить корреляционный анализ между ними? Мне кажется, Вы отображаете автокорреляцию.
2. Каким образом первое положение, выносимое на защиту, соответствует цели вашего исследования? Определялись ли изменения данных показателей в других группах?
3. Процесс образования ловушек универсальный, наблюдается при других заболеваниях. Почему Вы выбрали в группу контроля здоровых женщин?

Соискатель Фоменко Юрий Михайлович:

Ответы: Уважаемый Ермек Мейрамович, благодарю за вопросы.

1. Проведение корреляционного анализа между внеклеточными нуклеиновыми кислотами и катаболитами пуринов мы считаем целесообразным, поскольку ДНК и РНК могут быть источниками данных катаболитов. Так же в нашем исследовании отмечались и отрицательные корреляционные связи между ними. Возможно, в чистом эксперименте, можно было бы говорить об автокорреляции. Но *in vivo* данные катаболиты могут быть незамедлительно задействованными в так называемых «путях спасения», тем самым их концентрации могут снижаться.

2. Первая задача была поставлена для определения наиболее эффективного метода лечения, который определялся по объему опухоли до и после лечения. Эти данные сопоставлялись с полученными данными при проспективном исследовании. Были отмечены статистически значимые увеличения концентраций гипоксантина и аденина у пациентов, получавших сочетанную лучевую терапию с цисплатином, по отношению к пациентам, получавшим сочетанную лучевую терапию с фторафуром. Таким образом, можно говорить об прогностическом значении высоких концентраций пуринов в эффективности лечения.

3. В группу контроля были выбраны практически здоровые женщины, чтобы можно было сравнить исследуемые параметры у них и пациентов исследования. По данным литературы у здоровых людей не отмечается тенденции к образованию внеклеточных нейтрофильных ловушек, что подтверждает и наше исследование. И мы предполагаем, что образование данных ловушек стимулирует опухоль и изменения, которые запускают развитие опухолей.

Председатель заседания диссертационного совета, д.м.н., профессор Тургунов Ермек Мейрамович:

Есть ли еще вопросы, коллеги? Вопросов нет.

Переходим к следующему этапу.

Согласно существующему регламенту слово предоставляется первому официальному рецензенту **Байназаровой Алисе Алмасбековне** – доктору медицинских наук, профессору, заведующей отделением гинекологии стационара Медицинского центра «ХАК», г. Алматы, Казахстан (специальность 14.00.14 – онкология).

I официальный рецензент – доктор медицинских наук, профессор, заведующая отделением гинекологии стационара Медицинского центра «ХАК», г. Алматы, Казахстан (специальность 14.00.14 – онкология) – **Байназарова Алиса Алмасбековна:**

Уважаемый председатель, уважаемые коллеги, разрешите вам представить рецензию на диссертационную работу докторанта **Фоменко Юрия Михайловича** на тему: **«Внеклеточные нуклеиновые кислоты и катаболиты пуринов при комбинированной терапии местно-распространенного рака шейки матки»**, представленную на соискание степени доктора философии (PhD) по специальности «Медицина» (6D110100).

1. Актуальность темы исследования и ее связь с общенаучными и общегосударственными программами (запросами практики и развития науки и техники).

Рак шейки матки (РШМ) – это социально-значимая проблема развивающихся стран, лидирующая причина смертности женщин трудоспособного возраста. Рак шейки матки занимает четвертое место среди онкологических заболеваний у женщин и седьмое место среди всех злокачественных новообразований.

В Республике Казахстан показатель заболеваемости составил 9,9‰ (2018г.), в сравнении с 2017г 10‰. Показатели смертности от рака шейки матки 9,1% (2018г.). В Казахстане рак шейки матки среди злокачественных опухолей занимает 5 ранговую позицию и десятое место по смертности в общей популяции. В 2018 году доля злокачественных новообразований шейки матки в общей заболеваемости онкологической патологией составила 9,9%, доля смертности 9,1%. [Показатели онкологической службы РК за 2018г.].

На сегодняшний день основной метод лечения распространенного рака шейки матки является проведение химио-лучевой терапии.

Проведение лучевой терапии с использованием повышенных доз облучения ведет к уменьшению частоты местного прогрессирования, лучевое повреждение тканей и органов малого таза лимитируют возможности дальнейшего увеличения дозы. Кроме этого, лучевая терапия недостаточно эффективно контролирует метастазы в парааортальные забрюшинные лимфоузлы, которые наблюдаются у 30% больных с местно-распространенным процессом, и не влияет на рост отдаленных метастазов [3]. При комбинации лучевой терапии с химиотерапией противоопухолевые препараты усиливают лучевое повреждение опухолевых клеток и оказывают воздействие на отдаленные метастазы. Таким образом, совместное применение лучевой

терапии и химиотерапии может повысить противоопухолевый эффект лечения больных РШМ.

Важным направлением медико-биологических исследований является изучение внеклеточных (или циркулирующих) нуклеиновых кислот (вкНК), роли пуринов в процессах регуляции в норме и патологических состояниях, в том числе при злокачественных новообразованиях. Полученные автором данные позволят рекомендовать определение нуклеиновых кислот в эффективности проводимой терапии

2. Научные результаты в рамках требований к диссертациям.

Диссертационная работа написана в классическом варианте, изложена на 127 страницах, состоит из введения, литературного обзора, 3 глав собственного исследования, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка использованных источников 168(из них иностранных- 122). Работа проиллюстрирована 59 таблицами, 28 рисунками.

Глава 1. «Комбинированная терапия и показатели гомеостаза крови у больных местно-распространенным раком шейки матки» посвящена обзору литературы, где изложены современные вопросы лечения распространенного рака шейки матки. Диссертант анализирует результаты современного лечения больных распространенным раком шейки матки. Приводит данные о выживаемости больных, получивших сочетанно-лучевую терапию самостоятельную и в сочетании с химиотерапией. Детально приводит литературные данные о изменении внеклеточных нуклеиновых кислот и катаболитов пуринов при различных заболеваниях.

В разделе «Материал и методы» автором представлены данные о пациентах, включенных в исследование и методах исследования, проводимых данным больным. Для реализации поставленных задач работа проводилась в ООД г. Караганды, биохимические исследования – на базе научной лаборатории кафедры биохимии Карагандинской медицинской академии.

Обследуемые пациентки были разделены на 3 группы, сопоставимые по клиническому течению, распространенности процесса, возрастному составу. В 1 группу вошли больные с местно-распространенным раком шейки матки (55), получивших сочетанно-лучевую терапию, во 2 группе (77), получивших сочетанно-лучевую терапию, фторурафур. 3 группа составили пациентки (45), пролеченных по схеме сочетанно-лучевая терапия с цисплатином. Результативность проведенного лечения оценивалась по регрессии объема опухоли по данным УЗИ органов малого таза.

В 3 главе представлены данные о лечении больных местно-распространенным раком шейки матки. Комбинация сочетанной лучевой терапии с цисплатином позволила повысить частоту полных и клинических ответов опухоли шейки матки на 28,3% по сравнению с проведением только лучевой терапии, повысить степень регрессии опухоли шейки матки на 26,7% по сравнению с пациентками, получавшими только лучевую терапию, и на 24,1% по сравнению с больными, получавшими сочетанно-лучевую терапию с фторурафуром.

В 4, 5 главе приведены данные биохимического исследования крови на содержание нуклеиновых кислот и катаболитов пуринов в процессе различными методами лечения рака шейки матки.

Анализ полученных данных показал, что местно-распространенный раком шейки матки стадии IIb не сопровождался достоверными изменениями со стороны вкНК и КРФ, тогда как при III стадии выявлено достоверное снижение вкДНК, сорбированной на эритроцитах, таким образом, рост вкНК зависит от степени распространенности процесса.

Рак шейки матки III стадии сопровождается ростом содержания ксантина и мочевой кислоты в плазме крови больных. В плазме крови больных раком шейки матки III стадии наблюдалось статистически значимое снижение интенсивности пуринового обмена при достоверном росте индекса ПТГ, что свидетельствовало о развитии гипоксического состояния. Эти изменения сопровождалось увеличением активности КО как на первом, так и на втором этапах. Более выраженные изменения наблюдались в эритроцитах крови больных раком шейки матки стадии III стадии, что документировалось статистически значимым увеличением содержания гуанина, гипоксантина и аденина. В эритроцитах крови больных сохранялся выявленный ранее дисбаланс активности КО: снижение общей активности фермента при увеличении активности КО на втором этапе (превращение ксантина в мочевую кислоту). Также выявлено статистически значимое отличие индекса К/ГК в плазме крови больных раком шейки матки III стадии относительно такового на стадии IIb.

Переход рака шейки матки в III стадию сопровождается развитием гипоксического состояния, что документировалось ростом индекса ПТГ, а также высоким уровнем ксантина и мочевой кислоты в плазме крови больных. Более выраженные изменения спектра катаболитов пуринов отмечены в эритроцитах крови больных раком шейки матки. Высокий уровень гуанина, гипоксантина и аденина в эритроцитах крови больных раком шейки матки позволяет высказать предположение о нарушении активности ферментов путей спасения, что свидетельствует о глубоких метаболических нарушениях в красных клетках.

Полученные автором данные выявили зависимость между степенью аккумуляции интермедиатов пуринового катаболизма в плазме крови и эритроцитах больных раком шейки матки в зависимости от стадии заболевания.

В заключении представлены обобщенные данные исследования в сравнительном аспекте с литературными данными. Заключение написано логично, обоснованно.

3. Степень обоснованности и достоверности каждого результата(научного положения), выводов и заключения соискателя, сформулированных в диссертации.

Обоснованность и достоверность положений, выносимых на защиту подтверждается адекватностью и согласованностью по данным комплексного

исследования, научных выводов, объемом клинического материала, полнотой статистического анализа.

Из представленных результатов выявлено, что применение лучевой терапии в комбинации с цисплатином позволил улучшить результаты терапии у больных распространенным раком шейки матки повышает частоту полных и частичных клинических регрессий опухоли шейки матки на 28,3% и 3 летнюю выживаемость на 18% по сравнению с проведением только лучевого лечения.

Полученные автором данные выявили зависимость между степенью аккумуляции интермедиатов пуринового катаболизма в плазме крови и эритроцитах больных раком шейки матки в зависимости от стадии заболевания, не эффективности проводимой терапии.

4. Степень новизны каждого результата (положения) и выводов диссертанта.

Научная новизна полученных результатов обусловлена исследованием внеклеточных нуклеиновых кислот и катаболитов пуринов при комбинированной терапии местно-распространенного рака шейки матки.

Результат1. данное исследование повторяет результаты литературных данных что проведение химио-лучевой терапии у больных распространенным раком шейки матки повышает показатели выживаемости.

Результаты последующих выводов представлены, полученными впервые результатами биохимических исследований, таких как исследованием внеклеточных нуклеиновых кислот и катаболитов пуринов при комбинированной терапии местно-распространенного рака шейки матки. Применение в практической медицине данного диагностического теста позволит проводить контроль эффективности терапии.

5. Оценка внутреннего единства полученных результатов.

Диссертационная работа характеризуется внутренним единством целей и задач исследования. Основные положения, полученные результаты логически вытекают из существа работы, обосновывают правильность и практическую значимость выбранного направления исследования.

6. Направленность полученных соискателем результатов на решение соответствующей актуальной проблемы, теоретической или прикладной задачи.

Выполнение диссертационного исследования направлено на решение актуальных проблем медицинской реабилитации. Результаты работы внедрены в КГП «Областной онкологический диспансер» г. Караганды, в учебный процесс кафедры онкологии и биохимии Карагандинского государственного медицинского университета. Результаты работы подтверждены актами внедрения.

7. Подтверждение достаточной полноты публикаций основных положений, результатов, выводов и заключения диссертации.

Основные результаты диссертационной работы доложены и обсуждены на международной конференции молодых ученых «Мир науки и молодежь: эра стремительных изменений» 28 апреля 2018 (Караганда); на международной научной конференции «Modern problems of clinical medicine» 10-16 мая 2018 (Czech Republic, Prague); IASGO World Congress, September 9-12, 2018 (Moscow); международной научно-практической конференции «Персонифицированный подход в диагностике и лечении злокачественных новообразований» 11-12 октября 2018 (Астана); Sino-French-Kazakh Workshop on Innovative Therapeutic Solutions for Cancer and Ageing diseases 18-19 October 2018 (Nazarbayev University, Astana); на заседании кафедры онкологии и лучевой диагностики КГМУ 23.01.2019; на заседании НЭК 20.02.2019 №1.

По теме диссертации опубликовано 12 печатных работ: в материалах международных конференций - 5, в научных изданиях, рекомендуемых Комитетом – 3 (журнал «Медицина и экология» - 2, Современные проблемы науки и образования -1), в международном научном издании (“Georgian Medical News”) – 1, в международном научном издании, входящем в базу данных компании Scopus (журнал «Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences») – 1. Получено 2 свидетельства о государственной регистрации прав на объект авторского права, выданные комитетом Министерства юстиции РК № 2797 от 27 августа 2018 г. («Внеклеточные нуклеиновые кислоты крови больных местно-распространенным раком шейки матки и на фоне комбинированной терапии»), № 2800 от 27 августа 2018 г. («Катаболиты пуринов крови больных местно-распространенным раком шейки матки»).

8. Недостатки по содержанию и оформлению диссертации.

Работа, в целом заслуживает положительной оценки. Имеются вопросы к диссертанту.

1. В разделе «Актуальность проблемы» не раскрыто значение диагностики биохимических исследований (определение пуринов) у больных раком шейки матки в процессе лечения.

2. Автором не представлены данные о связи между оценкой регрессии опухоли и содержанием нуклеиновых кислот и пуринов.

3. В работе не раскрыто, для чего изучена корреляционная связь между ВНК и интермедиатами катаболизма пуринов в крови больных раком шейки матки в процессе лечения.

4. В «Заключение» не полностью раскрыто значение исследования предлагаемых автором для применения в клинической практике.

5. Выводы, посвященные биохимическим исследованиям очень громоздкие, перечисление результатов как констатация факта без интерпретации полученных данных.

В 9 выводе «Разработана рабочая гипотеза причины изменения содержания внеклеточных нуклеиновых кислот, интермедиатов катаболизма пуринов и образования внеклеточных нейтрофильных ловушек в крови

больных, а также пути их участия в патогенезе раком шейки матки». Вывод транспарантный.

Соискатель не ставил задачу разработки гипотезы причины изменения данных биохимических показателей, тем более о путях их участия в патогенезе шейки матки.

Считаю вывод не корректным, так как в группе больных не были представлены данные о сопутствующих заболеваниях пациентов, не было четкого разделения распространенности онкологического процесса, а также малое количество исследуемых больных.

6. Имеются орфографические ошибки.

9. Заключение о возможности присуждения степени доктора философии(PhD) по соответствующей специальности.

Научно-квалификационная работа Фоменко Ю.М. на тему: «Внеклеточные нуклеиновые кислоты и катаболиты пуринов при комбинированной терапии местно-распространенного рака шейки матки» является законченным, самостоятельным научным исследованием, в котором изложены научно-обоснованной разработки, обеспечивающие совершенствование лечения больных раком шейки матки.

Диссертационная работа Фоменко Ю.М., представленная на соискание степени доктора философии (PhD) по специальности «Медицина» (6D110100) по объему, научной новизне, практической значимости соответствует требованиям, предъявляемых к диссертационным работам, а сам автор заслуживает искомой степени .

И от себя хочу добавить еще раз, вот этот вот вывод о патогенезе, я думаю, что может быть они еще подумают и уберут его.

Спасибо всем.

Председатель заседания диссертационного совета, д.м.н. профессор Тургунов Ермек Мейрамович:

Спасибо большое Алиса Алмасбековна. К сожалению, мы уже ничего не можем менять в диссертации.

Член диссертационного совета, д.м.н., профессор Гуляев Александр Евгеньевич.

У меня есть замечание. Как мы должны голосовать и реагировать, если нам рецензент говорит, если будут устранены замечания. Или Вы говорите, что эта работа достойна искомой степени, потому что уже ничего не исправишь. Или Вы считаете, что она не достойна?

І официальный рецензент – доктор медицинских наук, профессор, заведующая отделением гинекологии стационара Медицинского центра «ХАК», г. Алматы, Казахстан (специальность 14.00.14 – онкология) – Байназарова Алиса Алмасбековна:

Я считаю, что она достойна.

Председатель заседания диссертационного совета, д.м.н. профессор Тургунов Ермек Мейрамович:

Александр Евгеньевич, Вы можете голосовать не зависимо от заключения рецензента.

Член диссертационного совета, д.м.н., профессор Гуляев Александр Евгеньевич.

Я понимаю, но рецензент по положению должен представить обоснованное заключение о возможности или невозможности присуждения степени.

Член диссертационного совета, д.м.н., профессор Лохвицкий Сергей Викторович.

А не ставить условие.

Член диссертационного совета, д.м.н., профессор Гуляев Александр Евгеньевич.

Да.

Председатель заседания диссертационного совета, д.м.н. профессор Тургунов Ермек Мейрамович:

Да, я согласен. На сегодняшний день мы ничего исправлять в диссертации не можем.

I официальный рецензент – доктор медицинских наук, профессор, заведующая отделением гинекологии стационара Медицинского центра «ХАК», г. Алматы, Казахстан (специальность 14.00.14 – онкология) – Байназарова Алиса Алмасбековна:

Я извиняюсь, может быть, я не верно выразилась. Мы проработал с докторантом до того, как я представила рецензию. Я говорила, что может быть имеет смысл внести данные изменения.

Председатель заседания диссертационного совета, д.м.н. профессор Тургунов Ермек Мейрамович:

Спасибо.

Слово предоставляется диссертанту **Юрию Михайловичу** для ответного слова.

Соискатель Фоменко Ю.М.:

Уважаемая **Алиса Алмасбековна**, я благодарю Вас за анализ и оценку моего исследования. Корреляционный анализ подтверждает, что источниками катаболитов пуринов являются внеклеточные нуклеиновые кислоты. Роль данных показателей в диагностике и прогнозе злокачественных опухолей до конца не изучено, что отображается в актуальности темы, и что сподвигло

изучать этот вопрос. Я согласен, что выводы громоздкие. Я учту все Ваши замечания в дальнейшей работе.

Председатель заседания диссертационного совета, д.м.н., профессор Тургунов Ермек Мейрамович:

Вы удовлетворены, Алиса Алмасбековна?

I официальный рецензент – доктор медицинских наук, профессор, заведующая отделением гинекологии стационара Медицинского центра «ХАК», г. Алматы, Казахстан (специальность 14.00.14 – онкология) – **Байназарова Алиса Алмасбековна:** Да.

Председатель заседания диссертационного совета, д.м.н. профессор, Тургунов Ермек Мейрамович:

Слово предоставляется второму официальному рецензенту Койкову Виталию Викторовичу – доктору медицинских наук, руководителю Центра развития образования и науки РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения», г. Нур-Султан, Казахстан (специальность 03.00.04 – биохимия). Он участвует в онлайн режиме по уважительной причине.

Койков Виталий Викторович – доктор медицинских наук, руководитель Центра развития образования и науки РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения», г. Нур-Султан, Казахстан (специальность 03.00.04 – биохимия).

II официальный рецензент - доктор медицинских наук, руководитель Центра развития образования и науки РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения», г. Нур-Султан, Казахстан (специальность 03.00.04 – биохимия), **Койков Виталий Викторович:**

Уважаемый председатель, уважаемые члены диссертационного совета, разрешите представить вашему вниманию рецензию на диссертацию Фоменко Юрия Михайловича на тему **«Внеклеточные нуклеиновые кислоты и катаболиты пуринов при комбинированной терапии местнораспространенного рака шейки матки»**, представленную на соискание степени доктора философии (PhD) по специальности 6D110100 – Медицина.

1. Актуальность темы исследования и ее связь с общенаучными и общегосударственными программами (запросами практики и развития науки и техники)

Одной из важнейших проблем современного здравоохранения является лечение злокачественных новообразований, среди которых достаточно большую актуальность имеет лечение рака шейки матки. Так в Казахстане ежедневно умирают от рака шейки матки две женщины. На сегодня в Казахстане рак шейки матки диагностирован более чем у 12 тысяч женщин. Стоит отметить, что Всемирная организация здравоохранения объявляла 2019 год - годом борьбы с раком шейки матки.

В этой связи, достаточно большую актуальность имеет повышение эффективности раннего выявления и лечения рака шейки матки, в т.ч. на основе изучения молекулярно-клеточных механизмов патогенеза заболевания. Одним из основных методов лечения рака шейки матки в настоящее время является сочетанная лучевая терапия, как самостоятельный метод, так и в составе программ комбинированного лечения. Поэтому усилия исследователей, изучающих рак шейки матки, направлены на поиск наиболее эффективных видов комбинированной терапии и выявление эффективных маркеров прогрессирования заболевания. При этом одним из перспективных направлений исследования в онкологии является изучение внеклеточных пуринов и нуклеиновых кислот.

В этой связи, диссертационная работа Фоменко Юрия Михайловича посвящена актуальному направлению - изучению содержания свободных пуриновых оснований, интермедиатов катаболизма пуринов и внеклеточных нуклеиновых кислот в плазме крови и эритроцитах у больных раком шейки матки до и после сочетанно-лучевой и комбинированной терапии.

2. Научные результаты в рамках требований к диссертациям

Научные результаты, представленные в диссертационной работе Фоменко Ю.М., соответствуют требованиям «Правил присуждения степеней». Основные результаты исследования нашли отражение в сформулированных автором основных положениях, выносимых на защиту. Научные результаты строго соответствуют поставленным задачам. Диссертационная работа докторанта решает важные научно-практические задачи в поиске эффективных маркеров прогрессирования рака шейки матки и выявлении эффективных методов лечения заболевания. Основное содержание диссертационной работы Фоменко Ю.М. представлено в 12 опубликованных работах, в том числе: 3 - в изданиях, рекомендованных Комитетом; 1 — в международном научном издании, входящем в базу данных компании Scopus; 5 - в материалах международных конференций; 1 - в международном научном издании. Получено 2 свидетельства о государственной регистрации прав на объект авторского права.

Полученные результаты позволили разработать рабочую гипотезу причины изменения содержания внеклеточных нуклеиновых кислот, интермедиатов катаболизма пуринов и образования внеклеточных нейтрофильных ловушек в крови больных, а также пути их участия в патогенезе РШМ.

3. Степень обоснованности и достоверности каждого результата (научного положения), выводов и заключения соискателя, сформулированных в диссертации.

Результаты, выводы и заключение, приведенные в диссертации Фоменко Ю.М., установлены на основе ретроспективного анализа историй болезни 177 больных РШМ II и III стадий с гистологической верификацией пролеченных на базе КГП «Областной онкологический диспансер» г. Караганды в период с 2012 по 2016 гг. и проспективного исследования на 36 больных местнораспространенным РШМ, у которых проводилось исследование биохимических показателей плазмы и эритроцитов крови. Достаточную

степень обоснованности и достоверности первого результата (положения, выносимого на защиту) определяют непосредственные результаты комбинированной терапии рака шейки матки, выявленные в рамках ретроспективного исследования. Обоснованность и достоверность второго результата подтверждается исследованием содержания внеклеточных нуклеиновых кислот и кислоторастворимых фракций предшественников нуклеиновых кислот в плазме крови. Высокую степень обоснованности и достоверности третьего результата подтверждает исследование содержания свободных пуриновых оснований и интермедиатов катаболизма пуринов в эритроцитах и плазме крови больных раком шейки матки со стадией ПЬ и III. Обоснованность и достоверность четвертого результата подтверждается результатами исследования образования спонтанных внеклеточных ловушек в крови больных раком шейки матки до и после лечения.

Высокую степень обоснованности и достоверности пятого результата подтверждает проведенный корреляционный анализ показателей внеклеточных нуклеиновых кислот и катаболизма пуринов в эритроцитах и плазме крови больных раком шейки матки до лечения. Достоверность и обоснованность шестого положения подтверждается результатами исследования содержания внеклеточных нуклеиновых кислот и кислоторастворимых фракций предшественников нуклеиновых кислот в плазме крови и эритроцитах больных раком шейки матки на фоне различных режимов лечения. Заключение и выводы согласуются с содержанием и результатами диссертации, ее целью и задачами, отличаются единством и логической завершенностью.

4. Степень новизны каждого научного результата (положения), и вывода диссертанта, сформулированных в диссертации.

Первый результат является частично новым. Так как существуют публикации, указывающие на то, что комбинация сочетанной лучевой терапии с цисплатиной является достаточно эффективным методом лечения местнораспространенного рака шейки матки, несмотря на более выраженную токсичность.

Второй результат является новым, полученный лично автором в ходе выполнения работ по теме диссертации. Автором показано, что степень снижения уровня внеклеточных нуклеиновых кислот зависит от стадии опухоли.

Третий результат является новым, полученный лично автором в ходе выполнения работ по теме диссертации. Автором установлены достоверное увеличение ксантина и мочевой кислоты в плазме крови больных раком шейки матки, и снижение содержания гуанина, гипоксантина и аденина в эритроцитах больных раком шейки матки, а также разнонаправленные изменения индексов пуринового обмена и активности ксантиноксидазы.

Четвертый результат является новым, полученный лично автором в ходе выполнения работ по теме диссертации. Автором выявлена способность к генерации внеклеточных ловушек нейтрофилами крови у больных раком шейки матки.

Пятый результат является новым, полученный лично автором в ходе выполнения работ по теме диссертации. Автором установлена взаимосвязь между внеклеточными нуклеиновыми кислотами и интермедиатами обмена пуринов в плазме и эритроцитах крови больных раком шейки матки.

Шестой результат является новым, полученный лично автором в ходе выполнения работ по теме диссертации. Автором выявлено наличие разнонаправленного эффекта на направленность изменения внеклеточных нуклеиновых кислот и интермедиатов катаболизма пуринов в крови больных раком шейки матки при применении различных видов комбинированной терапии.

5. Оценка внутреннего единства полученных результатов.

Диссертационная работа Фоменко Ю.М., представляющая собой рукопись, объемом 127 страницы текста компьютерного набора, состоит из введения, обзора литературы, 3 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, приложений. В тексте представлены: 59 таблиц и 28 рисунков. Прослеживается тщательная работа по каждому разделу диссертационной работы. Полностью раскрыта тема работы, достигнута поставленная цель, решены поставленные задачи.

6. Направленность полученных соискателем результатов на решение соответствующей актуальной проблемы, теоретической или прикладной задачи.

Практическая значимость полученных результатов определяется тем, что установлении наиболее эффективного вида комбинированного лечения РШМ - комбинации сочетано-лучевой терапии с цисплатином, повышающей частоту полных и частичных ответов опухоли на 28,3% и 3-летнюю выживаемость у больных местно-распространенным раком шейки матки по сравнению с пациентками, получавшими только сочетано-лучевую терапию. Особое практическое значение имеет установление того, что уровень внеклеточной РНК в плазме крови может рассматриваться как потенциальный маркер прогрессирования РШМ.

7. Подтверждение достаточной полноты публикаций основных положений, результатов, выводов и заключения диссертации.

Анализ диссертационной работы Фоменко Ю.М. свидетельствует о том, что достаточно большой материал диссертационного исследования тщательно проанализирован автором на высоком научном уровне. Диссертация прошла хорошую апробацию, обсуждалась на международных конференциях. По теме диссертации опубликован 12 печатных работ, 3 из них в изданиях из списка журналов, рекомендованных Комитетом, 1 работа в международном научном издании, входящем в базу данных компании Scopus, 1 в международном научном издании. Опубликованные работы докторанта отражают содержание диссертации и имеют научный и практический интерес.

8. Соответствие аннотации содержанию диссертации.

Аннотация соответствует содержанию диссертации и содержит краткое изложение актуальности, целей и задач, основных положений, выносимых на защиту, а также результатов исследований.

9. Недостатки по содержанию и оформлению диссертации

Имеется ряд замечаний по содержанию и оформлению диссертационной работы Фоменко Юрия Михайловича:

1. В работе периодически встречается ошибки в написании сокращений таких понятий как «Внеклеточные нейтрофильные ловушки» (используется сокращение ВНЛ, но в ряде мест встречается сокращение НВЛ), «внеклеточные нуклеиновые кислоты» (используется сокращение вк НК, но в ряде мест встречается сокращение вн НК). Не все сокращения включены в перечень сокращений (например, СЛТ, ГМФ, ИМФ, ЛТ, F, C и др.). Вообще сам список сокращений целесообразно изложить в алфавитном порядке. Кроме того в тексте фторафур сокращается по разному - то как «F», то как «Ф», цисплатин сокращается по разному - то как «C», то как «Ц».

2. В подразделе «2.6. Методы статистического анализа» диссертант указывает, что статистическая обработка включала «Оценку непосредственных и отдаленных результатов лечения пациентов раком шейки матки в Карагандинской области за период 2012-2016 гг.», но это не статистический метод как таковой. В этом подразделе должны описываться только непосредственно методы статистического анализа, которые используются для данной оценки.

3. В таблицах 28 и 59 приведены результаты корреляционного анализа, но ни в самой таблице (примечаниях к ней) ни в тексте описания данных таблиц, ни в подразделе «2.6. Методы статистического анализа» не указано на основании каких значений коэффициента корреляции принималось значение о наличии высокой или средней корреляции.

4. По всем источникам литературы, которые имеют ссылку на веб-страницу, целесообразно указать дату доступа, поскольку отдельные ссылки не работают. По отдельным источникам указаны неполные данные (например не указан год), а источник под номером 133 не содержит полного названия публикации - дается лишь ссылка на веб-страницу.

5. Диссертант делает вывод «9. Разработана рабочая гипотеза причины изменения содержания внеклеточных нуклеиновых кислот...», но в тексте работы эта гипотеза раскрыта по сути в виде отдельных умозаключений «В порядке гипотезы можно предположить...». Целесообразно описание гипотезы выделить в отдельный подраздел и (или) представить ее в наглядной форме (в виде блок-схемы и т.д.).

6. В работе имеется ряд грамматических и орфографических ошибок, стилистических неточностей и некорректных формулировок. Вместе с тем, приведенные замечания не носят принципиального характера и не оказывают существенного влияния на общую оценку диссертационной работы.

10. Заключение о возможности присуждения степени доктора философии (PhD) по соответствующей специальности.

Диссертационная работа Фоменко Юрия Михайловича на тему «Внеклеточные нуклеиновые кислоты и катаболиты пуринов при комбинированной терапии местно-распространенного рака шейки матки», представленная на соискание степени доктора философии (PhD) по

специальности 6D110100 - «Медицина», по своей актуальности, объему, содержанию, высокому методическому уровню исследований, научной новизне и практической значимости обоснованности выводов соответствует требованиям Правил присуждения степеней, предъявляемым к докторским диссертациям, а ее автор Фоменко Юрий Михайлович заслуживает присуждения степени доктора философии (PhD) по специальности 6D110100 — «Медицина».

Председатель заседания диссертационного совета, д.м.н. профессор Тургунов Ермек Мейрамович:

Спасибо большое, **Виталий Викторович**. Слово предоставляется диссертанту Юрию Михайловичу для ответного слова.

Соискатель Фоменко Ю.М.:

Уважаемый **Виталий Викторович**, благодарю за глубокий анализ и замечания. По поводу степени корреляции, высокая отмечалась при коэффициенте от 1,0 до 0,9, средняя – от 0,8 до 0,6 и слабая – от 0,5 и ниже. Остальные замечания мы примем к сведению. Большое спасибо.

Председатель заседания диссертационного совета, д.м.н. профессор Тургунов Ермек Мейрамович:

Вы удовлетворены, **Виталий Викторович**?

II официальный рецензент - доктор медицинских наук, руководитель Центра развития образования и науки РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения», г. Нур-Султан, Казахстан (специальность 03.00.04 – биохимия), **Койков Виталий Викторович:**

Да.

Председатель заседания диссертационного совета, д.м.н. профессор Тургунов Ермек Мейрамович:

Спасибо большое, **Виталий Викторович**!

Есть ли вопросы?

Переходим к обсуждению данной работы. Кто желает принять участие в дискуссии?

Член диссертационного совета, PhD, ассоциированный профессор Камышанский Евгений Константинович:

Уважаемый председатель, уважаемые члены диссертационного совета, уважаемый Юрий Михайлович, в целом работа очень интересная. Она понятна только специалисту с определенными знаниями. Работа перегружена очень большим анализом и исследованием очень большого количества маркеров. Если смотреть даже название диссертационной работы «Внеклеточные нуклеиновые кислоты и катаболиты пуринов при комбинированной терапии

местно-распространенного рака шейки матки». Говорится об одной терапии. В целом должен быть какой-то динамический процесс и показывать, что происходит с нуклеиновыми кислотами при этом виде лечения, т.е. то, что я по названию предполагаю должно быть внутри. Но внутри сплошной анализ и выводы состоят из определенных математических вычислений и статистических данных, и не объясняется вообще с чем что связано. То что я сам для себя понял и уяснил, что в целом механизм обмена пуриновых оснований нарушается при лечении. По моему личному мнению, нет ничего хорошего, когда пурины растут, а мочева кислота, как конечный продукт снижается. Но не понятно, это, все-таки, эффект лечения или эффект прогрессии опухолевого процесса.

То, что связано с гипоксией. Была предложена большая схема. Давно уже открыт эффект Варбурга, называется анаэробный гликолиз, при котором опухолевая клетка использует не окислительное фосфорилирование, а клетка переключается на более выгодные для себя условия. И развиваются гипоксические условия, в которых происходит нарушение всех видов обмена. И, в итоге, по последним данным – это все следствие. А так как это все следствие, считать эти показатели прогностическими еще сложнее. Поэтому в целом, работа интересная. В тоже время она сложная из-за большого анализа и большого количества маркеров, которые, в принципе, не нужно было анализировать, а нужно было показать изменения до, во время и после лечения. Это мое личное мнение.

Член диссертационного совета, д.м.н., профессор Гуляев Александр Евгеньевич:

Уважаемые коллеги, я следующее хочу сказать. Я согласен с Евгением Константиновичем в том, что в работе слишком много проведено фундаментальных исследований. Такие работы встречаются крайне редко. Я думаю, что это заслуга в первую очередь Ларисы Евгеньевны и Валентины Брониславовны. Потому что планировалось с помощью руководителей, видимо. В данной работе хватило бы одного параметра, чтобы защитить ее. И была бы маленькая аккуратная работа как мы слышали перед этим. Здесь же взяты фундаментальные вещи. Вот Нурлан Ерденьевич выяснял про сети. Это нетоз, совершенно новый феномен, недавно идентифицированная форма апоптоза нейтрофилов, запрограммированной гибели, при которой образуется сеть из обрывков ДНК, защищающая остальные ткани либо, в какие-то моменты, играющая токсическую роль. Это очень интересно. Но значение нетоза – это отдельная огромная проблема. Достоинство этой работы в том, что показано, что нетоз нарушен при этой патологии. В дальнейшем предстоит анализ, что это значит и как это понимать.

Следующая проблема – это внеклеточные ДНК и РНК. Это бум в последние два года. Сейчас мы планируем грант по экзосомам с мРНК, включая опухолевые. Значение этого феномена сейчас даже анализировать не стоит. Мы на этапе получения сведений. И вот эта работа вносит существенный вклад. Мы теперь можем говорить о появлении и даже динамике мРНК.

Единственное, нужно было экзосомы выделять, тогда более чистый вариант был бы. Использованная методика - достаточно грубая, но тем не менее достоверные данные получены.

Изменение пуринового метаболизма сейчас тоже находится на пике изучения. Грандиозная проблема. Сейчас артериальную гипертензию связывают с гиперурикемией. Изменение пуринового метаболизма при онкологических заболеваниях тоже вероятно какое-то значение имеет.

Избыточное количество материала ощущается довольно сильно, но я думаю это было связано с перестраховкой. В целом работа произвела на меня очень хорошее впечатление. Я думаю, что большой вклад внесли работы Муравлевой Л.Е., так как это единственные работы в нашей республике, и единственные работы на русском языке. Стоит принять во внимание, что это новая вещь, даже если она недостаточно хорошо оформлена. Я оцениваю работу очень высоко. Призываю своих коллег голосовать за присуждение степени. Спасибо.

Член диссертационного совета, д.м.н., профессор Моренко Марина Алексеевна:

Уважаемые коллеги мне тоже очень понравилась работа. Всегда импонирует, когда на стыке клиническое и фундаментальные науки. Очень большая глубина. Конечно много информации. Во всяком случае в дальнейшем будет развернут поиск в плане науки, и можно будет из этой работы сделать несколько направлений. Я считаю, что представленные маркеры будут способствовать решению проблемы. Остается двойственное чувство либо это действие препаратов, либо это действие рака. И тем не менее это очень интересная работа. Поддерживаю Александра Евгеньевича в вопросе определения ДНК – это ноу-хау на сегодняшний день. Я тоже поддерживаю работу. Понравилось, как докладывал, держался автор. Спасибо.

Член диссертационного совета, к.м.н., ассоциированный профессор Аукенов Нурлан Ерденьевич:

Уважаемый Юрий Михайлович, мой вопросы возникли только потому, что в аннотации не описаны методы исследования. Если бы они были описаны может быть они и не возникли бы. Второе, нуклеиновые кислоты следует определять молекулярно-генетическим методом нежели биохимическим. А работа на самом деле фундаментальная, объясняющая процессы в клинике. Думаю, действительно работу стоит поддержать.

Председатель заседания диссертационного совета, д.м.н. профессор Тургунов Ермек Мейрамович:

Нет больше желающих?

Я тоже хочу немного сказать. Я с вами всеми согласен в том, что работа фундаментальная. Она даже по названию фундаментальная. Предполагалось, что автор изучит состояние данных показателей при определенной патологии. Но при чтении цели, в конце указано «при определении эффективности лечения», и здесь эта работа переходит в другой разряд. Коллеги-клиницисты меня поймут, что здесь мы ориентируемся на критерии эффективности совсем

другие. Нам очень важна причинно-следственная связь, действительно ли это связано с опухолью или же с лечением. На основании этой работы, мне кажется, еще сложно говорить, что это является критерием эффективности лечения. Я думаю данную работу можно рассматривать как фундамент для дальнейших исследований. Считаю, что диссертант справился с поставленными задачами. Прделана большая работа и она заслуживает уважения.

На этом я предлагаю обсуждение завершить, достаточно хорошо мы обсудили работу.

Слово предоставляется научному консультанту **Сирота Валентине Брониславовне** – доктор медицинских наук, профессор кафедры онкологии и лучевой диагностики НАО «Медицинский университет Караганды», г. Караганда, Республика Казахстан.

Научный консультант диссертанта – доктор медицинских наук, профессор кафедры онкологии и лучевой диагностики НАО «Медицинский университет Караганды», г. Караганда, Республика Казахстан; **Сирота Валентина Брониславовна:** Глубоко уважаемый председатель, уважаемые члены диссертационного совета, я могу сказать только хорошее о нашем ученике. Юрий Михайлович состоялся как клиницист, онко-гинеколог. До обеда занимается операционной активностью, после обеда ведет прием. Работая на кафедре, нагружен большой общественной работой. Он лицо нашего университета. Лауреат многочисленных международных соревнований по бальным танцам, руководит танцевальным ансамблем, но несмотря на это он закончил диссертационную работу и дошел до защиты. Спасибо.

Председатель заседания диссертационного совета, д.м.н. профессор Тургунов Ермек Мейрамович:

Спасибо большое, **Валентина Брониславовна!** Слово предоставляется ученому секретарю Диссертационного Совета кандидату медицинских наук, ассоциированному профессору Омаркулову Бауыржану Каденовичу для ознакомления с отзывом научного консультанта **Муравлевой Ларисы Евгеньевны** – доктора биологических наук, профессора кафедры общей и клинической фармакологии НАО «Медицинский университет Караганды», г. Караганда, Республика Казахстан;

Ученый секретарь Диссертационного Совета НАО МУК - кандидат медицинских наук, ассоциированный профессор НАО «Медицинский университет Караганда», **Омаркулов Бауыржан Каденович:**

Глубоко уважаемый председатель, уважаемые члены диссертационного совета, представлен отзыв научного консультанта на соискателя от доктора биологических наук, профессора кафедры общей и клинической фармакологии НАО «Медицинский университет Караганды», **Муравлевой Ларисы Евгеньевны.**

За время выполнения диссертационной работы Фоменко Ю.М. проявил себя с положительной стороны. Фоменко Ю.М. обстоятельно работал с

источниками литературы, что позволило ему составить обзор литературы, в котором научный материал хорошо структурирован, последовательно изложен, проанализирован и обобщен.

Фоменко Ю.М. ответственно относился к выполнению диссертационной работы. Он активно участвовал в организации и проведении биохимических исследований, освоил современные методы оценки интермедиатов катаболизма пуринов, внеклеточных нуклеиновых кислот и внеклеточных нейтрофильных ловушек.

Набор фактического материала, его обработка, анализ и обсуждение полученных результатов выполнено Фоменко Ю.М. самостоятельно. Материалы диссертационной работы апробированы на престижных международных и республиканских конференциях, опубликованы в индексируемых изданиях, в том числе входящих в базу Scopus.

Фоменко Ю.М. дисциплинирован, способен быстро схватывать новое, настойчив в достижении поставленной цели. Фоменко Ю.М. коммуникабелен, пользуется заслуженным авторитетом в коллективе.

Считаю, что Фоменко Юрий Михайлович заслуживает степени доктора философии (PhD) по специальности 6D110100 «Медицина».

А также представлен отзыв зарубежного научного консультанта **Циалковская-Рыж Александра Дорота** - MD, PhD, профессор, г. Лодзь, Польша.

Юрий Фоменко окончил Карагндинский государственный медицинский университет в 2011 году, в 2012 году интернатуру по специальности «акушерство и гинекология», в 2014 году магистратуру по специальности 6D110100 «Медицина». За годы обучения в докторантуре написал диссертационную работу «Внеклеточные нуклеиновые кислоты и катаболиты пуринов при комбинированной терапии местно-распространенного рака шейки матки», представленную на соискание степени доктора PhD, защита которой запланирована в 2019 году в диссертационном совете при НАО «МУК».

Ю.М. Фоменко успешно сдал квалификационные экзамены и имеет сертификаты по специальностям «Акушерство и гинекология», «Онкология взрослая».

Ю.М. Фоменко имеет 20 печатных работ, 3 свидетельства о государственной регистрации на объект авторского права в Министерстве юстиции РК. Выступает на республиканских и международных конференциях с докладами.

Юрий Михайлович имеет педагогический стаж 6 лет, с удовольствием ведет занятия на русском и английском языках. Ю.М. Фоменко пользуется уважением у студентов.

Ю.М. Фоменко имеет 7 лет врачебного стажа, клиническую работу ведет в отделении онкогинекологии КГП «Областной онкологический диспансер» г. Караганды, показывая достаточную хирургическую активность.

Ю.М. Фоменко принимает активное участие в общественной жизни кафедры и университета, руководит танцевальным ансамблем «Golden Step».

Он трудолюбив, обязателен, честен, отзывчив, постоянно работает над повышением своего профессионального уровня.

Работая на должности ассистента кафедры, проявил организаторские способности, показал высокую ответственность за выполняемую работу.

Характеристика дана для представления в диссертационный совет НАО «МУК».

Председатель заседания диссертационного совета, д.м.н. профессор Тургунов Ермек Мейрамович:

Спасибо большое **Бауржан Каденович!**

Будут ли вопросы?

Для проведения тайного голосования я предлагаю избрать счетную комиссию в следующем составе:

1. Камышанский Евгений Константинович
2. Гуляев Александр Евгеньевич
3. Кулжанова Шолпан Адлгазыевна

Кто за данный состав счетной комиссии прошу проголосовать. Против-нет, воздержавшихся – нет. Состав счетной комиссии утверждается единогласно. Объявляется перерыв для тайного голосования.

После перерыва.

Председатель заседания диссертационного совета, д.м.н. профессор Тургунов Ермек Мейрамович:

Продолжается заседание диссертационного совета.

Для оглашения результатов тайного голосования слово предоставляется председателю счетной комиссии **Александру Евгеньевичу Гуляеву.**

Председатель счетной комиссии Александр Евгеньевич Гуляев: Уважаемые коллеги, протокол № 1 об избрании председателя счетной комиссии. Председателем избран Александр Евгеньевич Гуляев.

Протокол №2 заседания счетной комиссии. Присутствовало на заседании 10 из 12 членов диссертационного совета. Баллотировался Фоменко Юрий Михайлович. Роздано бюллетеней 10, оказалось в урне бюллетеней 10. Результаты голосования: за – 10, против – нет, недействительных бюллетеней нет. Спасибо.

Председатель заседания диссертационного совета, д.м.н. профессор Тургунов Ермек Мейрамович:

Есть предложение утвердить протокол счетной комиссии открытым голосованием. Кто - за? единогласно. Кто - против? Нет. Воздержавшихся тоже нет. Протокол счетной комиссии утверждается единогласно.

Таким образом, диссертационный совет единогласно проголосовал и будет ходатайствовать перед комитетом по контролю в сфере образования и науки Министерства образования Республики Казахстан о присуждении Фоменко

Юрию Михайловичу степени доктора философии PhD по специальности 6D110100 – «Медицина».

Поздравляю.

Разрешите зачитать заключение диссертационного совета в следующей редакции: диссертационный совет 6D110100 по специальности «Медицина» на основании публичной защиты диссертационной работы **Фоменко Юрия Михайловича на тему: «Внеклеточные нуклеиновые кислоты и катаболиты пуринов при комбинированной терапии местно-распространенного рака шейки матки»** по специальности 6D110100 «Медицина», научной дискуссии, результатов тайного голосования, ходатайствует перед комитетом по обеспечению качества в сфере образования и науки МОН РК о присуждении степени доктора философии PhD Фоменко Юрию Михайловичу.

Есть ли замечания по работе диссертационного совета? Замечаний нет.

Заключительное слово предоставляется Фоменко Ю.М., пожалуйста.

Соискатель Фоменко Ю.М.:

Глубокоуважаемый председатель, глубокоуважаемые члены диссертационного совета, уважаемые коллеги!

В первую очередь я бы хотел сказать огромное спасибо моим родителям за подаренную мне жизнь, за возможность ходить по земле, и быть сегодня здесь на защите.

Во-вторых, я бы хотел выразить слова благодарности моей родной Alma Mater, которая в 2005 году приняла меня в свои стены, взрастила, наделила меня всеми необходимыми знаниями и умениями, которыми я пользуюсь сейчас. Огромное спасибо всему профессорско-преподавательскому составу университета, у которого я до сих пор учусь.

Отдельное спасибо я хотел сказать моей кафедре онкологии и лучевой диагностики Медицинского университета Караганды за понимание, поддержку.

Также выражаю благодарность областному онкологическому диспансеру за понимание и поддержку.

Огромное спасибо членам диссертационного совета.

И отдельные слова благодарности я бы хотел выразить Л.Е.Муравлевой за ее чуткое руководство, за все, что она вложила за эти годы в меня. Это ее большая заслуга, что я сегодня здесь защищаю свою работу.

Всем огромное спасибо.

Председатель заседания диссертационного совета, д.м.н. профессор Тургунов Ермек Мейрамович:

Большое спасибо, Юрий Михайлович.

Уважаемые члены диссертационного совета, уважаемые рецензенты, коллеги, гости! Спасибо всем за активное участие в работе. На этом заседание диссертационного совета прошу считать закрытым.

**Председатель заседания
диссертационного совета,
д.м.н. профессор**

A handwritten signature in blue ink, consisting of a large, stylized loop at the top and a series of horizontal strokes below it.

Тургунов Е. М.

Ученый секретарь, к.м.н.

Омаркулов Б.К.

28.02.2020 г.