

«УТВЕРЖДАЮ»
Проректор по научно-
исследовательской работе
ФГАОУ ВО Первый МГМУ
им. И.М. Сеченова Минздрава России
(Сеченовский Университет)
кандидат медицинских наук, доцент
Бутнару Д. В.
« 10 » 02 2022 г.



ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) о научно-практической значимости диссертации Азизовой Зульфии Рашидовны «Исследование функциональной активности и тромбогенных свойств тромбоцитов с использованием мембранотропных тиотерпеноидов», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.3 – Патологическая физиология, в диссертационный совет 21.2.014.02, действующий на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (350063, г. Краснодар, ул. Седина, д. 4, тел. 8 (861) 262-50-18).

Актуальность темы выполненной работы

Диссертационная работа Азизовой З. Р. посвящена изучению одной из актуальных задач современной медицины – патофизиологических механизмов формирования и функционирования тромбогенной поверхности мембраны тромбоцитов для инициации сосудисто-тромбоцитарного и плазменного

гемостаза. Как известно, в основе патогенеза многих заболеваний лежат изменения в системе гемостаза. Большая часть современных исследований посвящена изучению рецепторной активации тромбоцитов в инициации системы гемостаза, однако молекулярные механизмы связывания лигандов с мембранами и значение этого взаимодействия в функциональной активации тромбоцитов остаются неизвестными. Используемые в настоящее время гемоактивные препараты не обеспечивают полную и эффективную профилактику и лечение тромботических осложнений. Недостаточная эффективность применяемых в клинической практике антиагрегантов и антикоагулянтов объясняет необходимость исследования патогенетических механизмов активации системы гемостаза при протромботических состояниях и поиска новых потенциальных мишеней воздействия для коррекции этих нарушений.

В диссертационной работе подтверждена способность производных терпенов к связыванию с мембранами, изучены молекулярные механизмы и роль данного взаимодействия в процессе активации системы гемостаза. При помощи различных методов, в том числе спектральных, автором была доказана стабилизация клеточных мембран и снижение их каталитической активности вследствие гидрофобных взаимодействий терпеноидов с фосфолипидами внешнего слоя мембран. Кроме того, было установлено связывание тиотерпеноидов с рецептором $P2Y_{12}$ тромбоцитов в С-концевой области рецептора в структурно идентичном кармане вне зависимости от структуры тиорадикала и терпенового остова молекул. На основании полученных данных перспективным экспериментальным направлением является дальнейшее изучение гидрофобных взаимодействий факторов свертывания и различных соединений с мембранами клеток для инициации свертывания крови.

Связь с планами соответствующих отраслей науки и народного хозяйства

Диссертационная работа Азизовой Зульфии Рашидовны, выполненная в соответствии с планом научно-исследовательских работ Федерального

государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, посвящена решению актуальной задачи – выявлению и изучению роли структурных изменений клеточных мембран тромбоцитов вследствие гидрофобных взаимодействий в патофизиологии системы гемостаза. Результаты исследования, проведенного Азизовой З. Р., могут быть использованы не только как основа для дальнейших фундаментальных исследований, но также для разработки антиагрегантных и антикоагулянтных препаратов с принципиально новым механизмом действия.

**Новизна исследования и полученных результатов,
выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

В работе Азизовой З. Р. изучен характер изменения тромбогенных свойств тромбоцитов в присутствии терпеноидов, а также проведена оценка возможности коррекции тромбогенных свойств клеточных мембран тромбоцитов с использованием мембранотропных соединений. Показано влияние терпеноидов на функциональную активность тромбоцитов. Автором установлены молекулярные механизмы взаимодействия терпеноидов с клеточными и модельными мембранами. В диссертационной работе выявлено значение гидрофобного связывания для инициации свертывания крови в условиях патологической гиперкоагуляции. Исследован механизм молекулярного взаимодействия терпеноидов с рецептором P2Y₁₂ тромбоцитов в сравнении с другими антагонистами методом молекулярного докинга.

**Значимость для науки и практики
полученных автором результатов**

Полученные данные расширяют представления о патофизиологии гемостаза и показывают возможность использования мембранотропных соединений для коррекции нарушений в этой системе. Результаты исследования иллюстрируют роль трансформации мембран в процессах инициации и активации свертывания

крови. Проведенное исследование дополняет современные представления о механизмах свертывания крови при заболеваниях с избыточной патологической активацией гемостаза, что может способствовать пересмотру мишеней воздействия для антиагрегантной и антикоагуляционной терапии. Показано, что тиотерпеноиды могут стать платформой для создания новых перспективных лекарственных препаратов, применяемых для лечения и профилактики протромботических состояний.

Материалы диссертационного исследования также имеют теоретическую значимость и могут быть использованы в медицинских ВУЗах для преподавания разделов, касающихся механизмов патофизиологии гемостаза.

Личный вклад автора

Азизовой З. Р. принадлежит ведущая роль в выборе темы исследования, постановке его цели и задач, разработке программы и этапов выполнения диссертационной работы. Автор самостоятельно провела анализ научной литературы по изучаемой проблеме, выполнила экспериментальные исследования на всех этапах диссертационной работы, провела статистическую обработку, анализ и обобщение и интерпретацию полученных результатов и внесла определяющий вклад в их оформление в виде статей, опубликованных в рецензируемых научных изданиях. Автор лично сформулировала выводы, практические рекомендации, научные положения, выносимые на защиту.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Результаты проведенного исследования, основные положения и выводы, представленные в работе, могут быть применены для дальнейшего изучения роли гидрофобных взаимодействий различных индукторов с клеточными мембранами в процессе сосудисто-тромбоцитарного и плазменного гемостаза. В связи с этим, они представляют ценность для научных коллективов, специализирующихся на изучении механизмов свертывания крови.

Кроме того, материалы диссертации Азизовой З. Р. могут быть использованы патофизиологами и фармакологами в учебном процессе при преподавании разделов: «Патофизиология гемостаза и свертывания крови», «Медицинские биотехнологии», «Принципы антиагрегантной терапии» и «Принципы антикоагулянтной терапии». Таким образом, диссертационная работа выявила, что структурные изменения клеточных мембран вследствие гидрофобных взаимодействий являются ключевым звеном в функциональной активации тромбоцитов и последующем тромбообразовании. С учетом низкой цитотоксичности, уникального сочетания антиагрегационного и антикоагуляционного эффектов, тиотерпеноиды являются перспективными соединениями для коррекции тромбофилических состояний.

Публикации по теме диссертации

Основные научные результаты диссертации отражены в 8 печатных работах, из которых 4 опубликованы в изданиях, входящих в международные реферативные базы данных и системы цитирования и считающихся включенными в перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертации на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук, утвержденный ВАК при Минобрнауки России.

Оценка содержания диссертации и ее завершенности

Диссертация Азизовой З. Р. изложена на 177 страницах, построена по классическому принципу и включает в себя введение, обзор литературы, описание материалов и методов исследования, результаты проведенного исследования и их обсуждение, заключение, выводы, практические рекомендации и список литературы. Работа иллюстрирована 7 таблицами и 40 рисунками. Задачи полностью соответствуют поставленной цели. Обзор литературы составлен на основе многочисленных современных литературных данных и детально освещает исследуемые процессы. Результаты исследования написаны доступным языком,

обработаны статистически грамотно, и их достоверность не вызывает сомнения. Результаты обсуждаются с учетом современных данных о патофизиологии системы гемостаза. Выводы четко сформулированы, полностью отражают решение поставленных автором задач исследования.

В целом диссертация Азизовой З. Р. представляет собой тщательно спланированное научное исследование, выполненное на высоком научно-методическом уровне, не вызывающее принципиальных замечаний ни по форме, ни по содержанию. Представленные материалы свидетельствуют о полной завершенности рассматриваемого диссертационного исследования.

Содержание и научные положения диссертационной работы Азизовой З. Р. полностью соответствуют формуле специальности 3.3.3 – Патологическая физиология.

Автореферат диссертации изложен на 24 страницах, полностью отражает содержание диссертации.

Заключение

Диссертационная работа Азизовой Зульфии Рашидовны на тему «Исследование функциональной активности и тромбогенных свойств тромбоцитов с использованием мембранотропных тиотерпеноидов», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.3 – Патологическая физиология, является законченной, самостоятельной научно-квалификационной работой, содержащей решение актуальной задачи патологической физиологии – определена роль механизмов взаимодействия различных индукторов с мембранами и рецепторным аппаратом тромбоцитов при потенциальных протромботических состояниях. По актуальности темы, объему проведенных исследований, уровню их исполнения и достигнутым результатам, научной новизне и научно-практической значимости работа соответствует всем требованиям «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013 г. (ред. от 20.03.2021 г.), предъявляемым к

диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.3 – Патологическая физиология.

Диссертация и отзыв ведущей организации на диссертационную работу Азизовой З. Р. обсуждены и одобрены на конференции кафедры патофизиологии Института биодизайна и моделирования сложных систем Научно-технологического парка биомедицины ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), протокол №2 от 09 февраля 2022 года.

**Заведующий кафедрой патофизиологии
Института биодизайна и моделирования
сложных систем Научно-технологического
парка биомедицины ФГАОУ ВО Первый МГМУ
им. И.М. Сеченова Минздрава России
(Сеченовский Университет)
д.м.н., профессор, чл.-корр. РАН
Литвицкий Пётр Францевич**



Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) (ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет))

119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2
Телефон: 8 (499) 248-05-53, 8 (495) 609-14-00
Сайт: <http://www.sechenov.ru>
Электронная почта: rektorat@sechenov.ru

СВЕДЕНИЯ

о федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), назначенном ведущей организацией по кандидатской диссертации Азизовой Зульфийи Рашидовны на тему «Исследование функциональной активности и тромбогенных свойств тромбоцитов с использованием мембранотропных тиотерпеноидов», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.3. Патологическая физиология в диссертационный совет 21.2.014.02, действующий на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (350063 г. Краснодар, улица Седина, дом 4, т. (861)262-50-18), адрес электронной почты: corpus@ksma.kubannet.ru, адрес официального сайта в сети «Интернет»: <http://www.ksma.ru>

Полное и сокращённое название ведущей организации	Полное название: федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) Сокращенное название: ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)
Место нахождения	г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2
Почтовый адрес	119991, г. Москва, ул. Большая Пироговская, д. 2, стр. 4
Телефон	+7 (499) 248-05-53
Адрес электронной почты	rektorat@sechenov.ru
Адрес официального сайта в сети «Интернет»	www.sechenov.ru
Фамилия, имя, отчество, учёная степень, учёное звание руководителя ведущей организации	Глыбочко Петр Витальевич, академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, ректор федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)
Фамилия, имя, отчество, учёная степень, учёное звание руководителя (заместителя руководителя) ведущей организации, утвердившего отзыв ведущей организации	Бутнару Денис Викторович, кандидат медицинских наук, доцент, проректор по научно-исследовательской работе
Фамилия, имя, отчество, учёная степень, учёное звание, должность, наименование	Литвицкий Пётр Францевич, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, заведующий кафедрой патофизиологии

