

## **ОТЗЫВ**

официального оппонента Яковлева Михаила Юрьевича, доктора медицинских наук, профессора, заведующего лабораторией системной эндотоксинемии и шока федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии» на диссертацию Азизовой Зульфии Рашидовны «Исследование функциональной активности и тромбогенных свойств тромбоцитов с использованием мембранотропных тиотерпеноидов», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.3. Патологическая физиология.

### **Актуальность темы диссертационного исследования**

Многие патологические процессы сопровождаются гиперактивацией системы гемостаза с развитием ДВС-синдрома, коагулопатии потребления и тромбо-геморрагического синдрома, которые являются частой причиной смерти больного. Важно отметить, что в свете пандемии новой коронавирусной инфекции, при которой гиперкоагуляция и повышенный риск тромботических осложнений являются доказанными, тема данной диссертационной работы особо актуальна. В настоящее время для профилактики тромбоза используются препараты, ингибирующие способность тромбоцитов к агрегации (антиагреганты), а также антикоагулянты прямого и непрямого действия. Однако, как показывает практика, имеющийся в распоряжении практического врача арсенал лекарственных препаратов далеко не всегда способен предупреждать развитие острых тромботических осложнений и фатальные исходы, что обуславливает необходимость поиска новых средств нормализации функционирования системы гемостаза.

Причиной недостаточной эффективности медикаментозной профилактики тромботических событий З.Р.Азизова совершенно справедливо считает недооцененную роль молекулярных механизмов приобретения клеточными мембранами тромбогенных свойств, достаточно убедительно обосновывает дизайн исследования с использованием самых современных методов анализа и статистической обработки результатов. Удачен и выбор диссертанта производных терпенов в качестве потенциальных и перспективных (в силу их малой токсичности) субстанций для снижения тромбогенных свойств поверхности клеточных мембран. Кроме того, исследование мембранстабилизирующей способности терпенов позволяет расширить представления о молекулярном механизме процесса гемостаза и профилактики тромбофилии при различных патологических состояниях.

Цель и задачи исследования поставлены соответственно требованиям, предъявляемым к работам на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.3. Патологическая физиология.

### **Степень достоверности и новизны результатов исследования**

Обоснованность и достоверность научных положений, выводов и рекомендаций подтверждается элегантно спланированным экспериментом с использованием современных методов исследования (ядерно-магнитный резонанс, молекулярное моделирование, докинг) и статистического анализа, которые позволили определить молекулярный механизм взаимодействия тиотерпеноидов с рецепторами и фосфолипидами мембран тромбоцитов:

- впервые установлено, что для формирования и функционирования ферментных комплексов из плазменных факторов свертывания в условиях гиперкоагуляции имеет значение их гидрофобное взаимодействие с углеводородными радикалами фосфолипидов клеточных мембран;

- впервые обнаружено, что непосредственное связывание терпеноидов с рецептором P2Y<sub>12</sub> тромбоцитов препятствует их агрегации, а взаимодействие терпенового остатка с углеводородными цепями фосфолипидов определяет антикоагуляционные свойства тиотерпеноидов.

Таким образом, данные, представленные в диссертационной работе, дополняют современные представления о патогенезе гиперкоагуляционных состояний и открывают новые возможности патогенетически обоснованной коррекции нарушений системы гемостаза.

### **Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Сформулированные автором положения, выносимые на защиту, четко обоснованы в тексте диссертации. Они наглядно демонстрируют важную роль трансформации клеточных мембран в реализации тромбогенного потенциала тромбоцитов. Завершающие диссертационную работу выводы обоснованы фактическим материалом, полученным в результате выполнения рецензируемой работы. Достоверность результатов и сформулированных на их основе положений, выводов и рекомендаций не вызывает сомнений, поскольку они получены при помощи самых современных методов анализа и математической статистики. Особого уважения заслуживает и сам дизайн диссертационной работы.

### **Научная и практическая значимость результатов исследования, а также конкретные рекомендации по ее использованию**

Полученные в ходе проведенного диссертационного исследования выводы о роли гидрофобных взаимодействий различных индукторов с мембраной тромбоцитов в патофизиологии системы гемостаза имеют важное фундаментальное значение. Новые данные о роли фосфолипидных мембран в активации коагуляционного гемостаза, чувствительности тромбоцитов к различным индукторам в зависимости от функционального состояния мембран дополняют картину патогенеза гиперкоагуляции при ишемической

болезни сердца. Несомненную практическую ценность представляют данные по антиагрегантной и антикоагулянтной активности тиотерпеноидов, что открывает перспективу использования их в качестве лекарственных препаратов нового механизма действия.

### **Отрицательные стороны работы**

Диссертационная работа не вызывает замечаний принципиального характера. Имеется лишь ряд замечаний-рекомендаций и вопросов:

1. При исследовании коагуляционной активности плазмы контрольной и опытной групп следовало бы вынести и результаты международного нормализованного отношения (МНО) в показатели коагулограммы, тем более что это не требовало бы дополнительного эксперимента.

2. В процессе ознакомления с диссертационной работой возникли следующие вопросы к диссертанту:

2.1. Почему ЯМР-исследование проводилось на модели мицелл, а не клеточных мембран?

2.2. Какое из изучаемых Вами соединений наиболее перспективно в качестве возможного лекарственного средства?

### **Степень завершенности исследования в целом и качество оформления диссертации**

Диссертация Зульфийи Рашидовны Азизовой изложена в традиционном стиле на 177 страницах текста. Диссертация включает в себя введение, обзор литературы, материалы и методы, результаты исследования, обсуждение результатов, заключение, выводы, практические рекомендации, перспективы дальнейшей разработки темы, приложение. Список литературы состоит из 260 источников. Работа иллюстрирована 7 таблицами и 40 рисунками. Содержание и структура работы соответствует общепринятым требованиям, предъявляемым к диссертационным работам.

В главе «Введение» автор обосновывает актуальность темы диссертационной работы, формулирует цель и конкретные задачи исследования. Научная новизна, практическая значимость и положения, выносимые на защиту, соответствуют представленным в диссертации материалам.

Обзор литературы состоит из 10 разделов, в которых автор детально характеризует современное состояние изучаемой проблемы, акцентируя внимание на вопросах, связанных с патогенезом системы свертывания крови и особенностями функционирования тромбоцитов при различных патологических состояниях. Начинается литературный обзор с анализа современных и исторических данных о системе гемостаза. Далее автор подробно анализирует актуальные представления о структуре и функции тромбоцитов, уделяя внимание рецепторной активации тромбоцитов и изменениям фосфолипидной поверхности клеточных мембран в аспекте

патогенеза заболеваний, сопровождающихся гиперкоагуляцией. Обзор литературы завершается анализом используемых и разрабатываемых в настоящее время подходов к коррекции функциональной активности тромбоцитов и плазменно-коагуляционного звена гемостаза. Таким образом, диссертант демонстрирует глубокое и разностороннее понимание патогенеза нарушений системы свертывания крови и высокий уровень владения современным состоянием проблемы коррекции тромботических осложнений и тромбопрофилактики.

В главе «Материалы и методы» автор полноценно и понятно излагает дизайн исследования, дает подробное описание применяемых в работе экспериментальных методик с применяемым оборудованием и реагентами. Автор использовал классические методы молекулярной биологии, медицинской физики, биохимии, лабораторной диагностики – ЯМР-спектроскопия мембран с тиотерпеноидами в твердой и жидкой фазах, молекулярное моделирование с мембранами, молекулярный докинг соединений с тромбоцитарным рецептором, показатели индуцированной агрегации тромбоцитов, коагуляционных тестов и процесса тромбодинамики. В данной главе также представлены основные методы статистического анализа, которые позволили автору в дальнейшем показать значимые различия между экспериментальными группами и группой контроля.

В Главе 3 автор описывает результаты собственных исследований, показывая значимость трансформации фосфолипидных мембран для процесса приобретения ими тромбогенных свойств. В полной мере отражены используемые методы статистического анализа. Все используемые автором методы современны и адекватны поставленным задачам.

В главе «Обсуждение результатов» автор суммирует результаты исследования в целом.

В конце исследования автор приводит краткое заключение и формулирует выводы, вытекающие из материалов исследования и отвечающие поставленным задачам.

#### **Полнота опубликования основных результатов исследования и соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации**

Материалы диссертации Азизовой З. Р. представлены и обсуждены на всероссийских и международных конференциях. Диссертантом опубликовано 8 печатных работ по теме диссертации, из них 4 статьи в журналах, включенных в перечень рецензируемых научных изданий или входящих в международные реферативные базы данных и системы цитирования, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России для опубликования основных научных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук, и изданиях, приравненных к ним. Основные положения диссертации могут быть рекомендованы для включения в лекционные курсы кафедр

патологической физиологии, нормальной физиологии, фармакологии и биохимии для студентов и аспирантов медицинских факультетов. Автореферат в полной мере отражает основные результаты работы и соответствует требованиям оформления.

### Заключение

Таким образом, диссертационная работа Азизовой Зульфии Рашидовны «Исследование функциональной активности и тромбогенных свойств тромбоцитов с использованием мембранотропных тиотерпеноидов» является законченной научно-квалификационной работой, выполненной под руководством научного руководителя – д.м.н., доцента Сергея Васильевича Киселева и научного консультанта – д.х.н., профессора Лилии Евгеньевны Никитиной ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России. Диссертация Азизовой Зульфии Рашидовны по научной новизне, актуальности, достоверности полученных результатов, теоретической и практической значимости исследования полностью соответствует требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842, в редакции постановления Правительства Российской Федерации от 11 сентября 2021 г. № 1539, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а автор – Азизова Зульфия Рашидовна – заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.3. Патологическая физиология.

Официальный оппонент: доктор  
медицинских наук, профессор,  
академик РАЕН, заведующий  
лабораторией системной  
эндотоксинемии и шока  
ФГБНУ «НИИОПП»

15.02.22

М.Ю.Яковлев

Подпись Яковлева Михаила Юрьевича заверяю:

Директор ФГБНУ «НИИОПП»,  
доктор медицинских наук, профессор,  
член-корреспондент РАН



С.Г.Морозов

ФГБНУ "Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии",  
125315, Москва, ул Балтийская, д.8 Тел: +7-985-176-4981, e-mail: yakovlev-lps@yandex.ru

## СВЕДЕНИЯ

об официальном оппоненте диссертации Азизовой Зульфии Рашидовны на тему: «Исследование функциональной активности и тромбогенных свойств тромбоцитов с использованием мембранотропных тиотерпеноидов» на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.3. Патологическая физиология, представленной для защиты в диссертационный совет 21.2.014.02 на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России) (350063, Краснодар, ул. Митрофана Седина, д. 4, тел. (861) 2625018)

№	Фамилия Имя Отчество рецензента	Год рождения, гражданство	Место основной работы	Учёная степень	Учёное звание	Шифр специальности
1	2	3	4	5	6	7
1	Яковлев Михаил Юрьевич	07.04.1952 РФ	Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии» Министерство науки и высшего образования Российской Федерации; г. Москва; заведующий лабораторией системной эндотоксинемии и шока	Доктор медицинских наук (14.00.16 – патологическая физиология)	Профессор (14.00.16 – патологическая физиология)	(14.00.16 – патологическая физиология)
<p>а) Перечень научных публикаций в изданиях, индексируемых в международных цитатно-аналитических базах данных Web of Science и Scopus, а также в специализированных профессиональных базах данных Astrophysics, PubMed, Mathematics, Chemical Abstracts, Springer, Agris, GeoRef, MathSciNet, BioOne, Compendex, CiteSeerX.</p> <p>1. Дисбаланс гуморального звена антиэндотоксинового иммунитета как вероятный фактор патогенеза аутоиммунных заболеваний / А. И. Гордиенко, В. А. Белоглазов, А. В. Кубышкин, Н. В. Химич, Яковлев М. Ю. // Физиология человека. - 2019. – Т. 45. - №3. - С. 123-128.</p> <p>2. Полиреактивная трансформация иммуноглобулинов класса G как вектор поиска потенциальных средств повышения активности антиэндотоксинового иммунитета/ А. И. Гордиенко, Н. В. Химич, В. А. Белоглазов, А. В. Кубышкин, М. Ю. Яковлев // Физиология человека. - 2020. - Т.46. - №5. - С.107-114</p> <p>3. Прогностическая значимость показателей системной эндотоксинемии в атерогенезе / Д. П. Покусаева, И. А. Аниховская, Л. А. Коробкова, М. Ю. Яковлев, Г. Г. Энукидзе // Физиология человека. - 2019. - Т. 45. № 5. - С. 99-109.</p> <p>4. Технология коронарного стентирования и роль воспаления в атерогенезе: проблемы и перспективы / В. В. Рябов, Е. И. Кретов, С. В. Попов, И. Ш. Хасанов, М. Ю. Яковлев // Бюллетень</p>						

	сибирской медицины. - 2021. - Т. 20. № 1. - С. 200-212.
б) Перечень научных публикаций в журналах, входящих в Перечень РФ рецензируемых научных изданий	<p>5. Возрастные и гендерные особенности показателей системной эндотоксинемии и их взаимосвязь с общепризнанными лабораторными факторами риска атеросклероза / Д. П. Покусаева, И. А. Аниховская, Л.А. Коробкова, М. Ю. Яковлев // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. - 2019. - Т. 63. № 3. - С. 13-19.</p> <p>6. Коррелятивные взаимосвязи между показателями системной эндотоксинемии и липидного профиля у пациентов без клинических проявлений атеросклероза / Д. П. Покусаева, И. А. Аниховская, Л. А. Коробкова, М. Ю. Яковлев // Патогенез. - 2018. - Т. 16: № 4. - С. 182-185.</p> <p>7. Яковлев, М. Ю. Кишечный эндотоксин: иммунитет – воспаление – старение, как звенья одной цепи / М. Ю. Яковлев // Патогенез. - 2020. - Т. 18. - №1. - С. 82–94. doi: 10.25557/2310-0435.2020.01.82-94.</p>
в) Общее число ссылок на публикации списка	47
г) Участие с приглашёнными докладами на международных конференциях.	
д) Рецензируемые монографии по тематике, отвечающей заявленной научной специальности	1.Яковлев, М. Ю. Системная эндотоксинемия. Гомеостаз и общая патология / М. Ю. Яковлев. – Москва : Наука, 2021. – 184 с. – ISBN 978-5-02-040858-6.
е) Препринты, размещённые в международных исследовательских сетях	

Официальный оппонент: заведующий лабораторией системной эндотоксинемии и шока  
ФГБНУ «НИИОПП», доктор медицинских наук, профессор, академик РАЕН

М.Ю.Яковлев

Подпись Яковлева Михаила Юрьевича заверяю:

Директор ФГБНУ «НИИОПП» доктор медицинских наук, профессор, член-корр.РАМН

С.Г.Морозов

ФГБНУ «НИИОПП», 125315, Москва, ул Балтийская, д.8, Тел: +7 985 176 4981, e-mail: yakovlev-lps@yandex.ru

28.12.2021

