

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА 21.2.014.02,
СОЗДАННОГО НА БАЗЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО
БЮДЖЕТНОГО ОБРАЗОВАТЕЛЬНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ ВЫСШЕГО
ОБРАЗОВАНИЯ "КУБАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ" МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ
ФЕДЕРАЦИИ ПО ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ
КАНДИДАТА НАУК
аттестационное дело № _____

решение диссертационного совета от 15.03.2022 г. №6

О присуждении Азизовой Зульфие Рашидовне, гражданке России, ученой степени кандидата медицинских наук.

Диссертация "Исследование функциональной активности и тромбогенных свойств тромбоцитов с использованием мембранотропных тиотерпеноидов" по специальности 3.3.3. Патологическая физиология, принята к защите 11.01.2022 г., протокол №1, диссертационным советом 21.2.014.02, созданным на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования "Кубанский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации, 350063, г. Краснодар, ул. Седина, 4, действующим на основании приказа Федеральной службы по надзору в сфере образования и науки Министерства образования Российской Федерации от 16.01.2009 г. №34-1, приказом Минобрнауки России от 11.04.2012 г. № 105/нк совет признан соответствующим Положению о совете по защите диссертаций на соискание учёной степени кандидата наук, на соискание учёной степени доктора наук.

Азизова Зульфия Рашидовна, 1987 года рождения. В 2010 году окончила государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования "Казанский государственный медицинский университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию". С 2016 г. по 2021 г. обучалась в аспирантуре (заочная форма обучения) в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования "Казанский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации на кафедре общей

патологии. Работает врачом акушером-гинекологом в обществе с ограниченной ответственностью "ВРТ" г. Казань.

Диссертация выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования "Казанский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации на кафедре общей патологии.

Научный руководитель – доктор медицинских наук, доцент Киселев Сергей Васильевич, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Казанский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра общей и органической химии, профессор кафедры.

Научный консультант – доктор химических наук, профессор Никитина Лилия Евгеньевна, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Казанский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра общей и органической химии, заведующая кафедрой.

Официальные оппоненты:

1. Яковлев Михаил Юрьевич (гражданин России), доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное научное учреждение "Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии", лаборатория системной эндотоксинемии и шока, заведующий лабораторией;

2. Самородов Александр Владимирович (гражданин России), доктор медицинских наук, доцент, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Башкирский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра фармакологии с курсом клинической фармакологии, заведующий кафедрой – дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация – федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский

государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), г. Москва, в своем положительном заключении, подписанном Литвицким Петром Францевичем, членом-корреспондентом РАН, доктором медицинских наук, профессором, заведующим кафедрой патофизиологии Института биодизайна и моделирования сложных систем Научно-технологического парка биомедицины, указала, что "диссертационная работа является завершенной научно-квалификационной работой..., соответствует требованиям п. 9 "Положения о присуждении ученых степеней"..., а ее автор заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.3 Патологическая физиология".

Соискатель имеет 8 опубликованных работ, все по теме диссертации, из них в рецензируемых научных изданиях и приравненных к ним опубликовано 4 работы. Краткая характеристика работ (вид, количество, объем в страницах, творческий вклад в %): статьи в журналах – 4, 57, 75; материалы конференций – 4,4,76. В диссертации отсутствуют недостоверные сведения об опубликованных соискателем ученой степени работах.

Наиболее значимые научные работы по теме диссертации:

1. Development of approaches to the study of the interaction of biologically active thioterpenoids with model membranes / L.E. Nikitina, S.V. Kiselev, Z.R. Azizova [et al.] // *BioNanoScience*. – 2017. – Vol. 7, No. 4. – P. 600–607.

2. Structural details on the interaction of biologically active sulfur-containing monoterpenoids with lipid membranes / L.E. Nikitina, V.A. Startseva, Z.R. Azizova [et al.] // *Journal of Molecular Liquids*. – 2020. – Vol. 301. – P. 112366.

На диссертацию и автореферат поступили отзывы от: Поздеева Оскара Кимовича, доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой микробиологии Казанской государственной медицинской академии – филиала федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования "Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования" Министерства

здравоохранения Российской Федерации и Рубцовой Светланы Альбертовны, доктора химических наук, директора Института химии федерального исследовательского центра "Коми научный центр Уральского отделения Российской академии наук". Отзывы критических замечаний не содержат.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается тем, что специалисты указанных организаций являются известными и признанными учеными данной отрасли медицины, что подтверждается наличием соответствующих научных публикаций, размещенных на сайте: <http://www.ksma.ru>.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований: **разработана** новая идея, обогащающая научную концепцию патофизиологических звеньев системы гемостаза; **предложен** оригинальный патогенетический подход коррекции нарушений в системе свертывания крови с использованием мембранотропных тиотерпеноидов; **доказана** роль гидрофобных взаимодействий коагуляционных факторов свертывания с мембраной тромбоцитов в реализации их тромбогенной активности как одного из ведущих патогенетических факторов гиперкоагуляции при ишемической болезни сердца; **введены** новые представления о молекулярных механизмах патологической активации системы гемостаза и способах их коррекции.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что: **доказаны** положения, расширяющие представления об основах патофизиологии свертывания крови при активации тромбоцитарного и плазменного гемостаза; **применительно к проблематике диссертации результативно использован** комплекс существующих базовых лабораторных и экспериментальных методов исследования; **изложены** доказательства, свидетельствующие о выраженных антикоагуляционных и антиагрегационных эффектах тиотерпеноидов; **раскрыты** особенности патогенетических изменений поверхности клеточной мембраны тромбоцитов при их активации; **изучена** возможность лиганд-рецепторных взаимодействий тиотерпеноидов с пуриновым рецептором

тромбоцитов P2Y₁₂, обуславливающая их антиагрегационные свойства; **проведена модернизация** существующих методов моделирования взаимодействия различных индукторов с мембраной и рецепторным аппаратом тромбоцитов.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что: **разработан и внедрен** новый способ коррекции агрегационной активности тромбоцитов и каталитической активности их мембран при гиперкоагуляции *in vitro*; **определены** перспективы дальнейшего изучения мембранотропных тиотерпеноидов в качестве потенциальных лекарственных препаратов для лечения и профилактики тромбозов; **создана** новая модель возможного эффективного применения тиотерпеноидов в качестве агентов для стабилизации препарата крови – тромбоконцентрата; **представлены** результаты, свидетельствующие о роли структурной трансформации клеточной мембраны как обязательного звена в функциональной активации тромбоцитов и последующей активации свертывания крови при состояниях, сопровождающихся гиперкоагуляцией.

Оценка достоверности результатов исследования выявила: **теория** диссертации построена на достоверных, проверяемых фактах и согласуется с опубликованными современными данными по теме диссертации; **идея** базируется на анализе клинической и лабораторной медицинской практики, а также обобщении передового опыта специалистов в области патологической физиологии, биохимии, кардиологии и клинической фармакологии; **использованы** современные методы исследования, общепризнанные в мировой и отечественной науке; **установлено** качественное и количественное соответствие авторских результатов с представленными в независимых источниках по данной тематике; **использованы** современные методики сбора, обработки первичной информации и анализа полученных данных.

Личный вклад соискателя состоит в непосредственном участии в планировании и проведении всех этапов исследования, включая обработку и интерпретацию полученных лабораторных данных, подготовку основных

публикаций по выполненной работе.

В ходе защиты диссертации были высказаны следующие критические замечания и вопросы:

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. Почему ядерное магнитное резонансное исследование проводилось на модели мицелл, а не клеточных мембран?

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

4. Чем Вы объясните антикоагуляционный эффект изучаемых Вами соединений?

5. В чем принципиальное отличие тиотерпеноидов от существующих в настоящее время препаратов, используемых для профилактики и лечения тромботических осложнений?

6. При оценке антиагрегационной активности новых соединений в условиях *in vitro* в качестве препаратов сравнения были выбраны ацетилсалициловая кислота и клопидогрел, но при приеме внутрь. Чем обусловлено сочетание двух методов введения лекарственных препаратов?

Соискатель Азизова З.Р. убедительно ответила на задаваемые ей в ходе заседания вопросы, согласилась со всеми замечаниями и привела собственную аргументацию по следующим:

1. Действительно, международное нормализованное отношение (МНО) – показатель, который рассчитывается, исходя из приведенных данных протромбинового времени. Он используется в основном для контроля эффективности антикоагулянтной терапии непрямым антикоагулянтом варфарином. Поэтому мы и ограничились в наших исследованиях представлением только показателей протромбинового времени, отражающих в полной мере собственно процесс активации коагуляционного гемостаза.

2. Время протонной поперечной релаксации нативных фосфолипидных мембран в эксперименте ядерного магнитного резонанса слишком мало и приводит к значительному уширению сигналов в спектрах. Кроме того, они представляют собой смесь нескольких фосфолипидов, что затрудняет дифференциацию сигналов в спектре. По этой причине в качестве модели клеточных мембран были использованы мицеллы додецилфосфохолина, додецилсульфата натрия и фосфохолина, которые являются стандартной моделью мембран клеток эукариот для спектральных исследований.

3. Все исследованные в работе тиотерпеноиды в той или иной степени проявили антиагрегантную и антикоагулянтную активность. Наиболее перспективным соединением нам представляется соединение 3 – натриевая соль борнанового сульфида, как с точки зрения лучшей растворимости в воде, так и в плане синтетической доступности и высоких выходов целевого продукта, а также высокой устойчивости бициклического остова молекулы.

4. Антикоагуляционный эффект исследуемых соединений, по-видимому, обусловлен снижением активности ферментных комплексов свертывания крови вследствие ингибирования гидрофобного связывания витамин К-зависимых факторов с фосфолипидной поверхностью. Очевидно, связывание терпеноидов с фосфолипидами мембран повышает их жесткость за счет образования гидрофобных связей между углеводородным радикалом терпеноидов и ацильными цепями липидов, что было показано нами с использованием спектральных методов. Данные изменения мембраны снижают возможность формирования и функционирования ферментных комплексов.

5. Препараты для лечения и профилактики тромбозов в настоящее время относятся к антиагрегантам и антикоагулянтам прямого и непрямого действия. Антикоагулянты оказывают терапевтический эффект путем угнетения синтеза ферментных комплексов или угнетением активности и превращения определенных факторов свертывания. Наши вещества не оказывают избирательного ингибирующего влияния на факторы свертывания крови, но уменьшают доступность обязательного плацдарма, на котором разворачивается

каскад плазменного гемостаза – фосфолипидной мембраны. Уменьшение текучести мембраны, с одной стороны, может приводить к блокированию экспозиции фосфатилиосерина, который необходим для функционирования внутренней теназы и протромбиназы, с другой стороны, уменьшает доступность гидрофобных локусов мембраны для разворачивания коагуляционного каскада.

6. При приеме внутрь аспирин метаболизируется до своего метаболита – салициловой кислоты. Клопидогрел является пролекарством, и основной терапевтический эффект его обусловлен именно активным метаболитом. В связи со сложностью получения активных метаболитов в тестах индуцированной агрегации тромбоцитов мы использовали плазму крови пациентов, принимающих соответствующие антиагреганты для моделирования максимально достоверного эксперимента. Молекулярный докинг мы также проводили с активными метаболитами, так как именно они связываются с рецептором P2Y₁₂.

На заседании 15.03.2022 г. диссертационный совет принял решение за разработку теоретических положений, совокупность которых можно квалифицировать как решение научной задачи, имеющей важное значение для развития патологической физиологии – установление роли структурных изменений клеточных мембран вследствие гидрофобных взаимодействий как важного патогенетического фактора в функциональной активации тромбоцитов и последующем тромбообразовании при протромбогенных состояниях, что предполагает возможность их коррекции с помощью мембранотропных тиотерпеноидов – присудить Азизовой З.Р. ученую степень кандидата медицинских наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 19 человек, из них 7 докторов наук по специальности рассматриваемой диссертации 3.3.3. Патологическая физиология, участвовавших в заседании, из 25 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за – 19, против – нет, недействительных бюллетеней – нет.

Председатель диссертационного совета 21.2.014.02

Учёный секретарь диссертационного совета 21.2.014.02

Быков Илья Михайлович

Лапина Наталья Викторовна

15.03.2022.