

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА 21.2.058.07 НА БАЗЕ
ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО АВТОНОМНОГО
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ Н.И. ПИРОГОВА»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ПО ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ КАНДИДАТА
НАУК

аттестационное дело № _____
решение диссертационного совета от 29.02.2024 № 2

О присуждении Муравлеву Ивану Андреевичу, гражданину Российской Федерации ученой степени кандидата медицинских наук.

Диссертация на тему «Прокоагулянтные реакции активированных тромбоцитов. Эффекты антитромбоцитарных препаратов.» по специальности 1.5.4. - «Биохимия» принята к защите 21.12.2023г., протокол № 5 диссертационным советом 21.2.058.07 на базе Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, (приказ № 1135/нк от 23.09.2015г.), почтовый адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, д.1.

Соискатель Муравлев Иван Андреевич 1996 года рождения, в 2020 году окончил специалитет по направлению «Медицинская биохимия» Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет). В период с 2020 по 2023гг. обучался в очной аспирантуре по направлению 30.06.01 «Фундаментальная медицина» направленности 1.5.4. «Биохимия» в Федеральном государственном бюджетном учреждении "Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова" Министерства здравоохранения Российской Федерации. В настоящее

время Муравлев И.А. является лаборантом-исследователем лаборатории клеточной адгезии научно-исследовательского института экспериментальной кардиологии Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель:

Мазуров Алексей Владимирович – доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник лаборатории клеточной адгезии научно-исследовательского института экспериментальной кардиологии Федерального государственного бюджетного учреждения "Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова" Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Официальные оппоненты:

Шабалина Алла Анатольевна - доктор медицинских наук, руководитель отдела лабораторной диагностики Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный центр неврологии» (ФГБНУ «Научный центр неврологии»).

Зозуля Надежда Ивановна - доктор медицинских наук, заведующий клинико-диагностическим отделением гематологии и нарушений гемостаза Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (НМИЦ Гематологии Минздрава России).

Оппонентами даны положительные отзывы на диссертацию.

В отзыве оппонента Шабалиной А.А. отмечено, что принципиальные замечания по диссертационной работе отсутствуют. В тексте встречаются стилистические погрешности, однако, они не оказывают существенного влияния на восприятие текста в целом и не уменьшают научной и практической значимости проведенного исследования. В порядке обсуждения

и организации дискуссии оппонентом заданы 3 вопроса, на которые диссертант дал развернутые ответы.

В отзыве оппонента Зозули Н.И. принципиальных замечаний по диссертации нет. С клинической точки у оппонента возник ряд вопросов, на которые соискатель дал развернутые ответы.

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России) в своем положительном заключении, утвержденным Конради Александрой Олеговной – доктором медицинских наук, профессором, академиком РАН, заместителем генерального директора по научной работе Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России) и подписанным Сироткиной Ольгой Васильевной – доктором биологических наук, деканом факультета биомедицинских наук, профессором кафедры лабораторной медицины с клиникой лечебного факультета института медицинского образования Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России) (протокол №1 от 09.01.2024) отметила, что в диссертационном исследовании соискателем апробирован модифицированный тест рекальцификации плазмы, который может быть использован для оценки прокоагулянтных свойств тромбоцитов и эффекта антитромбоцитарной терапии на плазменное звено гемостаза. Практическая значимость полученных результатов для клиницистов и лабораторной диагностики функциональной активности тромбоцитов и эффекта антитромботической терапии не вызывает сомнений. Кроме того, результаты данной работы дополняют сведения о роли тромбоцитов в реакциях свертывания крови. В частности, показана взаимосвязь присутствия

фосфатидилсерина на мембране тромбоцитов с их способностью ускорять свертывание. Было продемонстрировано, что антитромбоцитарные препараты с разным механизмом действия способны частично подавлять прокоагулянтные реакции тромбоцитов. Исследования тромбоцитарных микрочастиц показали, что их удельная коагуляционная активность не зависит от способа активации тромбоцитов. Все эти данные дополняют фундаментальные знания о системе свертывания крови и разных ее звеньев - тромбоцитарном и плазменном гемостазе.

Отзыв положительный, содержит одно замечание, связанное с оформлением работы (отсутствие раздела «Практические рекомендации» и «Перспективы дальнейшей разработки темы исследования»), которое не умаляет значимости работы. Кроме того, в порядке научной дискуссии диссертанту задаются два вопроса, касающиеся перспективности использования разработанного модифицированного теста рекальцификации плазмы и проведения оценки клинической информативности (чувствительности, специфичности) используемых в диссертационной работе методов модифицированного теста рекальцификации плазмы, теста генерации тромбина и определения экспонированного фосфатидилсерина с помощью проточной цитофлуориметрии. Диссертантом даны развернутые ответы на вопросы.

В заключении указывается, что по своей актуальности, объему выполненного исследования, научной новизне, теоретической и практической значимости, обоснованности выводов, диссертация полностью соответствует требованиям п.9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. №842, а соискатель заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 1.5.4.Биохимия (медицинские науки).

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается наличием у них публикаций в рецензируемых отечественных и международных журналах по тематике, представленной к защите диссертации.

Соискатель имеет 8 печатных работ, в том числе 3 статьи в международных изданиях, входящих в Q1 квартиль по уровню цитирования и 5 тезисных публикаций. Общий объем публикаций составил 3,7 печатных листов и содержит 85 % авторского вклада.

Наиболее значимые научные работы по теме диссертации:

1. Muravlev I.A., Antonova O.A., Golubeva N.V., Mazurov A.V. Platelets activated by different agonists produce microparticles with the same procoagulant properties. *Thromb Res.* 2021 Sep 30;207:123-125.
2. Muravlev I.A., Dobrovolsky A.B., Antonova O.A., Khaspekova S.G., Mazurov A.V. Effects of platelets activated by different agonists on fibrin formation and thrombin generation. *Platelets.* 2023 Dec;34(1):2139365.
3. Muravlev I.A., Dobrovolsky A.B., Antonova O.A., Khaspekova S.G., Alieva A.K., Pevzner D.V., Mazurov A.V. Effects of Antiplatelet Drugs on Platelet-Dependent Coagulation Reactions. *Biomolecules.* 2023 Jul 14;13(7):1124.

На автореферат поступили отзывы от:

Миндукшева Игоря Викторовича, доктора биологических наук, главного научного сотрудника, заведующего лабораторией «Клеточные механизмы гемостаза крови» Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института эволюционной физиологии и биохимии имени И.М. Сеченова Российской академии наук (ИЭФБ РАН).

Отзыв на автореферат содержит оценку достоверности результатов, методическое оснащение и научной новизны исследования. Отмечается высокий уровень проделанной работы.

Отзыв положительный, критических замечаний не содержит.

Самоходской Ларисы Михайловны – кандидата медицинских наук, доцента, заведующего отделом лабораторной диагностики Медицинского научно-образовательного центра Московского государственного университета имени М. В. Ломоносова (МНОЦ МГУ имени М.В. Ломоносова).

Отзыв на автореферат содержит оценку значимости работы, научной новизны, достоверности полученных результатов. Отмечается грамотное описание методов исследования.

Отзыв положительный, критических замечаний не содержит.

Донюш Елены Кронидовны – кандидата медицинских наук, доцента, заведующего отделением гематологии и химиотерапии № 3 Российской детской клинической больницы (РДКБ) – филиал Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования "Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова" Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России).

Отзыв на автореферат содержит оценку ясности целей и задач. В отзыве отмечено четкое разделение исследование на этапы, логичность сформулированных выводов и высокий уровень работы.

Отзыв положительный, критических замечаний не содержит.

Авдони́на Павла Владимировича – доктора биологических наук, профессора, главного научного сотрудника, заведующего лабораторией физиологии рецепторов и сигнальных систем Института биологического развития Российской академии наук (ИБР РАН).

В отзыве на автореферат отмечено практическое значение выполненной работы: преимущества модифицированного теста рекальцификации плазмы – его простоту и надежность. Также отмечается возможность его использования в клинической практике.

Отзыв положительный, принципиальных замечаний не содержит.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

- разработан оригинальный метод для оценки прокоагулянтных эффектов тромбоцитов на ключевые реакции свертывания (образование тромбина и фибрина);

- выявлена зависимость способности тромбоцитов ускорять образование тромбина и фибрина от уровня экспонирования фосфатидилсерина на их поверхности;
- показано, что прокоагулянтная активность тромбоцитарных микрочастиц при разных способах активации тромбоцитов обусловлена только их количеством, а содержание фосфатидилсерина на их поверхности одинаково;
- установлено, что в условиях *in vitro* тикагрелор (антагонист P2Y₁₂ рецепторов АДФ), руциромаб (антагонист ГП IIb-IIIa), и простагландин E₁ (активатор аденилатциклазы), частично подавляют прокоагуляционные реакции тромбоцитов, однако аспирин (ингибитор циклооксигеназы) такой способности не продемонстрировал.
- показано, что прием двойной антитромбоцитарной терапии (аспирин и тикагрелор) снижает уровень экспонирования фосфатидилсерина тромбоцитами у пациентов с острым коронарным синдромом.

Теоретическая и практическая значимость исследования обоснована тем, что:

- раскрыта особенность прокоагулянтного действия тромбоцитов на реакции свертывания: их способность ускорять ключевые коагуляционные реакции реализуется благодаря появлению на их поверхности фосфатидилсерина;
- изучено действие различных классов антитромбоцитарных препаратов на прокоагулянтные свойства тромбоцитов в условиях *in vitro*: такие препараты как тикагрелор, руциромаб, простагландин E₁, но не аспирин, оказывают ингибирующее действие на ключевые реакции свертывания;
- изложены аргументы, доказывающие, что уровень экспонирования фосфатидилсерина на поверхности тромбоцитов у пациентов, принимающих двойную антитромбоцитарную терапию (аспирин+тикагрелор) достоверно ниже, по сравнению с контрольной группой условно-здоровых доноров;
- раскрыт механизм прокоагулянтного действия тромбоцитарных микрочастиц, которые высвобождаются из активированных тромбоцитов в разных количествах под действием разных индукторов, но несут на своей поверхности одинаковое удельное количество фосфатидилсерина;

- разработан и внедрен оригинальный метод оценки эффектов тромбоцитов на образование фибрина и генерацию тромбина, основанный на тесте рекальцификации плазмы. Метод прост и доступен в использовании, и позволяет оценить влияние тромбоцитов на ключевые коагуляционные реакции, исключая влияние тромбоцитарных микрочастиц и возможной неконтролируемой агрегации.

Результаты диссертационной работы были внедрены в научно-исследовательскую практику лаборатории клеточной адгезии ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е. И. Чазова» и в практику ФГБУН центра теоретических проблем физико-химической фармакологии РАН и представлены методиками по оценке прокоагулянтных свойств тромбоцитов и оценки действия антитромбоцитарных препаратов.

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

Количественную и качественную сопоставимость результатов, полученных автором в ходе исследования, с результатами последних публикаций других авторов, выполненных по схожей тематике; результаты, приведенные соискателем, получены с использованием современных методов исследования, соответствующим поставленным задачам. Выводы основаны на статистически значимых данных, аргументированы, научно обоснованы и являются прямым следствием результатов проведенных автором исследований. Оригинальность работы, согласно системе «Антиплагиат», составляет 98,52%.

Личный вклад соискателя состоит в том, что автором был лично разработан план исследования, был проведен анализ литературы, были проведены исследования в рамках данной работы с использованием методов, применяемых для работы с тромбоцитами, а также анализ полученных данных и формулировка выводов.

По теме диссертации опубликовано 8 печатных работ, в том числе три статьи в международных изданиях, входящих в Q1 квартиль по уровню цитирования и 5 тезисных публикаций.

Диссертационный совет установил, что диссертация представляет собой научно-квалификационную работу, которая полностью соответствует требованиями п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации No842 от 24.09.2013г. (с изменениями в редакции постановлений Правительства Российской Федерации No335 от 21.04.2016г., No748 от 02.08.2016г., No650 от 29.05.2017г., No1024 от 28.08.2017г., No1168 от 01.10.2018г., No426 от 20.03.2021г., № 1539 от 11.09.2021г., № 1690 от 26.09.2022г., № 101 от 26.01.2023г.), в ней отсутствуют недостоверные сведения об опубликованных соискателем ученой степени работах, в которых изложены основные научные результаты, в диссертации отсутствует заимствованный материал без ссылки на автора и(или) источник заимствования.

На заседании 29 февраля 2024 г. диссертационный совет принял решение присудить Муравлеву Ивану Андреевичу ученую степень кандидата медицинских наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 20 человек, из них из них 5 докторов наук по специальности 1.5.4. – Биохимия (медицинские науки), участвовавших в заседании, из 29 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за присуждение ученой степени – 20, против присуждения ученой степени – нет, недействительных бюллетеней – нет.

Председатель диссертационного совета,
доктор биологических наук, профессор


Кузнецов Д.А.

Учёный секретарь диссертационного совета,
доктор медицинских наук, профессор


Кягова А.А.

01.03.2024г.

