

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА Д 002.039.01 НА БАЗЕ
ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО БЮДЖЕТНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ
НАУКИ ИНСТИТУТА БИОХИМИЧЕСКОЙ ФИЗИКИ ИМ. Н.М.
ЭМАНУЭЛЯ РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК ПО ДИССЕРТАЦИИ НА
СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ КАНДИДАТА НАУК

аттестационное дело № _____

решение диссертационного совета от 19.05.2021 г., протокол № 5

О присуждении Серёгиной Елене Александровне, гражданке Российской Федерации, ученой степени кандидата биологических наук.

Диссертация «Биофизические механизмы нарушения свертывания при гемолитических анемиях и остром лимфобластном лейкозе» по специальности 03.01.02 – биофизика принята к защите 24 февраля 2021 года, протокол №3, диссертационным советом Д 002.039.01 на базе Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института биохимической физики им. Н.М. Эмануэля Российской академии наук по адресу 119334, Российская Федерация, г. Москва, ул. Косыгина, д. 4; приказ Министерства образования и науки 105/нк от 11 апреля 2012 года.

Соискатель – Серёгина Елена Александровна, 1985 года рождения, в 2009 году окончила Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова» по специальности «биохимическая физика». С 03 октября 2016 года до 30 сентября 2020 года обучалась в очной аспирантуре Федерального государственного бюджетного учреждения науки Центра теоретических проблем физико-химической фармакологии Российской академии наук по специальности 03.01.02 – биофизика. С 2013 года по настоящее время работает в лаборатории клинического гемостаза Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачёва» Министерства здравоохранения Российской Федерации в должности научного сотрудника и по совместительству – с

2020 г. по настоящее время в лаборатории молекулярных механизмов гемостаза Федерального государственного бюджетного учреждения науки Центре теоретических проблем физико-химической фармакологии Российской академии наук в должности стажера-исследователя.

Диссертация выполнена в лаборатории молекулярных механизмов гемостаза Федерального государственного бюджетного учреждения науки Центра теоретических проблем физико-химической фармакологии Российской академии наук.

Научный руководитель – член-корреспондент РАН, доктор биологических наук, профессор **Атауллаханов Фазил Иноятович**, научный руководитель Федерального государственного бюджетного учреждения науки Центра теоретических проблем физико-химической фармакологии Российской академии наук.

Официальные оппоненты:

Миндукшев Игорь Викторович, доктор биологических наук, главный научный сотрудник лаборатории сравнительной физиологии дыхания Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова Российской академии наук;

Осидак Егор Олегович, кандидат биологических наук, научный сотрудник лаборатории биологически активных наноструктур Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени академика Н.Ф. Гамалеи» Министерства здравоохранения Российской Федерации
дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация – Институт биофизики клетки Российской академии наук – обособленное подразделение Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Федеральный исследовательский центр «Пущинский научный центр биологических исследований Российской академии наук» в своем **положительном заключении**, подписанном

доктором биологических наук, профессором Новоселовой Еленой Григорьевной, главным научным сотрудником лаборатории механизмов рецепции и утвержденном директором Института, доктором биологических наук Моренковым Олегом Сергеевичем, указала, что проведенное в работе исследование и полученные результаты являются актуальными и представляют несомненный интерес для понимания механизмов нарушений системы свертывания при патологиях и для дальнейшей разработки новых лекарственных средств и методов диагностики. Впервые показано, что пациенты с обострением гемолиза имеют большее количество прокоагулянтных микровезикул, в том числе эритроцитарного происхождения. Впервые показано, что интегральные тесты, в особенности способные оценить пространственную динамику роста сгустка, чувствительны к усилению свертывания у взрослых и детей с гемолитическими анемиями, а также оценивают риски развития клинических тромбозов. Разработана тестовая панель, позволяющая не только оценить нарушения в распространении автоволны роста фибрина у пациентов с острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ), но и напрямую выделить реальные группы риска развития тромбозов у таких пациентов. Показано, что среди механизмов развития гиперкоагуляции при ОЛЛ могут лежать нарушения в системе лизиса, а также эндотелиальная дисфункция. В заключение отмечено, что диссертационная работа Серёгиной Е.А. представляет собой законченную научно-квалификационную работу и удовлетворяет требованиям, установленным пунктами 9 – 14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ № 842 от 24 сентября 2013 года, с изменениями Постановления Правительства РФ № 335 от 21 апреля 2016 года, в редакции Постановления Правительства РФ № 748 от 02 августа 2016 года, в редакции с изменениями утвержденными Постановлением Правительства РФ № 1168 от 01 октября 2018 года, а ее автор, Серёгина Е.А., заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.01.02 – биофизика.

Соискатель имеет 27 опубликованных работ, все по теме диссертации, из них 12 статей, опубликованных в рецензируемых российских и международных научных изданиях, рекомендованных ВАК РФ и включенных в базу цитирования Web of Science, 1 патент на изобретение и 14 тезисов докладов на российских и международных конференциях.

Наиболее значимые научные работы по теме диссертации:

1. Seregina E.A. Laboratory tests for coagulation system monitoring in a patient with beta-thalassemia / E.A. Seregina, O.F. Nikulina, N.V. Tsvetaeva, M.N. Rodionova, I.V. Gribkova, E.B. Orel, A.P. Zapariy, A.V. Erasov, A.N. Balandina, N.M. Ananyeva, F.I. Ataulakhanov // International Journal of Hematology. – 2014. – №99(5). – P.588-596.
2. Seregina E.A. Eculizumab effect on the hemostatic state in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria / E.A. Seregina, N.V. Tsvetaeva, O.F. Nikulina, A.P. Zapariy, A.V. Erasov, I.V. Gribkova, E.B. Orel, F.I. Ataulakhanov, A.N. Balandina // Blood Cells Molecules and Diseases. – 2015. – 54(2). – P.144-150.
3. Seregina E.A., Poletaev AV, Bondar EV, Vuimo TA, Ataulakhanov FI, Smetanina NS. The hemostasis system in children with hereditary spherocytosis / E.A. Seregina, A.V. Poletaev, E.V. Bondar, T.A. Vuimo, F.I. Ataulakhanov // Thrombosis Research. – 2019. – 176. – P.11-17.

На автореферат поступило 3 положительных отзыва:

1. отзыв д.б.н. **Гамбаряна Степана Петровича**, главного научного сотрудника Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова Российской академии наук;
2. отзыв к.ф.-м.н. **Симоненко Екатерины Юрьевны**, доцента кафедры биофизики физического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова»;
3. отзыв д.б.н. **Шмарова Максима Михайловича**, заведующего лабораторией молекулярной биотехнологии Федерального

государственного бюджетного учреждения «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени академика Н.Ф. Гамалеи» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Все отзывы без замечаний.

В отзывах отмечено, что тема диссертации является актуальной, в работе получены новые результаты о механизмах изменений в свертывании крови при патологиях, ведущих к переходу в прокоагулянтное состояние и обнаружены и охарактеризованы прокоагулянтные микровезикулы, которые вносят большой вклад в развитие тромботических состояний при гемолизе. Полученные результаты имеют как фундаментальное, так и прикладное значение.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обоснован их специализацией по проблеме настоящей диссертационной работы и достижениями в области биофизики и физической биохимии крови, а также наличием публикаций в соответствующей сфере исследования, что позволяет им оценить научную и практическую значимость диссертации. Оппонент д.б.н. Миндукшев И.В. является ведущим специалистом в области исследования эритроцитов и образования микрочастиц эритроцитов, а также в области исследования свертывания крови при онкологических заболеваниях. Оппонент к.б.н. Осидак Е.О. является ведущим специалистом в области наноструктур, влияющих на физиологию системы крови. Ведущая организация – Институт биофизики клетки Российской академии наук – обособленное подразделение Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Федеральный исследовательский центр «Пущинский научный центр биологических исследований Российской академии наук» является одним из ведущих научно-исследовательских центров в области изучения физиологии и реологии крови.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

разработана экспериментальная методика оценки вклада микровезикул, позволяющая выявить качественно новые закономерности в развитии гиперкоагуляции;

предложены научная гипотеза о роли микровезикул в гемостазе пациентов с гемолизом, а также нестандартный подход к выделению и изучению количественного и качественного влияния микровезикул из крови пациентов и здоровых добровольцев на процесс свертывания крови;

доказана перспективность количественной оценки прокоагулянтных микровезикул в качестве маркера протромботических тенденций у пациентов.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что доказаны положения, вносящие вклад в расширение представлений о развитии гиперкоагуляции: полученные в работе новые данные о процессах, связанных с наличием прокоагулянтных микровезикул в плазме крови, ведущих к формированию прокоагулянтно-активной среды, которые в перспективе позволят определить новые точки фармакологического воздействия, направленного на снижение свертываемости крови;

применительно к проблематике диссертации результативно (эффективно, то есть с получением обладающих новизной результатов) использован как комплекс базовых методов оценки состояния системы гемостаза, таких как концентрации факторов свертывания и естественных антикоагулянтов, стандартные клоттинговые тесты, так и новые экспериментальные интегральные методики: тромбодинамика, тромбоэластография, тест генерации тромбина;

изложены экспериментальные данные, согласно которым традиционные клоттинговые тесты не отражают адекватно гиперкоагуляцию у пациентов с гемолизом и острым лимфобластным лейкозом;

раскрыты связи между усилением свертывания, ростом риска тромбозов и количеством прокоагулянтных микровезикул, исследованных с

использованием проточной цитометрии, у пациентов с гемолитическими анемиями;

проведена модернизация существующих алгоритмов оценки риска тромбозов у пациентов с острым лимфобластным лейкозом: в результате исследований показано, что увеличение автоволнового распространения фибрин-полимера при одновременном снижении концентрации антитромбина III и повышении концентрации D-димера приводит к риску развития тромбозов.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что:

разработана панель тестов, позволяющих выделить группы пациентов с высоким риском тромботических осложнений;

определены перспективы практического использования в клинике результатов интегральной оценки свертываемости крови пациентов онкологического и гематологического профиля;

представлены новые интегральные характеристики системы свертывания у пациентов с острым лимфобластным лейкозом на терапии.

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

Для экспериментальных работ результаты получены на сертифицированном оборудовании с применением современных биофизических и биохимических методов исследования, стандартных методик обработки результатов.

Теория развития гиперкоагуляции и высокий риск тромбозов при гемолитических анемиях и остром лимфобластном лейкозе согласуется с опубликованными ранее данными по смежным областям;

идея базируется на анализе и обобщении данных по механизму развития гиперкоагуляции, связанному с наличием большого количества отрицательно заряженных микровезикул в кровотоке;

установлено качественное соответствие авторских результатов с результатами, представленными в независимых источниках по

рассматриваемой тематике, показана воспроизводимость полученных результатов, проведены необходимые контрольные эксперименты;

использованы современные методики сбора и обработки данных, такие как OriginPro для статистической обработки и построения графиков.

Научные положения, результаты и выводы, полученные в диссертации, достоверны и полностью подтверждаются экспериментальными данными, а так же получили признание в виде научных публикаций.

Личный вклад соискателя состоит в непосредственном участии на всех этапах работы, начиная с анализа литературных источников, планирования и проведения научных экспериментов, а также в разработке методики выделения микровезикул и их качественной и количественной оценке, в разработке алгоритма оценки риска тромбозов при остром лимфобластном лейкозе, в обработке и интерпретации экспериментальных данных, полученных лично автором или при участии автора, в написании статей и тезисов конференции по материалам диссертации.

Диссертация Серёгиной Елены Александровны «Биофизические механизмы нарушения свертывания при гемолитических анемиях и остром лимфобластном лейкозе» представляет собой завершённую научно-квалификационную работу, удовлетворяющую установленным пунктами 9 – 14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ № 842 от 24 сентября 2013 года, с изменениями Постановления Правительства РФ № 335 от 21 апреля 2016 года, в редакции Постановления Правительства РФ № 748 от 02 августа 2016 года, в редакции с изменениями утвержденными Постановлением Правительства РФ № 1168 от 01 октября 2018 года, в которой содержится решение актуальных задач, имеющих важное значение для развития биофизики и ряда смежных областей, по изучению механизмов развития прокоагулянтной активности крови при гемолизе и онкологии и по разработке методик, оценивающих риски реальных тромбозов.

На заседании 19.05.2021 диссертационный совет принял решение присудить Серёгиной Елене Александровне ученую степень кандидата биологических наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 19 человек, из них 6 докторов наук по специальности 03.01.02 – биофизика, участвовавших в заседании, из 25 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за 19, против 0, недействительных бюллетеней 0.

Председатель

диссертационного совета, д.х.н.



Трофимов А.В.

Учёный секретарь

диссертационного совета, к.х.н.

Мазалецкая Л.И.

19 мая 2021 г.