

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 05.02.2020 г., протокол № 2

О присуждении Обыденному Сергею Ивановичу, гражданину Российской Федерации, ученой степени кандидата биологических наук.

Диссертация «Динамика и механизмы образования прокоагулянтной субпопуляции тромбоцитов» по специальности 03.01.02 – биофизика принята к защите 06 ноября 2019 года, протокол №10, 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 – Обыденный Сергей Иванович, 1990 года рождения, в 2013 году окончил Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова» по специальности «медицинская физика». С 07 марта 2013 года до 03 марта 2017 года обучался 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 Федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачёва» Министерства здравоохранения Российской Федерации в лаборатории клеточного гемостаза и тромбоза в должности научного сотрудника и по

совместительству с 2017 г. по настоящее время в Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Центре теоретических проблем физико-химической фармакологии Российской академии наук в лаборатории внутриклеточной сигнализации и системной биологии в должности младшего научного сотрудника.

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 физико-математических наук, профессор **Пантелеев Михаил Александрович**, директор Федерального государственного бюджетного учреждения науки Центра теоретических проблем физико-химической фармакологии Российской академии наук.

Официальные оппоненты:

Зинченко Валерий Петрович, доктор биологических наук, профессор, заведующий лабораторией внутриклеточной сигнализации Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт биофизики клетки РАН;

Горудко Ирина Владимировна, кандидат биологических наук, доцент, ведущий научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории биофизики и биотехнологии физического факультета Белорусского государственного университета

дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация – Федеральное государственное бюджетное учреждение «Федеральный научно-клинический центр физико-химической медицины Федерального медико-биологического агентства» в своем положительном заключении, подписанном доктором биологических наук, доцентом, заведующим лабораторией генной инженерии центра Лазаревым Василием Николаевичем и утвержденном генеральным директором Центра,

академиком РАН, доктором биологических наук, профессором Говоруном Вадимом Марковичем, указала, что диссертация, несомненно, является актуальной и позволит совершенствовать клиническую практику по профилактике и лечению патологий гемостаза. В отзыве подчеркнута, что полученные автором результаты характеризуются достоверностью, научной новизной и практической значимостью. В заключение отмечено, что диссертационная работа Обыденного С.И. представляет собой законченную научно-квалификационную работу, в которой содержатся важные результаты для образования прокоагулянтной субпопуляции тромбоцитов в частности и понимании механизма тромбогенеза в целом. Диссертационная работа 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, а ее автор, Обыденный С.И., заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.01.02 – биофизика.

Соискатель имеет 39 опубликованных работ, из них 29 по теме диссертации, в том числе 10 статей, опубликованных в рецензируемых российских и международных научных изданиях, рекомендованных ВАК РФ и включенных в базу цитирования Web of Science, и 19 тезисов докладов на российских и международных конференциях.

Наиболее значимые научные работы по теме диссертации:

1. Abaeva, A. A. Procoagulant platelets form an α -granule protein-covered “cap” on their surface that promotes their attachment to aggregates / A. A. Abaeva, M. Canault, Y. N. Kotova, S. I. Obydenyyu, A. O. Yakimenko, N. A. Podoplelova, V. N. Kolyadko, H. Chambost, A. V. Mazurov, F. I. Ataulakhanov // Journal of Biological Chemistry. – 2013. – Т. 288, № 41. – С. 29621-29632.
2. Podoplelova, N. A. Coagulation factors bound to procoagulant platelets concentrate in cap structures to promote clotting / N. A. Podoplelova, A. N.

Sveshnikova, Y. N. Kotova, A. Eckly, N. Receveur, D. Y. Nechipurenko, S. I. Obydennyi, I. I. Kireev, C. Gachet, F. I. Ataulakhanov, P. H. Mangin, M. Pantelev // Blood. – 2016. – Т. 128, № 13. – С. 1745-1755.

3. Obydennyu, S. I. Dynamics of calcium spiking, mitochondrial collapse and phosphatidylserine exposure in platelet subpopulations during activation / S. I. Obydennyu, A. N. Sveshnikova, F. I. Ataulakhanov, M. A. Pantelev // Journal of Thrombosis and Haemostasis. – 2016. – Т. 14, № 9. – С. 1867-1881.

На автореферат поступило 5 положительных отзывов:

1. отзыв д.б.н. **Теселкина Юрия Олеговича**, главного научного сотрудника отдела медицинской биофизики НИИ трансляционной медицины ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России; 2. отзыв к.б.н. **Яббарова Никиты Григорьевича**, заведующего лабораторией доклинических исследований отдела биомедицинской химии открытого акционерного общества «Всероссийский научный центр молекулярной диагностики и лечения»; 3. отзыв к.ф.-м.н. **Гудимчука Никиты Борисовича**, старшего научного сотрудника кафедры биофизики физического факультета ФГБОУ ВО МГУ имени М.В. Ломоносова; 4. отзыв д.б.н. **Архипенко Юрия Владимировича**, профессора, главного научного сотрудника факультета фундаментальной медицины ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова»; 5. отзыв д.м.н. **Проскурниной Елены Васильевны**, доцента, главного научного сотрудника лаборатории молекулярной биологии ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова». Все отзывы без замечаний.

В отзывах отмечено, что тема диссертации является актуальной, в работе получены новые результаты о последовательности протекания внутриклеточных процессов в активированных тромбоцитах, ведущих к переходу в прокоагулянтное состояние и впервые обнаружена и охарактеризована богатая альфа-гранулярными белками структура прокоагулянтных тромбоцитов, названная «шапкой». Полученные

результаты имеют как фундаментальное, так и прикладное значение. В работе были использованы современные высокоточные методы: конфокальная и электронная микроскопии. Отмечено, что результаты работы автора опубликованы в ряде международных высокорейтинговых журналов.

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., профессор Зинченко В.П. является ведущим специалистом в области внутриклеточной сигнализации и рецепторов. Оппонент к.б.н., доцент Горудко И.В. является ведущим специалистом в области физиологии системы крови. Ведущая организация – Федеральное государственное бюджетное учреждение «Федеральный научно-клинический центр физико-химической медицины Федерального медико-биологического агентства» является ведущим центром в области молекулярной биомедицины.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

разработана экспериментальная методика позволяющая проводить одновременное измерение концентрации внутриклеточного кальция, потенциала митохондриальной мембраны, митохондриального кальция и выхода фосфатидилсерина в активированных тромбоцитах;

предложена обоснованная гипотеза о последовательности внутриклеточных процессов, ведущих тромбоцит в прокоагулянтную субпопуляцию;

доказано наличие ранее неизвестной неоднородной структуры прокоагулянтной субпопуляции тромбоцитов, богатой альфа-гранулярными белками;

введены новые понятия и термин для неизвестной неоднородной структуры прокоагулянтной субпопуляции тромбоцитов, богатой альфа-гранулярными белками, названной «шапкой».

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что получены новые данные о последовательности протекающих внутриклеточных процессов, ведущих к формированию прокоагулянтной субпопуляции тромбоцитов; амплитуда и частота колебаний концентрации цитоплазматического кальция являются определяющими для наполнения митохондриального матрикса ионами кальция, что, в свою очередь, приводит к перегрузке митохондрий кальцием и открытию митохондриальных пор;

применительно к проблематике диссертации результативно (эффективно, то есть с получением обладающих новизной результатов) использован комплекс биохимических методов, конфокальной микроскопии и внутриклеточных флуоресцентных зондов, дифференциально-интерференционной микроскопии, электронной просвечивающей микроскопии;

изложены экспериментальные данные, подтверждающие участие прокоагулянтной субпопуляции тромбоцитов в агрегации непосредственно через «шапку»;

раскрыты связи между вероятностью перехода тромбоцитов в прокоагулянтное состояние и количеством митохондрий: тромбоциты с меньшим числом митохондрий чаще переходят в прокоагулянтную субпопуляцию;

изучены морфологические особенности прокоагулянтной субпопуляции тромбоцитов.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что разработана новая методика, позволяющая одновременно наблюдать процессы кальциевой сигнализации, потенциал митохондриальной мембраны и выход фосфатидилсерина в индивидуальных тромбоцитах в динамике;

определены последовательности протекания внутриклеточных процессов сигнализации при формировании субпопуляций, которые могут быть использованы для разработки новых способов фармакологической регуляции

перехода тромбоцитов в прокоагулянтное или проагрегационное состояние для терапии при различных заболеваниях;

представлены закономерности связи между уровнем внутриклеточного кальция в покоящихся тромбоцитах и распределением тромбоцитов по субпопуляциям в ответ на активацию.

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

Для экспериментальных работ результаты получены на сертифицированном оборудовании с применением современных биофизических, биохимических и молекулярно-биологических методов исследования, стандартных методик обработки результатов. Показана воспроизводимость результатов, проведены необходимые контрольные эксперименты. Научные положения, результаты и выводы, полученные в диссертации, достоверны и полностью подтверждаются экспериментальными данными, а также получили признание в научной литературе и на конференциях.

теория основывается на известных литературных данных о жизненном цикле тромбоцитов и их функциях;

идея базируется на обобщении передового опыта о видах программируемой клеточной гибели;

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

использованы современные методики сбора и анализа данных, такие как ImageJ для оценки и обработки изображений, полученных при помощи микроскопии; OriginPro для статистической обработки и построения графиков.

Личный вклад соискателя состоит в непосредственном участии на всех этапах работы, в том числе в анализе данных литературы, планировании и проведении научных экспериментов, разработке методики исследования формирования прокоагулянтной субпопуляции тромбоцитов, обработке и

интерпретации экспериментальных данных, полученных лично автором или при участии автора, апробации результатов исследования на конференциях и семинарах, а также подготовке публикаций по выполненной работе.

Диссертация Обыденного Сергея Ивановича «Динамика и механизмы образования прокоагулянтной субпопуляции тромбоцитов» представляет собой завершённую научно-квалификационную работу, удовлетворяющую всем требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям, изложенным в пунктах 9 – 14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842, в редакции с изменениями, утвержденными Постановлением Правительства РФ от 21.04.2016 г. № 335 «О внесении изменений в положение о присуждении ученых степеней», в которой содержится решение актуальной задачи по изучению прокоагулянтной субпопуляции тромбоцитов, имеющей важное значение для развития биофизики и ряда смежных областей.

На заседании 05.02.2020 г. диссертационный совет принял решение присудить Обыденному Сергею Ивановичу ученую степень кандидата биологических наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 20 человек, из них 6 докторов наук по специальности 03.01.02 – биофизика, участвовавших в заседании, из 25 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за – 20, против – 0, недействительных бюллетеней – 0.

Председатель
диссертационного совета, д.х.н.




Трофимов А.В.

Учёный секретарь
диссертационного совета, к.х.н.


Мазалецкая Л.И.

05 февраля 2020 г.