

Заключение диссертационного совета МГУ.011.9.

по диссертации на соискание ученой степени кандидата наук

Решение диссертационного совета от «27» ноября 2025г. №11

О присуждении Свидельской Галине Сергеевне, гражданке Российской Федерации, ученой степени кандидата физико-математических наук.

Диссертация «Исследование функциональной активности тромбоцитов с помощью малоуглового светорассеяния» по специальности 1.3.21. Медицинская физика (физико-математические науки) принята к защите диссертационным советом МГУ.011.9., 18.09.2025, протокол № 9.

Соискатель Свидельская Галина Сергеевна, 1996 года рождения, с 01.10.2000 по 30.09.2024 успешно освоила программу подготовки в аспирантуре Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова» по направлению Биологические науки.

Свидельская Галина Сергеевна работает младшим научным сотрудником в "Национальном медицинском исследовательском центре детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева" Министерства Здравоохранения Российской Федерации, лаборатории клеточного гемостаза и тромбоза.

Диссертация выполнена на кафедре медицинской физики физического факультета Московского государственного университета имени М.В.Ломоносова а также в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России.

Научный руководитель – Пантелеев Михаил Александрович, доктор физико-математических наук, профессор, член-корреспондент РАН, Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии Российской академии наук, директор.

Официальные оппоненты:

- Яковенко Леонид Владимирович – доктор физико-математических наук, доцент, «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», физический факультет, кафедра биофизики, профессор;
 - Розенфельд Марк Александрович – доктор биологических наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт биохимической физики им. Н.М. Эмануэля Российской академии наук, лаборатория термодинамики биосистем, заведующий лабораторией;
 - Сулимов Владимир Борисович – доктор физико-математических наук, доцент, Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова, Научно-исследовательский вычислительный центр, лаборатория вычислительных систем и прикладных технологий программирования, заведующий лабораторией,
- дали положительные отзывы на диссертацию.

Выбор официальных оппонентов обосновывался их компетентностью в области медицинской физики, биофизики, биохимической физики, а также исследований тромбоцитарного гемостаза, тромбоза и функциональной активности тромбоцитов. Оппоненты имеют большое число публикаций в соответствующей сфере исследования, опубликованных в высокорейтинговых журналах. Оппоненты не имеют совместных проектов и публикаций с соискателем.

Соискатель имеет 6 опубликованных работ, в том числе по теме диссертации 6 работ, из них 6 статей, опубликованных в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных для защиты в диссертационном совете МГУ по специальности 1.3.21. Медицинская физика.

1. Svidelskaya G.S., Sorkina V.P., Ignatova A.A., Ponomarenko E.A., Poletaev A.V., Seregina E.A., Manuvera V.A., Zharkov P.A., Mindukshev I.V., Gambaryan S., Panteleev M.A. Assay variables and early clinical evaluation of low-angle light scattering for platelet function analysis // *International Journal of Hematology*, 2024. – vol. 120. – pp. 717-724. EDN: ERXOXX; Импакт-фактор 0,59 (SJR)/ Объем: 0,90 печ. л./ Вклад соискателя: 0,72 печ.л.

2. Писарюк А. С., Филькова А. А., Тухсанбоев Ё. С., Свидельская Г. С., Игнатова А. А., Пономаренко Е. А., Мартъянов А. А., Тараканова А. А., Мерай И. А., Пантелеев М. А., Свешникова А. Н., Кобалава Ж. Д. Нарушения в системе гемостаза у пациентов с инфарктом миокарда без обструкции коронарных артерий // *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*, 2024. – Т. 20, №4. – С. 386-400. EDN: VLJLAP; Импакт-фактор 1,18 (РИНЦ)/ Объем: 0,38 печ.л./ Вклад соискателя 0,076 печ.л.

3. Martyanov A.A., Tesakov I.P., Khachatryan L.A., An O.I., Boldova A.E., Ignatova A.A., Koltsova E.M., Korobkin J.D., Podoplelova N.A., Svidelskaya G.S., Yushkova E., Novichkova G.A., Eble J.A., Pantelev M.A., Kalinin D.V., Sveshnikova A.N. Platelet functional abnormalities in pediatric patients with kaposiform hemangioendothelioma/Kasabach-Merritt phenomenon //Blood Advances, 2023. – vol. 7, №17. – pp. 4936-4949. EDN: UZDPXY; Импакт-фактор 2,9 (SJR)/Объем: 1,57 печ.л./ Вклад соискателя 0,314 печ.л.

4. Кольцова Е.М., Свидельская Г.С., Шифрин Ю.А., Атауллаханов Ф.И. Молекулярные механизмы нарушения гемостаза в онкологии // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии, 2021. – Т. 20, № 4. – С. 191-198. EDN: QNWFYS; Импакт-фактор 0,33 (РИНЦ)/ Объем: 0,90 печ.л./ Вклад соискателя 0,27 печ.л.

5. Martyanov A.A., Maiorov A.S, Filkova A.A, Ryabykh A.A, Svidelskaya G.S., Artemenko E.O., Gambaryan S.P., Pantelev M.A., Sveshnikova A.N. Effects of bacterial lipopolysaccharides on platelet function: inhibition of weak platelet activation // Scientific Reports, 2020. – vol. 10, № 1. – pp. 12296. EDN: PGFZIK; Импакт-фактор 0,874 (SJR)/ Объем: 1,13 печ.л./ Вклад соискателя 0,339 печ.л.

6. Мартьянов А.А., Игнатова А.А., Свидельская Г.С., Пономаренко Е.А., Гамбарян С.П., Свешникова А.Н., Пантелеев М.А. Программируемая клеточная смерть и функциональная активность тромбоцитов при онкогематологических заболеваниях // Биохимия, 2020. – Т. 85, № 10. С. 1489 – 1499. EDN: WWCPAX; Импакт-фактор 0,86 (РИНЦ)/ Объем: 1,22 печ.л./ Вклад соискателя 0,37 печ.л.

Переводная версия статьи:

Martyanov A. A., Ignatova A. A., Svidelskaya G. S., Ponomarenko E. A., Gambaryan S. P., Sveshnikova A. N., Pantelev M. A. Programmed Cell Death and Functional Activity of Platelets in Case of Oncohematologic Diseases //Biochemistry (Moscow), 2020.– vol. 85, № 10.– pp. 1267–1276. EDN: XZSEJW; Импакт-фактор 0,659 (SJR)/ Объем: 1,10 печ.л./ Вклад соискателя 0,33 печ.л.

На диссертацию и автореферат поступило 4 дополнительных отзыва, все положительные.

Диссертационный совет отмечает, что представленная диссертация на соискание ученой степени кандидата физико-математических наук по специальности 1.3.21 «Медицинская физика» является научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований решена важная научная задача –

развитие и обоснование применения метода малоуглового светорассеяния для исследования функциональной активности тромбоцитов в норме и при различных патологических состояниях.

В диссертационной работе изучены преаналитические и аналитические факторы, влияющие на параметры агрегации и изменения формы тромбоцитов, исследованы особенности функциональной активности тромбоцитов у здоровых добровольцев и пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, системы крови и онкогематологическими заболеваниями методами лазерного малоуглового светорассеяния. Получены данные о том, что нарушение соотношения кровь/цитрат натрия при недоборе пробирки приводит к подавлению реакции изменения формы тромбоцитов; начальная скорость аденозиндифосфат(АДФ)-индуцированной агрегации возрастает при увеличении относительного содержания плазмы в интервале от 2 до 6%, что указывает на влияние белков плазмы на кинетику агрегации; амплитуда агрегации у пациентов с острым коронарным синдромом снижается в три раза при проведении двойной антиагрегантной терапии; в педиатрической когорте с капюшиформной гемангиоэндотелиомой/синдромом Казабаха–Мерритт выявлены нарушения функциональной активности тромбоцитов.

Установлены корреляционные связи между параметрами, определяемыми методом малоуглового светорассеяния, и маркерами активации тромбоцитов, определяемыми методами проточной цитометрии, а также параметрами, измеряемыми световой трансмиссионной агрегометрией. Показано, что метод малоуглового светорассеяния обеспечивает дополнительную диагностическую информацию и является чувствительным к дефектам функциональной активности тромбоцитов при различных заболеваниях, включая тромбастению Гланцмана и афибриногению.

Теоретическая значимость работы заключается в выявлении ключевых закономерностей изменения параметров агрегации и активации тромбоцитов, определяемых методом малоуглового светорассеяния, в норме и при патологических состояниях. Практическая значимость работы определяется возможностью применения данного метода для выявления дефектов тромбоцитарной функции, а также для контроля эффективности двойной антиагрегантной терапии и диагностики нарушений тромбоцитарного гемостаза в клинической практике.

Результаты работы включают:

1. Определены преаналитические и аналитические переменные, влияющие на параметры агрегации и изменения формы тромбоцитов, изученные методом малоуглового

светорассеяния. Нарушение соотношения кровь/цитрат натрия при недоборе пробирки приводит к подавлению реакции изменения формы тромбоцитов. Начальная скорость АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов является параметром, зависимым от относительного содержания плазмы в образце: она возрастает в интервале от 2 до 6% относительного содержания плазмы.

2. Оценена функциональная активность тромбоцитов у когорт здоровых добровольцев и пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, системы крови, а также новообразованиями методом лазерного малоуглового светорассеяния. Обнаружено, что параметры агрегации и изменения формы тромбоцитов в группах пациентов с дефицитами пула хранения не отличаются от измеренных в контрольной группе. Установлено, что амплитуда АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов снижается в три раза при воздействии двойной антиагрегантной терапии у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС). Не выявлено отличий в начальной скорости агрегации у педиатрических пациентов с капошиформной гемангиоэндотелиомой/ синдромом Казабаха–Мерритт по сравнению с когортой здоровых добровольцев.

3. Выявлена связь параметров функциональной активности тромбоцитов, определяемых методом лазерного малоуглового светорассеяния, с активационными маркерами тромбоцитов, определяемыми методами проточной цитометрии, а также с параметрами, определяемыми световой трансмиссионной агрегометрией. Начальная скорость агрегации тромбоцитов коррелирует с уровнем активированной формы гликопротеина Пб/Ша у здоровых взрослых при активации тромбоцитов сильными агонистами (сильная связь $r=0,83$, $p<0,0001$). В группе здоровых детей амплитуда агрегации, измеренная методом оптической агрегометрии, коррелирует с амплитудой агрегации, измеренной методом малоуглового светорассеяния (умеренная связь $r=0,58$, $p=0,01$).

4. Показано, что метод малоуглового светорассеяния применим для исследования функциональной активности тромбоцитов у пациентов с гематологическими, онкогематологическими и сердечно-сосудистыми заболеваниями. Он позволяет выявить дефекты в агрегации тромбоцитов у пациентов с тромбастенией Гланцмана и афибриногенемией, а также действенен в мониторинге эффективности двойной антиагрегантной терапии у пациентов с ОКС.

Диссертация представляет собой самостоятельное законченное исследование, обладающее внутренним единством. Положения, выносимые на защиту, содержат новые научные результаты и свидетельствуют о личном вкладе автора в науку:

1. Для суспензии тромбоцитов в процессе агрегации увеличение интенсивности светопропускания лазерного излучения существенно ниже, чем уменьшение интенсивности светорассеяния на малых углах (10°).
2. Начальная скорость АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов возрастает с увеличением относительного содержания плазмы крови в интервале от 2 до 6%, а в интервале от 6 до 12% выходит на плато, что свидетельствует о влиянии белков плазмы на кинетику агрегации тромбоцитов человека.
3. Амплитуда АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов снижается в три раза при воздействии двойной антиагрегантной терапией по сравнению с контрольным образцом.
4. Начальная скорость агрегации тромбоцитов коррелирует с уровнем активированной формы гликопротеина Пб/Ша у здоровых взрослых при активации тромбоцитов сильными агонистами ($r=0,83$, $p<0,0001$), однако корреляция между данными параметрами отсутствует в когорте пациентов с острым коронарным синдромом ($r=-0,35$, $p=0,18$), что свидетельствует о том, что метод малоуглового светорассеяния обеспечивает дополнительной информацией независимой от получаемой методом проточной цитометрии.

На заседании 27 ноября 2025 года диссертационный совет принял решение присудить Свидельской Галине Сергеевне ученую степень кандидата физико-математических наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 18 человек, из них 8 докторов наук по специальности 1.3.21. «Медицинская физика», участвовавших в заседании, из 23 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за 18, против 0, недействительных бюллетеней 0.

Заместитель председателя

диссертационного совета МГУ.011.9,

д.ф.-м.н., акад. РАН

Шкуринов А. П.

Ученый секретарь

диссертационного совета МГУ.011.9,

к.ф.-м.н.

Осминкина Л. А.

27 ноября 2025 г.