

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА 21.3.054.05

на базе Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации по диссертационной работе Моисеевой Екатерины Михайловны на тему «Персонализация антиагрегантной терапии методами спектроскопии комбинационного рассеяния света и ядерного магнитного резонанса», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям: 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки), 3.3.8. Клиническая лабораторная диагностика (медицинские науки)

аттестационное дело № _____

решение диссертационного совета от 20 ноября 2024 г., № 11

О присуждении Моисеевой Екатерине Михайловне, гражданке Российской Федерации, ученой степени кандидата медицинских наук.

Диссертация на тему: **«Персонализация антиагрегантной терапии методами спектроскопии комбинационного рассеяния света и ядерного магнитного резонанса»** по специальностям 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки), 3.3.8. Клиническая лабораторная диагностика (медицинские науки) принята к защите 18 сентября 2024 г., протокол № 11-Б диссертационным советом 21.3.054.05 на базе Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 125993, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр.1. Приказ Министерства науки и высшего образования Российской Федерации о создании совета № 485/нк от 22 марта 2023 г.

Соискатель Моисеева Екатерина Михайловна, 1992 года рождения, в 2016 году окончила федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Балтийский федеральный университет имени Иммануила Канта» (ФГАОУ ВО «БФУ им. И. Канта») по

специальности «Лечебное дело» с присвоением квалификации врач-лечебник. По окончании медицинского ВУЗа (с 2016 г. по 2018 г.) обучалась в клинической ординатуре по специальности «Клиническая фармакология» в ФГАОУ ВО «БФУ им. И. Канта», г. Калининград.

В период подготовки диссертации соискатель Моисеева Екатерина Михайловна с 2018 по 2021 гг. обучалась в очной аспирантуре на бюджетной основе по направлению подготовки 31.06.01 Клиническая медицина, направленность программы «Фармакология. Клиническая фармакология» ФГАОУ ВО «БФУ им. И. Канта». Справка о периоде обучения № 3531 выдана 28.07.2023 г. ФГАОУ ВО «БФУ им. И. Канта».

С 2022 г. по настоящее время работает врачом – клиническим фармакологом Центра клинических исследований ФГАОУ ВО «БФУ им. И. Канта».

Научные руководители:

Рафальский Владимир Витальевич - доктор медицинских наук (3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки)), профессор, профессор кафедры терапии образовательно-научного кластера «Институт медицины и наук о жизни (МЕДБИО)» федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Балтийский федеральный университет имени Иммануила Канта»;

Ройтман Александр Польевич - доктор медицинских наук (3.3.8. Клиническая лабораторная диагностика (медицинские науки)), профессор, профессор кафедры клинической лабораторной диагностики с курсом лабораторной иммунологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Официальные оппоненты:

- **Кантемирова Бэла Исмаиловна**, доктор медицинских наук (3.3.6. фармакология, клиническая фармакология), профессор, профессор кафедры фармакологии, ученый секретарь ученого совета ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России;

- **Шабалина Алла Анатольевна**, доктор медицинских наук (3.3.8. Клиническая лабораторная диагностика, 3.1.24 Неврология), ведущий научный сотрудник, руководитель отдела лабораторной диагностики Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный центр Неврологии»

дали положительные отзывы о диссертации.

Ведущая организация Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации в своем положительном заключении, составленном профессором кафедры клинической фармакологии и интенсивной терапии, доктором медицинских наук, доцентом Шаталовой Ольгой Викторовной и заведующим кафедрой фундаментальной и клинической биохимии, доктором медицинских наук, профессором Островским Олегом Владимировичем и утвержденным доктором фармацевтических наук, доцентом Бабковым Денисом Александровичем, проректором по научной деятельности, указала, что диссертация Моисеевой Е.М. является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение научной задачи, а именно изучение возможности персонализации терапии антиагрегантными препаратами у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями с использованием методов спектроскопии гигантского рассеяния света и ядерного магнитного резонанса, имеющей существенное значение для медицины.

По теме диссертации опубликовано 17 научных работ, в том числе 2 статьи в рецензируемых научных журналах, входящих в перечень рекомендуемых Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации для публикации основных

результатов диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, 12 - в изданиях, индексируемых в Web of Science, Scopus, получены два патента на изобретение. Все работы посвящены использованию спектроскопических методов исследования для персонализации терапии антиагрегантными препаратами.

К наиболее значимым работам автора по теме диссертационного исследования относятся:

1. **Моисеева, Е. М.** Использование спектроскопии гигантского комбинационного рассеяния для поиска фармакодинамических предикторов ответа на антиагрегантную терапию / **Е. М. Моисеева**, В. В. Рафальский, А. Н. Соколов [и др.] // Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины. – 2023. – Т. 38. – №. 3. – С. 185-193.

2. **Моисеева, Е. М.** Применение метода спектроскопии комбинационного рассеяния света с использованием оригинального оптического сенсора для оценки лабораторной эффективности антиагрегантных препаратов / **Е. М. Моисеева**, А. П. Ройтман, В. В. Рафальский [и др.] // Медицинский алфавит. – 2024. – №. 20. – С. 65-69.

3. **Moiseeva, E. M.** Raman spectra simulation of antiplatelet drug-platelet interaction using DFT / A. Kundalevich, A. Kapitonova, K. Berezin [et al.] // Scientific Reports. – 2024. – Vol. 14, No. 1.

4. **Moiseeva, E. M.** Mathematical Analysis of Raman Spectra Data Arrays Using Machine Learning Algorithms / Y. A. Byuchkova, A. Y. Zyubin, V. V. Rafalskiy, **E. M. Moiseeva**, & Samusev, I. G. // Journal of Biomedical Photonics & Engineering. – 2023. – Т. 9. – №. 2. – С. 020308.

5. **Moiseeva, E. M.** Single human platelet study using surface-enhanced Raman spectroscopy as a perspective tool for antiplatelet therapy effectiveness prediction / A. Y. Zyubin; V. V. Rafalskiy; A. V. Tcibulnikova, K. I. Matveeva, **E. M. Moiseeva** [et al.] // Optics in Health Care and Biomedical Optics IX. – SPIE, 2019. – Т. 11190. – С. 37-42.

6. **Moiseeva, E. M.** Surface-enhanced Raman spectroscopy for antiplatelet therapy effectiveness assessment / A. Y. Zyubin; V. V. Rafalskiy; A. V.

Tcibulnikova, **E.M. Moiseeva** [et al.] //Laser Physics Letters. – 2020. – Т. 17. – №. 4. – С. 045601.

7. **Moiseeva, E. M.** Dataset of human platelets in healthy and individuals with cardiovascular pathology obtained by Surface-enhanced Raman spectroscopy / A. Y. Zyubin; V. V. Rafalskiy; A. V. Tcibulnikova, K. I. Matveeva, **E. M. Moiseeva** [et al.] // Data in brief. – 2020. – Т. 29. – С. 105145.

8. **Moiseeva, E. M.** NMR spectroscopy reveals acetylsalicylic acid metabolites in the human urine for drug compliance monitoring / G. S. Kupriyanova, V. V. Rafalskiy, I. G. Mershiev, **E. M. Moiseeva** //Plos one. – 2021. – Т. 16. – №. 3. – С. e0247102.

9. **Moiseeva, E. M.** Spectral and time-resolved photoluminescence of human platelets doped with platinum nanoparticles / K. I. Matveeva, A. Y. Zyubin, E. Demishkevich, V. V. Rafalskiy, **E. M. Moiseeva** [et al.] //Plos one. – 2021. – Т. 16. – №. 9. – С. e0256621.

10. **Moiseeva, E. M.** Application of the spectrofluorimetric research method to study the complexes «Pt NPs-platelets» / K. I. Matveeva, A. Y. Zyubin, E. Demishkevich, V. V. Rafalskiy, **E. M. Moiseeva** [et al.] //Optics in Health Care and Biomedical Optics XI. – SPIE, 2021. – Т. 11900. – С. 476-482.

11. **Moiseeva, E. M.** Application of vibrational spectroscopy and nuclear magnetic resonance methods for drugs pharmacokinetics research / V. V. Rafalskiy, A. Y. Zyubin, **E. M. Moiseeva** [et al.] //Drug Metabolism and Personalized Therapy. – 2022. – Т. 38. – №. 1. – С. 3-13.

12. **Moiseeva, E. M.** Raman spectroscopy and surface enhanced Raman spectroscopy as a promising approach for assessment of platelet function /V. V. Rafalsky, A. Y. Zubin, **E. M. Moiseeva** [et al.] //European Journal of Molecular and Clinical Medicine. – 2019. – Т. 6. – №. 1. – С. 1-21.

13. **Моисеева, Е. М.** Перспективы применения метода спектроскопии комбинационного рассеяния света (рамановской спектроскопии) в кардиологии / В. В. Рафальский, А. Ю. Зюбин, **Е. М. Моисеева**, И. Г. Самусев //Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2020. – Т. 19. – №. 1. – С. 70-77.

Список патентов по теме диссертации:

1. Патент на изобретение RU 2788479 C1 Российская Федерация, МПК G01N 21/41, B82B 1/00. Планарный наноструктурированный сенсор на основе поверхностного плазмонного резонанса для усиления комбинационного рассеяния света тромбоцитов человека и способ его получения / А. Ю. Зюбин, В. В. Рафальский, Е. М. Моисеева [и др.]; заявитель и патентообладатель ФГАОУ ВО «Балтийский федеральный университет имени Иммануила Канта». - 2022108969: заявл. 04.04.2022: опубл. 19.01.2023
2. Патент на изобретение RU 2023618212 Российская Федерация. Программа классификации массивов спектров комбинационного рассеяния света тромбоцитов человека / Я. А. Бычкова, А. Ю. Зюбин, Е. М. Моисеева, В. В. Рафальский; заявитель и патентообладатель ФГАОУ ВО «Балтийский федеральный университет имени Иммануила Канта». - 2023617031: заявл. 10.04.2023: опубл. 20.04.2023

На диссертацию и автореферат поступили отзывы:

1. Отзыв от д.м.н., доцента, заведующего кафедрой фармакологии, клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации Фоминых Стеллы Геннадьевны.

Отзыв положительный, замечаний не содержит;

2. Отзыв от д.м.н., профессора, заведующего кафедрой клинической фармакологии с курсом ДПО директора научно-инновационного объединения ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации Батурина Владимира Александровича.

Отзыв положительный, замечаний не содержит;

3. Отзыв от д.м.н., доцента, профессора кафедры факультетской терапии №2, профессиональной патологии и клинической лабораторной диагностики ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации Соснина Дмитрия Юрьевича.

Отзыв положительный, замечаний не содержит;

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается тем, что официальные оппоненты являются компетентными учеными в соответствующей отрасли медицинской науки, имеющими публикации в сфере клинической фармакологии и клинической лабораторной диагностики, а ведущая организация признана своими достижениями в медицине и способна определить научную и практическую ценность диссертации.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

- **разработана** новая методика, основанная на спектроскопии гигантского комбинационного рассеяния света богатой тромбоцитами плазмы, позволяющая выявить низкую лабораторную эффективность терапии ацетилсалициловой кислотой и клопидогрелом у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями;

- **предложены** пограничные значения для выявленных биомаркеров, позволяющие определить высокую остаточную реактивность тромбоцитов на фоне терапии ацетилсалициловой кислотой ($p=0,03$) и на фоне терапии клопидогрелом ($p=0.00002$) методом спектроскопии комбинационного рассеяния света богатой тромбоцитами плазмы с использованием оригинального биосенсора;

- **доказана** перспективность применения метода спектроскопии ^1H ядерного магнитного резонанса для контроля комплаентности терапии ацетилсалициловой кислотой у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

- **доказана** возможность использования методов спектроскопии комбинационного рассеяния света и ядерного магнитного резонанса для персонализации антиагрегантной терапии;

- **расширены** представления об информативности спектров гигантского комбинационного рассеяния богатой тромбоцитами плазмы, полученной у

здоровых добровольцев, пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, а также в зависимости от приема антиагрегантных препаратов;

– **применительно к проблематике диссертации результативно использованы** как традиционные базовые методы клинико-лабораторного обследования, так и современные неразрушающие спектроскопические методы;

- **изучена** взаимосвязь между изменениями интенсивности на выделенных частотных сдвигах (биомаркерах) и высокой остаточной реактивностью тромбоцитов, определяемой методом агрегометрии у пациентов, получающих антиагреганты;

- **доказана** прямая связь между приемом ацетилсалициловой кислоты и выявлением в моче салицилуровой и гиппуровой кислот в интервале до 24 ч после приема препарата методом ^1H ядерного магнитного резонанса;

- **подтверждено** выявление высокой остаточной реактивности тромбоцитов у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями при терапии ацетилсалициловой кислотой (41,7%) и при терапии клопидогрелом (36,7%);

- **предложено** использование полученных в исследовании данных для разработки комплексных алгоритмов персонализации антиагрегантной терапии пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, а также для разработки портативного прибора для оценки эффективности и безопасности терапии антиагрегантными препаратами.

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

– **разработаны и внедрены в практику алгоритмы** выявления биомаркеров низкой лабораторной эффективности терапии ацетилсалициловой кислотой и клопидогрелом у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями методом спектроскопии комбинационного рассеяния света богатой тромбоцитами плазмы с использованием оригинального биосенсора;

– **определены** перспективы практического использования спектроскопии ^1H ядерного магнитного резонанса для детектирования метаболитов

ацетилсалициловой кислоты в моче у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями для контроля комплаентности;

- **определены** наиболее информативные биомаркеры, связанные с приемом ацетилсалициловой кислоты и клопидогрела методом спектроскопии комбинационного рассеяния света богатой тромбоцитами плазмы с использованием оригинального оптического биосенсора; биомаркеры высокой остаточной реактивности тромбоцитов на фоне терапии ацетилсалициловой кислотой и на фоне терапии клопидогрелом методом спектроскопии комбинационного рассеяния света богатой тромбоцитами плазмы;

- **представлены** рекомендации по выбору наиболее информативных биомаркеров, представленных частотными сдвигами спектров гигантского комбинационного рассеяния богатой тромбоцитами плазмы для анализа фармакодинамических параметров ацетилсалициловой кислоты и клопидогрела;

– **представлены предложения** по усовершенствованию контроля комплаентности и повышению эффективности и безопасности терапии ацетилсалициловой кислотой и клопидогрелом у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями с использованием неразрушающих спектроскопических методов.

Изобретение, патент РФ № 2788479 «Планарный наноструктурированный сенсор на основе поверхностного плазмонного резонанса для усиления комбинационного рассеяния света тромбоцитов человека и способ его получения» внедрен в практику работы лаборатории ООО «МЦ Медэксперт Л.Д.» (акт внедрения №14-03/2023), в практику работы ГБУЗ КО «Центральная городская клиническая больница» (акт внедрения №24), а также в практику работы ООО «МЦ Медэксперт-4» (акт внедрения №24/2024).

Созданная в рамках диссертационного исследования комплексная система анализа фармакокинетики и фармакодинамики АП применяется в

совместной работе НОЦ «Центр Клинических Исследований» и НОЦ «Фундаментальная и прикладная фотоника. Нанопотоника» БФУ им. И.Канта - Проект ПРОМЕТЕЙ-Ф 427-Л-23 в рамках программы «Приоритет-2030» (акт внедрения №5-07/2023). Результаты диссертационной работы используются при проведении научных исследований, проводимых НИЛ-96 «Фотоника» федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Самарский национальный исследовательский университет имени академика С.П. Королёва» (Самарский университет) (акт внедрения №14/ф-2024).

Основные положения работы включены в образовательные программы по дисциплине «Клиническая фармакология» на кафедре терапии Медицинского института ФГАО ВО БФУ им. И. Канта (акт внедрения №3-07/2023).

Оценка достоверности результатов исследования выявила, что:

- **использован** достаточный объем первичных данных, общее количество участников исследования составило 152 человека, исследуемая популяция была разделена на 4 группы в зависимости от наличия сердечно-сосудистых заболеваний и приема антиагрегантных препаратов, использованы современные методы клинического, лабораторного, инструментального и спектроскопического исследования с обработкой полученных данных адекватными методами статистики;
- **теория** построена на известных проверяемых данных и фактах, описанных в отечественной и зарубежной литературе, согласуется с опубликованными данными по теме диссертации в ведущих научных журналах;
- **идея** возможности персонализации терапии антиагрегантными препаратами с использованием методов, основанных на спектроскопии комбинационного рассеяния света, и спектроскопии ^1H -ядерного магнитного резонанса базируется на результатах изучения передового международного и

отечественного опыта по данному вопросу и собственных исследованиях, проведенных на базе Центра клинических исследований БФУ им. И.Канта.

Личный вклад соискателя состоит в непосредственном участии во всех этапах выполнения диссертационного исследования: автор участвовал в постановке цели и определении задач исследования, получении информированных согласий участников исследования, подборе пациентов и здоровых добровольцев, клиническом обследовании пациентов и здоровых добровольцев, оценке факторов сердечно-сосудистого риска, оценке критериев включения/невключения, получении биоматериала, самостоятельно провел анализ литературных источников и построение дизайна исследования, разработал базу данных добровольцев, провел анализ получаемой пациентами фармакотерапии. Автор адаптировал метод пробоподготовки богатой тромбоцитами плазмы для исследования методом спектроскопии комбинационного рассеяния, метод пробоподготовки мочи для исследования методом спектроскопии ^1H ядерного магнитного резонанса, провел статистический анализ данных и их интерпретацию, создал систему анализа и представления взаимосвязей фармакодинамических параметров.

В диссертации решена актуальная научная задача персонализации терапии антиагрегантными препаратами у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями с использованием современных методов спектроскопии гигантского комбинационного рассеяния света и спектроскопии ^1H ядерного магнитного резонанса. В ходе проведенного исследования цель исследования достигнута, выполнены все поставленные задачи, сформулированы обоснованные выводы и практические рекомендации.

Диссертационным советом сделан вывод о том, что диссертация Моисеевой Екатерины Михайловны «Персонализация антиагрегантной терапии методами спектроскопии комбинационного рассеяния света и ядерного магнитного резонанса» представляет собой завершенную научно-квалификационную работу, которая соответствует требованиям п.9 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. №842 (в редакции от 25.01.2024), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает

присуждения ему степени кандидата медицинских наук по специальностям:
3.3.6. - Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки), 3.3.8.
– Клиническая лабораторная диагностика (медицинские науки).

На заседании 20 ноября 2024 г. диссертационный совет принял решение присудить Моисеевой Екатерине Михайловне ученую степень кандидата медицинских наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 17 человек, из них докторов наук по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки) – 3, по специальности 3.3.8. Клиническая лабораторная диагностика (медицинские науки) – 7, участвовавших в заседании, из 23 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за присуждение ученой степени - 17, против присуждения ученой степени - нет, недействительных бюллетеней - нет.

Председатель заседания
диссертационного совета 21.3.054.05
доктор медицинских наук,
профессор

Ученый секретарь
диссертационного совета 21.3.054.05
доктор медицинских наук,
профессор



Годков Михаил Андреевич

Меньшикова Лариса Ивановна

«20» ноября 2024 г.