

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора Васильева Сергея Александровича на диссертационную работу Автаевой Юлии Николаевны на тему: «Взаимодействие клеток крови с адгезивной белковой поверхностью в условиях контролируемого потока и разработка методики диагностики нарушений клеточного гемостаза на основе микрофлюидной технологии», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.03.10 «Клиническая лабораторная диагностика», 3.1.28 «Гематология и переливание крови».

Актуальность исследования

Система гемостаза одна из наиболее сложных физиологических систем организма человека. Нарушение ее баланса встречается часто при самых разных патологических или даже физиологических ситуациях (травмы, инфекционные заболевания и сепсис, онкологические и сердечно-сосудистые заболевания) и приводит к кровотечениям или жизнеугрожающим тромбозам. Понимание работы этой сложной системы может дать ключ к разработке более эффективных методов и подходов при профилактике и терапии нарушений гемостаза.

Существующие стандартизированные *in vitro* методы исследования гемостаза, выполняются в статических условиях. Они включают в себя: исследование агрегации тромбоцитов, проточную цитофлуориметрию мембранных маркеров активации, сканирующую электронную микроскопическую оценку расплывания тромбоцитов, ретракцию сгустка. Физиологическая значимость многих из этих анализов может быть поставлена под сомнение, так как их статический характер не учитывает определенные важные взаимодействия, например, взаимодействие GP Ib и фактора фон Виллебранда (ФВ), имеющее существенное значение при высоких скоростях сдвига.

В диссертационном исследовании Автаевой Юлии Николаевны разработана методика для диагностики нарушений клеточного гемостаза на основе микрофлюидной технологии, которая может стать эффективным инструментом для изучения адгезии клеток крови к поверхностям, покрытым адгезивным белком, в условиях потока. Для того чтобы проверить разработанную методику и возможность ее применения для анализа адгезии клеток крови у пациентов, вначале была произведена оценка адгезии клеток крови к поверхности, покрытой фибриногеном или коллагеном, в обогащенной тромбоцитами

плазме и цельной крови здоровых добровольцев. Далее возможность применения разработанной методики была оценена при анализе адгезии клеток крови к фибриногену в образцах цельной крови пациентов с синдромом Heude, тяжелым стенозом клапана аорты, ИБС и новой коронавирусной инфекцией (COVID-19).

На основании представленных в работе материалов и их анализа в диссертации Автаевой Юлии Николаевны предложен и апробирован метод диагностики нарушений клеточного гемостаза у больных с синдромом Heude, ранней ишемической болезнью сердца (ИБС) и новой коронавирусной инфекцией (COVID-19).

Исходя из полученных в данной работе результатов можно предположить, что фактор фон Виллебранда или GP Ib тромбоцитов могут стать перспективной мишенью для антитромбоцитарной или гемостатической терапии. Поэтому исследование тромбообразования, в частности, адгезии клеток крови к белковой поверхности, необходимо проводить в условиях контролируемого потока с возможностью получения различных значений скоростей сдвига.

Научная новизна исследования и практическая значимость научных результатов

Результаты работы имеют как теоретическую, так и практическую значимость. Создание микрофлюидной системы для регистрации адгезии клеток крови к поверхности, покрытой белком (фибриноген, коллаген), позволит оценивать влияние ФВ на адгезию клеток крови к белковой подложке в условиях потока. Также система поможет исследовать белково-клеточный состав структур, образующихся в потоке в результате взаимодействия крови с белковой поверхностью. С помощью созданной системы появилась возможность определять роль гидродинамической активации ФВ и его вклада в развитие желудочно-кишечных кровотечений у пациентов с синдромом Heude и тромботических осложнений у пациентов с ИБС будет способствовать получению новых диагностических данных. В представленной диссертационной работе впервые был исследован вклад взаимодействия ФВ и GP Ib тромбоцитов в адгезию клеток крови к фибриногену в условиях потока у пациентов с COVID-19, что в будущем позволит внести вклад в изучение патогенеза COVID-19.

Продемонстрированные в работе результаты закладывают основу для развития принципиально нового направления в лабораторной диагностике нарушений гемостаза, мониторинге и разработке антитромботических препаратов. Так же полученные данные имеют важное значение для фундаментальных исследований системы свертывания крови, процесса адгезии клеток крови и функционального состояния тромбоцитов.

Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и практических рекомендаций диссертации

Обоснованность положений и концепция работы обусловлена логическим последовательным ходом исследовательского процесса, дающим основания говорить об успешной апробации микрофлюидной системы для диагностики нарушений клеточного гемостаза у больных с различными патологиями.

Достоверность полученных в исследовании результатов не вызывает сомнения, так как обеспечена корректным дизайном, логичной формулировкой целей и задач исследования, применением современных инструментов статистического анализа полученных данных. Все данные обоснованы и аргументированы. Выводы и практические рекомендации хорошо обоснованы представленным фактическим материалом и его обсуждением.

Общая оценка структуры и содержания работы

Диссертационная работа Автаевой Юлии Николаевны выполнена по специальностям 14.03.10 «Клиническая лабораторная диагностика», 3.1.28 «Гематология и переливание крови» и полностью соответствуют этим дисциплинам.

Работа изложена на 112 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, материалы и методы, результаты исследования, обсуждения результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы и приложения. Список литературы включает 149 источников. Диссертация содержит 26 рисунков и 1 таблицу.

Во «Введении» автор чётко и структурировано излагает актуальность и степень разработанности темы исследования. Цель диссертационного исследования определена четко, задачи конкретны и полностью соответствуют цели изучения. Научная новизна, теоретическая и практическая значимость диссертации отражают отличительные особенности выполненного исследования.

«Обзор литературы» написан четко и продуманно, автор продемонстрировал хорошее знание литературы по изучаемой проблеме. Автором подробно освещена важность исследования ФВ, а также роли взаимодействия ФВ и тромбоцитов в адгезии клеток крови к белковой поверхности у пациентов с различными патологиями.

Глава «Материалы и методы» содержит подробное изложение разработанной методики исследования адгезии клеток крови к белковой поверхности в условиях потока, критерии подбора здоровых добровольцев и больных с различными патологиями.

В главах «Результатах исследования» представлено описание полученных результатов, которое хорошо структурировано и наглядно проиллюстрировано рисунками и таблицей.

В «Обсуждении результатов» представлено сравнение полученных в работе результатов с данными, опубликованными другими исследователями. Полученный материал кратко представлен в заключении работы.

Сформулированные выводы и практические рекомендации соответствуют поставленной цели и задачам, обоснованно вытекают из полученных результатов.

Полученные результаты проанализированы и подробно обсуждены. Основные положения исследования представлены на международных и всероссийских конференциях и конгрессах. Применяемые в работе методики статистического анализа современны и не вызывают сомнения в правильности полученных результатов. Так же о достоверности результатов говорит достаточное количество публикаций, в том числе в международных журналах.

Содержание печатных работ соответствует материалам диссертации.

Заключение

Диссертация может быть рассмотрена как завершенная научно-исследовательская работа, выполненная на высоком методическом уровне. Результаты проведенной работы достоверны, выводы обоснованы и соответствуют полученным результатам. Поставленная в работе цель является достигнутой, а задачи решенными. Замечаний к содержанию и оформлению диссертационной работы не имею.

По теме диссертационного исследования опубликовано 21 научная работа, из них 5 статей в журналах, рекомендованных ВАК для публикации результатов диссертационных исследований (2 в международных журналах), 1 глава в монографии и 2 патента на изобретение. Основные положения диссертации доложены на нескольких российских и зарубежных конгрессах.

Диссертационная работа Автаевой Юлии Николаевны на тему «Взаимодействие клеток крови с адгезивной белковой поверхностью в условиях контролируемого потока и разработка методики диагностики нарушений клеточного гемостаза на основе микрофлюидной технологии» соответствует требованиям п.9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. №842 (с изменениями и дополнениями от 30 июля 2014 г. №723, от 21 апреля 2016 г. №335, от 2 августа 2016 г. №748, от 29 мая 2017 г. №650, от 28 августа 2017 г. №1024, от 01 октября 2018 г. №1168), а диссертант заслуживает присуждения ученой

степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.03.10 «Клиническая лабораторная диагностика», 3.1.28 «Гематология и переливание крови».

Таким образом, представленный в работе материал позволяет заключить, что диссертационная работа Автаевой Юлии Николаевны на тему: «Взаимодействие клеток крови с адгезивной белковой поверхностью в условиях контролируемого потока и разработка методики диагностики нарушений клеточного гемостаза на основе микрофлюидной технологии» полностью соответствует требованиям п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. №842, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а сам автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.03.10 «Клиническая лабораторная диагностика», 3.1.28 «Гематология и переливание крови».

Официальный оппонент
Ведущий научный сотрудник
врач-гематолог
ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России
д.м.н., профессор



Васильев С.А.

Ученый секретарь
ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России
к.м.н

Джулакян У.Л.

18.03.2022г.

Контактная информация:

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России, Россия, 125167, г. Москва, Новый Зыковский проезд, д. 4.

Телефон, e-mail: 8 (495) 612-13-31, director@blood.ru

