

В диссертационный совет Д
208.073.05 при ФГБУ «НМИЦ
кардиологии им. ак. Е.И. Чазова»
Минздрава России

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора Ройтмана Александра Польевича 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

Несколько десятилетий во всем мире ведутся исследования по поиску биомаркеров различных заболеваний, как диагностических, так и прогностических. На сегодняшний день значительная часть этих исследований посвящена именно лабораторным биомаркерам, способным с высокой диагностической специфичностью и чувствительностью выявить заболевание или дать оценку риска развития того или иного осложнения у пациента.

Диссертация Ю. Н. Автаевой посвящена решению важной для клинической лабораторной диагностики и гематологии задачи разработки и апробирования методики диагностики нарушений клеточного гемостаза у пациентов с ранней ишемической болезнью сердца (ИБС), синдромом Heude и новой коронавирусной инфекцией (COVID-19). В своей работе Ю.Н. Автаева исследовала адгезию клеток крови к белковой поверхности в условиях потока в образцах обогащенной тромбоцитами плазмы и цельной крови у здоровых добровольцев и у больных с различными патологиями.

Диссертационное исследование Автаевой Ю.Н. было разделено на три этапа. На первом этапе исследования была проведена оценка адгезии клеток крови к фибриногену в образцах обогащенной тромбоцитами плазмы и цельной крови, антикоагулированной цитратом натрия, у здоровых добровольцев в условиях потока. Было выявлено, что при использовании цельной крови степень адгезии клеток крови выше, чем при использовании обогащенной тромбоцитами плазмы, полученной из той же крови. Такие изменения могут свидетельствовать о влиянии на адгезию клеток крови гидродинамических условий, изменяющихся в присутствии эритроцитов. Важным подходом для понимания механизма адгезии клеток крови было применение автором моноклональных антител против адгезионных рецепторов тромбоцитов – GP IIb/IIIa и GP Ib.

Во второй части работы была исследована возможность использования в разработанной микрофлюидной системе еще одной белковой подложки для изучения механизма адгезии клеток крови в потоке – коллагена I типа. Исследование адгезии клеток крови к коллагену при проведении в цельной крови здоровых добровольцев, антикоагулированной РРАСК, так как выяснилось, что для выполнения этих опытов необходимо сохранение физиологической концентрации свободного кальция в плазме крови. На этом этапе было также проведена микроскопическая оценка структур, образующихся на коллагеновой подложке в процессе адгезии клеток крови, с использованием специфических флуоресцентных красителей. Было продемонстрировано, что эти структуры состоят из тромбоцитов, фактора фон Виллебранда (ФВ) и лейкоцитов.

На третьем этапе диссертационной работы Автаевой Ю.Н. была проведена апробация микрофлюидной системы для изучения вклада взаимодействия ФВ и тромбоцитов у больных с синдромом Heude, ранней ишемической болезнью сердца и тяжелой формой COVID-19. Исследования адгезии клеток крови были проведены с использованием фибриногеновой поверхности и цельной крови, антикоагулированной цитратом натрия. На

этом этапе были получены принципиально новые данные, демонстрирующие вклад взаимодействия ФВ и тромбоцитов в адгезию клеток крови в условиях потока.

Таким образом, актуальность диссертационного исследования Автаевой Юлии Николаевны не вызывает сомнения, поскольку на сегодняшний день в клинической практике нет методов оценки функционального состояния ФВ в условиях потока.

Научная новизна исследования

В диссертации Автаевой Ю.Н. впервые была создана и апробирована микрофлюидная система регистрации кинетики адгезии клеток крови к адгезивной белковой поверхности в условиях потока в образцах обогащенной тромбоцитами плазмы и цельной крови. Впервые исследован белково-клеточный состав структур, образовавшихся в результате взаимодействия образцов крови с белковыми поверхностями, в условиях контролируемого потока. Впервые было оценено влияние ФВ на адгезию клеток крови к покрытой адгезивным белком поверхности в условиях потока у пациентов с ИБС, с синдромом Heude, у больных с COVID-19.

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

Достоверность полученных в исследовании результатов не вызывает сомнения, так как обеспечена понятным дизайном, логичной формулировкой целей и задач исследования, применением современных инструментов статистического анализа полученных данных. Все данные обоснованы и аргументированы. Описание этапов диссертационного исследования и изложение его результатов соответствует современным правилам представления результатов научного исследования. Выводы и практические рекомендации хорошо обоснованы представленным фактическим материалом и его обсуждением.

По результатам проведенного исследования был предложен и внедрен в научную и практическую лабораторию клеточного гемостаза НИИЭК

ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России метод исследования адгезии клеток крови к адгезивной белковой поверхности у больных с различными патологиями.

Общая оценка структуры и содержания работы

Диссертационная работа Автаева Ю.Н. изложена на 112 страницах машинописного текста и состоит из введения, 5 глав (обзора литературы, материалы и методы, результаты исследования, обсуждения результатов), заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы и приложения. Список литературы включает 149 источников. Полученные данные находятся в соответствии с поставленными задачи, отражены в выводах и в рекомендациях. Текст диссертации иллюстрирован 26-ю рисунками и содержит 1 таблицу.

В разделе «Введение» автором достаточно убедительно обосновывается актуальность представленной работы и степень разработанности темы исследования. Цель диссертации исследования сформулирована четко, задачи конкретны и полностью соответствуют цели изучения. Научная новизна, теоретическая и практическая значимость диссертации сформулированы правильно и отражают отличительные особенности выполненной работы.

В главе «Обзор литературы» представлены современные аспекты исследуемого вопроса, автором продемонстрировано хорошее знание литературы по изучаемой проблеме при постановке задач. В обзоре литературе подробно освещена важность оценки функционального состояния ФВ, а также роли взаимодействия ФВ и тромбоцитов в гемостазе у пациентов с различными патологиями.

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

В главах «Результаты исследования» подробно представлено описание полученных результатов, которое наглядно проиллюстрированы графиками и таблицей. В главе «Обсуждения результатов» подробно описано сравнение полученных в работе результатов с данными, опубликованными другими исследователями. Полученный материал кратко представлен в заключении работы.

Автореферат отражает основные положения диссертационного исследования. Автореферат диссертации оформлен в соответствии с требованиями Высшей аттестационной комиссии при министерстве образования и науки Российской Федерации.

Основные положения научного исследования обсуждены на международных и всероссийских конференциях и конгрессах. По теме диссертационного исследования опубликована 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. Содержание автореферата и печатных работ соответствует материалам диссертации.

При анализе диссертационной работы Автаевой Ю.Н. существенных недостатков, как по научному содержанию, так и по тексту, способных повлиять на оценку качества работы, не обнаружено.

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 определить клеточный и белковый состав структур, образующихся в потоке в результате взаимодействия крови с белковой поверхностью. Определение роли гидродинамической активации ФВ и его вклада в развитие желудочно-кишечных кровотечений у пациентов с синдромом Neude и тромботических

осложнений у пациентов с ИБС будет способствовать получению новых диагностических данных. Исследование вклада взаимодействия ФВ и GP Ib тромбоцитов в адгезию клеток крови к белковой поверхности в потоке у пациентов с COVID-19 позволит внести вклад в изучение патогенеза COVID-19.

Личный вклад автора

Автором работы проведен анализ литературы, посвященной изучаемой проблеме, разработана концепция исследования. Автором разработан метод регистрации адгезии клеток крови к белковой поверхности в условиях потока. Автором исследована адгезии клеток крови к фибриногену и коллагену у здоровых добровольцев и больных. Автором осуществлена обработка результатов со статистическим анализом, написаны статьи и тезисы, подготовлен текст диссертации, разработаны практические рекомендации.

Тема диссертационного исследования полностью соответствует заявленным специальностям: 14.03.10.Клиническая лабораторная диагностика и 3.1.28.Гематология и переливание крови, согласно «Паспортам научной специальности» ВАК при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации.

Заключение

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», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.03.10 «Клиническая лабораторная диагностика», 3.1.28 «Гематология и переливание крови», является завершенной научно-

квалификационной работой по актуальной теме, результаты которой имеют существенное значение в области клинической лабораторной диагностики и гематологии для диагностики нарушений клеточного гемостаза у больных с различными патологиями.

По своей актуальности, научной новизне, объёму выполненных исследований и практической значимости полученных результатов представленная работа соответствует требованиям п. 9-14 «Положения о присуждении учёных степеней», утверждённого Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 года № 842 (в ред. Постановлений Правительства РФ № 335 от 21.04.2016, № 748 от 02.08.2016, от 29.05.2017 № 650, от 28.08.2017 № 1024, от 01.10.2018 № 1168), предъявляемым к диссертациям на соискание учёной степени кандидата наук. Автор, Автаева Юлия Николаевна, достойна присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.10 – «Клиническая лабораторная диагностика» и 3.1.28 «Гематология и переливание крови».

Официальный оппонент
профессор кафедры клинической лабораторной диагностики
ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России
д.м.н., профессор

Ройтман А.П.

Подпись доктора медицинских наук,
профессора Ройтмана А.П. заверяю,
ученый секретарь ФГБОУ ДПО РМАНПО
Минздрава России
д.м.н., профессор

31.03.2022 г.



Чеботарева Т.А.

Контактная информация:
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
дополнительного профессионального образования
Российская медицинская академия
непрерывного профессионального образования
Минздрава России, Россия, 125993, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1.
Телефон, e-mail: 8 (800) 505-22-12, rmaro@rmaro.ru