

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора Брындиной Ирины Георгиевны на диссертационную работу Грачевой Елены Сергеевны «Роль микровезикул в развитии коагулопатии при COVID-19», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.3. – Патологическая физиология

Актуальность темы исследования

Диссертационная работа Грачевой Е.С. посвящена решению актуальной научной задачи современной патофизиологии – изучению роли микровезикул в механизмах развития коагулопатии при новой коронавирусной инфекции COVID-19. Несмотря на значительное снижение заболеваемости в поствакцинальный период, постковидные состояния и их отдаленные последствия, включая тромботические осложнения, сохраняют высокую медико-социальную значимость. Ключевой патогенетической особенностью COVID-19 признана концепция «иммуотромбоза» (тромбовоспаления), интегрирующая активацию системы гемостаза и воспалительный ответ. Однако роль микровезикул как центральных интеграторов этих процессов остается недостаточно изученной. В настоящее время недостаточно данных о зависимости количества и фенотипических характеристик пула циркулирующих микровезикул от тяжести течения заболевания, а также об их значении в патогенезе гиперкоагуляции и коагулопатии потребления. В этой связи диссертационное исследование Грачевой Е.С., направленное на определение роли микровезикул в патогенезе COVID-ассоциированной коагулопатии, представляется своевременным и актуальным.

Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, подтверждается репрезентативностью использованного материала. Автором проведено комплексное клинико-лабораторное обследование 213 пациентов с COVID-19, разделенных на

группы в зависимости от тяжести течения (среднетяжелое – 138 человек, тяжелое – 75 человек). Контрольную группу составили 20 здоровых доноров. В работе использованы современные высокотехнологичные методы исследования: проточная цитометрия для количественного и фенотипического анализа микровезикул, тромбоэластография для оценки плазменного гемостаза, динамическая турбидиметрия для изучения кинетики полимеризации фибрина, конфокальная микроскопия для визуализации взаимодействия микровезикул с нейтрофильными внеклеточными ловушками. Статистическая обработка полученных данных выполнена с использованием адекватных методов (критерии Шапиро-Уилка, Манна-Уитни, корреляционный анализ Спирмена), что позволяет считать результаты достоверными. Выводы логично вытекают из содержания работы, обоснованы и соответствуют поставленным задачам.

Научная новизна полученных результатов

Научная новизна диссертационного исследования не вызывает сомнений. Грачевой Е.С. впервые установлена прямая зависимость характера коагулопатии от степени тяжести COVID-19: среднетяжелое течение сопровождается гиперкоагуляцией с увеличением пула циркулирующих микровезикул, тогда как при тяжелых формах развивается коагулопатия потребления, характеризующаяся истощением микровезикулярного звена. Принципиально новым является обнаружение феномена инкорпорации микровезикул, экспрессирующих маркеры CD15+ (нейтрофильные) и CD61+ (тромбоцитарные), в структуры нейтрофильных внеклеточных ловушек, что подтверждает участие микровезикул в механизмах нетоз-ассоциированного иммунотромбоза. Автором впервые выявлены разнонаправленные корреляции между уровнем микровезикул и маркерами воспаления и фибринолиза (прямые – при среднетяжелом течении, обратные – при тяжелом), что отражает переход от активации к истощению микровезикулярного пула. Важным результатом является идентификация и характеристика ДНК-содержащих образований с двойной флуоресценцией

(CD3+PI+, CD61+PI+, CD15+PI+), количество которых обратно коррелирует с тяжестью течения COVID-19.

Теоретическая и практическая значимость результатов

Теоретическая значимость работы заключается в углублении представлений о патогенезе COVID-ассоциированных коагулопатий. Полученные данные расширяют понимание роли микровезикул как интеграторов тромбовоспаления и обосновывают новую патогенетическую концепцию, согласно которой количество и фенотип микровезикул отражают признаки гиперкоагуляции или коагулопатию потребления. Практическая значимость исследования определяется возможностью использования полученных результатов для оптимизации диагностики и мониторинга коагулопатий. Предложенный автором комплексный протокол оценки гемостаза, включающий проточную цитометрию, динамическую турбидиметрию и стандартные коагулологические тесты, позволяет объективизировать риск развития тромботических осложнений и может быть рекомендован для внедрения в клиническую практику. Разработанные автором критерии (уровень МВ $>12 \times 10^3$ /мл, наличие ДНК-МВ комплексов) имеют несомненную практическую ценность для стратификации тромботического риска и персонализации антикоагулянтной терапии.

Оценка содержания диссертации, её структуры и завершенности

Диссертационная работа Грачевой Е.С. имеет классическую структуру, изложена на 142 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, главы с описанием материала и методов исследования, главы собственных результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Работа иллюстрирована 16 рисунками и содержит 8 таблиц. Библиографический список включает 27 отечественных и 218 зарубежных источников, что свидетельствует о глубоком анализе изучаемой проблемы.

Во введении обоснована актуальность темы, четко сформулированы цель и задачи, отражены научная новизна, теоретическая и практическая

значимость, положения, выносимые на защиту. Первая глава представляет собой обзор литературы, в котором детально проанализированы современные представления о роли микровезикул и нетоза в патогенезе COVID-19, что позволило автору обосновать необходимость проведения собственного исследования. Вторая глава содержит подробное описание материала и методов исследования, включая проточную цитометрию, тромбоэластографию, динамическую турбидиметрию и конфокальную микроскопию. Глава собственных исследований последовательно раскрывает полученные результаты: изменения лабораторных показателей, особенности полимеризации фибрина, количественный и фенотипический состав микровезикул, данные тромбоэластографии и конфокальной микроскопии. В главе «Обсуждение результатов» автор сопоставляет полученные данные с литературными источниками и предлагает целостную патогенетическую модель. Выводы и практические рекомендации являются обоснованными, логично вытекают из результатов исследования и соответствуют поставленным задачам.

Подтверждение опубликования основных результатов диссертации в научной печати

По теме диссертации опубликовано 17 научных работ, в том числе 2 статьи в журналах, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки Российской Федерации для публикации основных результатов диссертационных исследований. Получено 2 патента на изобретение и зарегистрированы 4 базы данных в Федеральной службе по интеллектуальной собственности, что подтверждает высокую степень апробации и практической значимости работы. Результаты исследования неоднократно докладывались на всероссийских и международных конференциях.

Содержание автореферата

Автореферат написан по классическому принципу, полностью отражает основные положения и выводы диссертационной работы, хорошо иллюстрирован и соответствует предъявляемым требованиям.

Замечания и вопросы по диссертации

Принципиальных замечаний по содержанию и оформлению диссертационной работы нет. В порядке дискуссии автору предлагаются следующие вопросы:

1. Чем, по Вашему мнению, обусловлено относительное сохранение уровня лимфоцитарных микровезикул (CD3+) на фоне значительного снижения пула тромбоцитарных и нейтрофильных микровезикул у пациентов с тяжелым течением COVID-19?

2. В практических рекомендациях указано, что концентрация МВ $>12 \times 10^6$ /мкл или наличие ДНК-МВ комплексов указывает на высокий тромботический риск и обосновывает рассмотрение профилактической антикоагулянтной терапии. Может ли данный диагностический критерий использоваться для мониторинга эффективности антикоагулянтной терапии в динамике?

3. Наблюдалась ли корреляция между количеством ДНК-микровезикулярных комплексов (CD15+PI+, CD61+PI+) и клиническими исходами (развитие тромбозов, летальность) у пациентов с тяжелым течением COVID-19?

Заключение

Диссертационная работа Грачевой Елены Сергеевны на тему: «Роль микровезикул в развитии коагулопатии при COVID-19», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.3. – Патологическая физиология, является завершенной, самостоятельно выполненной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научной задачи – установлены новые патогенетические механизмы развития COVID-ассоциированной коагулопатии с определением ключевой роли микровезикул и их взаимодействия с нейтрофильными

внеклеточными ловушками, имеющей существенное значение для патологической физиологии.

По актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов диссертация полностью соответствует требованиям п. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013 г. (в действующей редакции Постановления Правительства РФ № 1382 от 16.10.2024 г.), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор, Грачева Елена Сергеевна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.3. – Патологическая физиология.

Официальный оппонент:

Заведующая кафедрой патологической физиологии и иммунологии
ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия»
Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор



Ирина Георгиевна Брындина

Подпись профессора Брындиной И.Г. заверяю:

Ученый секретарь ФГБОУ ВО ИжГМУ Минздрава России,
доктор медицинских наук, доцент



С.А. Лукина

13.04.2026 г.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ижевский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
426034, Удмуртская Республика, г. Ижевск, ул. Коммунаров, д. 281
Телефон: +7 (3412) 52-62-01, E-mail: rector@igma.udm.ru
Сайт: <https://www.igma.ru>