

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, доцента Самородова Александра Владимировича 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 одной из ключевых проблем современной патофизиологии критических состояний – изучению механизмов нарушения системы гемостаза при тяжелых вирусных инфекциях. Новая коронавирусная инфекция COVID-19 продемонстрировала высокую частоту встречаемости тромботических осложнений, определяющих тяжесть течения и исходы заболевания. В настоящее время общепризнанной является концепция «иммуотромбоза», согласно которой активация свертывающей системы крови неразрывно связана с воспалительным ответом и образованием нейтрофильных внеклеточных ловушек. Однако роль микровезикул как универсальных клеточных посредников, интегрирующих эти процессы, остается недостаточно изученной. Отсутствуют системные данные об абсолютном количестве и фенотипическом профиле микровезикул в зависимости от тяжести COVID-19, не исследованы механизмы их взаимодействия с нейтрофильными внеклеточными ловушками и вклад в развитие как гиперкоагуляции, так и коагулопатии потребления. В связи с этим диссертационное исследование Грачевой Е.С., направленное на определение роли микровезикул в развитии коагулопатии при COVID-19, является актуальным и своевременным.

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

Обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, базируется на достаточном объеме клинического материала (213 пациентов с COVID-19 и 20 здоровых доноров),

использовании современных высокотехнологичных методов исследования, адекватных поставленным цели и задачам, а также корректной статистической обработке полученных данных. Для решения поставленных задач применялись современные лабораторные и инструментальные методы: проточная цитометрия обеспечила определение количества и клеточного происхождения микровезикул; тромбоэластография позволила оценить состояние плазменного гемостаза; с помощью динамической турбидиметрии исследовали процесс полимеризации фибрина, а конфокальная микроскопия дала возможность визуализировать включение микровезикул в структуры нейтрофильных внеклеточных ловушек. Статистический анализ выполнен с использованием современных программных пакетов StatTech v.4.7.2 и OriginLab 2021, применены критерии Шапиро-Уилка, Манна-Уитни, корреляционный анализ Спирмена. Достоверность полученных результатов не вызывает сомнений. Научные положения, выводы и практические рекомендации логично вытекают из результатов исследования, аргументированы и соответствуют поставленным задачам.

Научная новизна полученных результатов

Научная новизна диссертационного исследования Грачевой Е.С. не вызывает сомнений и заключается в комплексном подходе к изучению микровезикул как центрального звена тромбовоспаления при COVID-19. Автором впервые с использованием методов проточной цитометрии и конфокальной микроскопии визуализирована интеграция микровезикул тромбоцитарного (CD61+) и нейтрофильного (CD15+) происхождения в структуры нейтрофильных внеклеточных ловушек с образованием гибридных ДНК-микровезикулярных комплексов. 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. Предложенный автором новый прогностический маркер – МВ CD15+PI+ – расширяет диагностические возможности оценки активности нетоза и тромбогенного риска.

Теоретическая и практическая значимость результатов

Теоретическая значимость работы заключается в углублении представлений о патогенезе COVID-ассоциированных коагулопатий. Полученные данные позволяют рассматривать микровезикулы не просто как маркеры, а как активные участники патологического процесса, интегрирующие воспаление и тромбообразование. Предложенная автором патогенетическая модель, описывающая переход от гиперкоагуляции при среднетяжелом течении к коагулопатии потребления при тяжелом течении, имеет существенное значение для понимания механизмов прогрессирования заболевания. Практическая значимость исследования определяется возможностью использования полученных результатов для оптимизации диагностики и мониторинга коагулопатий. Разработанный и запатентованный автором способ оценки плазменного гемостаза может найти широкое применение в клинической практике. Предложенные диагностические критерии (уровень МВ $>12 \times 10^6$ /мл, наличие ДНК-МВ комплексов) позволяют объективизировать риск развития тромботических осложнений и могут служить основой для персонализации антикоагулянтной терапии. Результаты исследования внедрены в учебный процесс кафедры биохимии и клинической лабораторной диагностики, кафедры общей патологии ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, а также в клиническую практику ГАУЗ «РКБ МЗ РТ».

Оценка содержания диссертации, её структуры и завершенности

Диссертационная работа Грачевой Е.С. имеет классическую структуру, изложена на 142 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, главы с описанием материалов и методов, главы собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Работа хорошо иллюстрирована, содержит 16 рисунков и 8 таблиц. Библиографический список включает 245 источников, из которых 27 отечественных и 218 зарубежных.

Во введении обоснована актуальность темы, сформулированы цель и задачи, отражены научная новизна, теоретическая и практическая значимость, положения, выносимые на защиту. Первая глава (обзор литературы) содержит анализ современных представлений о роли микровезикул и нетоза в патогенезе COVID-19. Глава написана хорошим научным языком, свидетельствует о глубоком понимании автором изучаемой проблемы. Во второй главе подробно описаны материал и методы исследования, включая проточную цитометрию, тромбоэластографию, динамическую турбидиметрию и конфокальную микроскопию. Третья глава содержит результаты собственных исследований автора. Представлены данные комплексного лабораторного анализа и корреляционных взаимосвязей, результаты динамической турбидиметрии и тромбоэластографии, проточной цитометрии 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

Основные результаты диссертации отражены в 17 научных работах, в том числе в 2 статьях в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России. Получено 2 патента на изобретение и зарегистрированы 4 базы данных, что подтверждает высокую степень апробации и практической значимости работы. Результаты исследования неоднократно докладывались на всероссийских и международных научно-практических конференциях.

Содержание автореферата

Автореферат полностью соответствует содержанию диссертации, написан по классическому принципу, хорошо иллюстрирован и отражает все основные положения работы. Замечаний по содержанию автореферата нет.

Замечания и вопросы по диссертации

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

1. У пациентов с тяжелым течением COVID-19 Вами обнаружено резкое снижение общего количества микровезикул и формирование крупных агрегатов МВ-НВЛ. Как, по Вашему мнению, соотносится этот феномен с риском развития тромбозов крупных сосудов (ТЭЛА, инсульт) – является ли истощение пула микровезикул протективным механизмом или, напротив, маркером неблагоприятного прогноза?
2. Полученные Вами данные демонстрируют интеграцию микровезикул CD15+ и CD61+ в структуры нейтрофильных внеклеточных ловушек. Существуют ли, на Ваш взгляд, перспективы терапевтического воздействия на этот процесс (например, с помощью ингибиторов PAD4 или ДНКазы) для предотвращения тромботических осложнений у пациентов с COVID-19?
3. Насколько, на Ваш взгляд, выявленные Вами закономерности являются специфичными именно для COVID-19, и можно ли их экстраполировать на другие вирусные инфекции, сопровождающиеся коагулопатией (грипп, геморрагические лихорадки)? Планируются ли Вами сравнительные исследования в этом направлении?

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 законченной, самостоятельно выполненной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научной задачи – установлены новые патогенетические механизмы развития COVID-ассоциированной коагулопатии с определением 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:

Профессор кафедры фармакологии Института фармации им. А.П. Нелюбина федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), доктор медицинских наук, доцент

Александр Владимирович Самородов

Место работы: Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

Адрес: 119435, г. Москва, ул. Большая Пироговская, д. 2, стр. 4

Тел.: (495) 609-14-00

E-mail: rektorat@sechenov.ru



СЕРТИФИКАТ ЗАВЕРАЮ
И.М. Сеченова
14 марта 2026 г.