

ОТЗЫВ

**официального оппонента доктора медицинских наук профессора
Власовой Татьяны Ивановны на диссертационную работу Бурдиенко
Татьяны Олеговны «Некоторые патогенетические механизмы
COVID-19, реализуемые лейкоцитарно-тромбоцитарными
коагрегатами», представленную на соискание ученой степени кандидата
медицинских наук по специальности**

3.3.3. Патологическая физиология (медицинские науки)

Актуальность исследования.

Несмотря на снижение показателей заболеваемости, количества тяжелых вариантов течения и летальности при COVID-19 после пандемии, разработку методов ранней диагностики, риски развития неблагоприятных исходов и осложнений острого и постковидного периодов болезни сохраняются в связи растущим числом новых вариантов SARS-CoV-2 и продолжающейся мутацией вируса.

Мировой клинический опыт показывает, что развитие тромботических осложнений возможно при любой тяжести течения инфекционного процесса. Патогенез тромботических осложнений при COVID-19 характеризуется активацией системы гемостаза на фоне дисрегуляции иммунного ответа. Особый интерес представляет изучение лейкоцитарно-тромбоцитарных взаимодействий. Формирования лейкоцитарно-тромбоцитарных коагратов (ЛТК) является компонентом реализации иммунологической защиты при взаимодействии вируса SARS-CoV-2 с клеточными рецепторами ACE2. Известно, что уровень ЛТК коррелирует с развитием тромботических осложнений, что демонстрирует значимость изучения лейкоцитарно-тромбоцитарных взаимодействий с позиций диагностики. Кроме того, ЛТК могут быть мишенью для антиагрегантной и противовоспалительной терапии.

Таким образом, проведенное соискателем исследование по изучению патогенетических особенностей формирования ЛТК и их роли в патогенезе

COVID-19 является актуальной и перспективной задачей патологической физиологии.

Научная новизна диссертационной работы

Научная новизна исследования несомненна и состоит в том, что автором впервые установлены несколько закономерностей: выявлены универсальные изменения субпопуляционного состава коагратов, характеризующиеся достоверным увеличением нейтрофильно-тромбоцитарных комплексов и снижением количества лимфоцитарно- и моноцитарно-тромбоцитарных агрегатов, независимые от степени тяжести заболевания; обнаружены значимые корреляции между дисбалансом коагратов и уровнем провоспалительных цитокинов (IL-1 β , IL-6), количеством молекул адгезии (снижение ICAM-1 при повышении P-селектина, sCD40L и VCAM-1). В исследовании установлено, что коагулопатические изменения при COVID-19 коррелируют с количественными параметрами коагратов. При проведении исследования автором охарактеризованы патогенетической роли нейтрофильно-тромбоцитарных, моноцитарно- и лимфоцитарно-тромбоцитарных коагратов в иммунотромбозе при COVID-19.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Теоретическая значимость исследования заключается в расширении современных представлений о патогенетических механизмах иммунотромбоза при COVID-19, опосредованного образованием ЛТК. Полученные данные об особенностях качественного и количественного состава ЛТК, а также выявленные взаимосвязи с цитокиновой дисрегуляцией и тромбофилией позволяют выделить формирование ЛТК в качестве нового патогенетического звена иммунотромбоза при COVID-19.

Практическая значимость работы заключается в том, что на основании выявленной роли ЛТК в патогенезе иммунотромбоза намечены новые мишени для диагностики, перспективные направления терапии и возможности профилактики осложнений COVID-19.

Результаты работы используются при проведении лекционных и практических занятий профильных дисциплин на лечебном и педиатрическом факультетах ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России.

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

Научные положения и выводы, сформулированные в диссертационной работе, являются достоверными, что подтверждается использованием репрезентативной выборки пациентов, комплекса соответствующих современным требованиям методов исследования, проведенной адекватной статистической обработкой полученных данных. Для достижения цели и поставленных задач автором проведено сравнительное, одномоментное, контролируемое, открытое исследование с включением 198 клинических наблюдений, соответствующих критериям включения/исключения, что минимизирует влияние случайных факторов; группы пациентов сформированы с учетом тяжести течения COVID-19, возраста, коморбидного фона, что повышает обобщаемость результатов. Все исследования проведены с соблюдением этических принципов, предъявляемых Хельсинкской Декларацией Всемирной Медицинской Ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki 1964, 2013 –поправки). Результаты диссертационного исследования были успешно апробированы автором на научных конференциях и форумах.

В рамках обсуждения результатов исследования Бурдиенко Т.О. проведено сравнение с литературными данными и выявлено, что полученные результаты согласуются с современными концепциями имунотромбоза при COVID-19, что подтверждает их валидность.

Научные положения диссертации и выводы логичны, соответствуют полученным данным. Практические рекомендации могут быть использованы в работе инфекционных отделений учреждений здравоохранения.

Таким образом, комплексный подход к дизайну исследования, строгий контроль методик и применение современных статистических методов, а также сравнительный анализ полученных данных с известными научными фактами обеспечивают высокую степень достоверности и обоснованности положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации.

Оценка содержания диссертации, ее завершенность

Диссертация изложена на 121 странице машинописного текста, построена по традиционному плану, состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов, главы собственных исследований, главы обсуждения, выводов, практических рекомендаций и списка использованной литературы (37 отечественных и 194 иностранных источника), списка условных сокращений. Текст работы иллюстрирован 13 рисунками, содержит 14 таблиц.

Цель и задачи сформулированы четко, конкретно и соотносятся с выводами. Положения, выносимые на защиту, отражают наиболее значимые результаты, полученные в ходе исследования.

Обзор литературы объемён, построен последовательно и логично, содержит анализ научных источников, отражающих современные представления о биомеханизмах инфицирования вируса SARS-CoV-2, приведены данные о современных концепциях образования лейкоцитарно-тромбоцитарных коагратов, выявлены нерешенные вопросы патогенеза COVID-19. В литературном обзоре достаточно полноценно отражены все современные отечественные и зарубежные научные взгляды по теме исследования, в связи с чем не остается сомнений в правильности выбора цели и задач представленной работы. В данной главе убедительно обоснована актуальность выбранной темы диссертации.

Описание материалов и методов представлено последовательно и детально. Глава «Материалы и методы» начинается с общей характеристики исследования и групп пациентов. Далее автор подробно описывает критерии включения/невключения, этапы исследования и основные характеристики групп пациентов. Описание сопровождается лаконичным схематическим

изображением всего дизайна исследования. В оставшейся части главы последовательно описаны протоколы методик, применяемых в диссертационной работе. Строго соблюдены биоэтические нормы. В целом дизайн исследования, использованные автором методы обследования, а также анализ полученных результатов соответствует современному уровню медицинской науки и практики.

Глава 3 «Результаты собственных исследований» имеет четкую структуризацию на 4 блока, проведен анализ количественного и качественного состава ЛКТ в зависимости от тяжести течения COVID-19 и сроков заболевания. Описаны уровни основных маркеров воспаления, повреждения эндотелия и системы гемостаза. Преимущественно табличная визуализация данных. Наличие аналитических резюме по каждому разделу.

Глава 4 «Обсуждение» содержит детальный критический разбор результатов, в рамках которого осуществлено сопоставление выявленных закономерностей с опубликованными данными отечественных и зарубежных исследований. Системный анализ полученных результатов проведен с учётом современных теоретических и практических достижений в данной области.

Бурдиенко Т.О. резюмирует содержание своей исследовательской работы, подводит ее итоги, приходит к выводу о значимости лейкоцитарно-тромбоцитарных коагратов в патогенезе имунотромбоза при COVID-19.

Полученные выводы основаны на верифицированных экспериментальных данных, систематически собранных в процессе решения обозначенных исследовательских задач.

Список литературы составлен согласно требованиям ГОСТ 7.1-2003 «Библиографические ссылки, библиографическое описание в прикнижных и пристатейных библиографических списках». Он достаточно полно отражает основные публикации, посвященные теме данного исследования. Большинство работ, включенных в данный список, являются актуальными и опубликованы в последние несколько лет.

Подтверждение опубликования основных положений работы в печати и в автореферате диссертации

Автореферат оформлен в соответствии с требованиями, в полном объёме отражает основные положения, результаты и выводы диссертации и соответствует её содержанию. По материалам проведенных исследований опубликовано 12 печатных работ, из них 5 – в научных журналах, включенных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации в перечень изданий, рекомендуемых для опубликования научных результатов диссертаций на соискание учёной степени кандидата наук, и 1 из них индексируется в международной базе цитирования Scopus.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации

Диссертация Т.О. Бурдиенко – это законченное фундаментальное исследование, направленное на решение актуальной научной задачи и обладающее очевидной научной новизной.

Важным достоинством представленной диссертационной работы является комплексный анализ роли ЛТК в патогенезе иммунотромбоза при COVID-19 с учетом: гетерогенности клинических групп (исследование проведено в когортах пациентов с различной степенью тяжести заболевания (легкое, среднетяжелое и тяжелое течение), что позволяет выявить зависимость между уровнем ЛТК и прогрессированием патологического процесса); характера наблюдений в различные сроки заболевания (анализ изменений ЛТК в различные временные точки течения инфекции дает возможность оценить их вклад как в острые тромботические осложнения, так и в формирование постковидного синдрома); сопряженности выявленных изменений с известными патогенетическими механизмами (полученные данные устанавливают взаимосвязь между: количественными и качественными характеристиками ЛТК, выраженностью воспаления, эндотелиальной дисфункции, риском развития микро- и макротромбозов); перспективы развития темы (результаты работы создают основу для разработки новых

прогностических алгоритмов, стратификации пациентов по степени тромботического риска, обоснования персонализированных подходов к анти тромботической терапии). Таким образом, проведенное исследование вносит существенный вклад в понимание механизмов иммунотромбоза при COVID-19.

Работа написана научным языком, структура диссертации выдержана в соответствии с требованиями, предъявляемым к данного вида работам. Группы наблюдения определены корректно, цель и задачи соответствуют требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям, использованные методы лабораторного обследования соответствуют современному уровню медицины. Работа хорошо и наглядно иллюстрирована: корректные клинические примеры, информативные таблицы. Задачи, поставленные соискателем, решены, цель достигнута, работу можно считать заверенной.

В качестве замечаний следует отметить излишний объем обзора литературы с приведением данных, напрямую не относящихся к проведенному исследованию, но это с другой стороны подчеркивает увлеченность и погруженность автора в тему исследования.

Работа написано грамотно, но все же в ней встречаются некоторые несущественные неточности трактовки данных первоисточников, что, вероятно, связано с особенностями перевода англоязычного текста. Однако эти замечания не носят принципиального характера и не умаляют значения диссертационного исследования.

В целом диссертационная работа Бурдиенко Т.О. оставляет положительное впечатление и позволяет говорить о достаточной квалификации её автора. Поставленные цель и задачи исследования решены. Принципиальных возражений к основной сути исследовательской работы, положений выносимых на защиту, полученных данных и выводов нет.

Отмечая в целом высокий уровень выполненного исследования, считаю необходимым в плане научной дискуссии поставить ряд вопросов перед соискателем:

1. Как Вы считаете, любой тромбоз при наличии воспалительного процесса в организме является иммунотромбозом?

2. При тяжелой новой коронавирусной инфекции снижение тромбоцитов, гипофибринолиз Вы трактуете как «потребление» и «истощение», почему данный процесс не распространяется содержание фибриногена, которое продолжает возрастать при утяжелении COVID-19?

3. На Ваш взгляд моноцитарные коагрегаты снижаются, и Вы связываете это с их миграцией в ткани, почему нейтрофильные коагрегаты не подвержены данной стратегии. В классическом представлении нейтрофилы первыми мигрируют в очаг воспаления при остром процессе.

Вместе с тем, оставленные не решенными вопросы не ставят под сомнение полученные результаты и не снижают общую высокую оценку диссертационной работы.

Заключение

Диссертация Бурдиенко Татьяны Олеговны на тему: «Некоторые патогенетические механизмы COVID-19, реализуемые лейкоцитарно-тромбоцитарными коагрегатами», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.3 Патологическая физиология (медицинские науки), является законченной самостоятельной научно-квалифицированной работой, в которой содержится решение актуальной научной задачи – выявление патогенетических механизмов иммунотромбоза, ассоциированного с инфекцией вируса SARS-CoV-2, имеющей важное значение для фундаментальной медицины, а именно для патологической физиологии.

Диссертационная работа Бурдиенко Татьяны Олеговны по актуальности, научной новизне и практической значимости полностью соответствует требованиям п. 9 Положения о порядке присуждения ученых степеней постановления Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 (в редакции постановления Правительства от 16 октября 2024 N 1382), предъявляемым к

диссертационным работам на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.3 Патологическая физиология.

Официальный оппонент

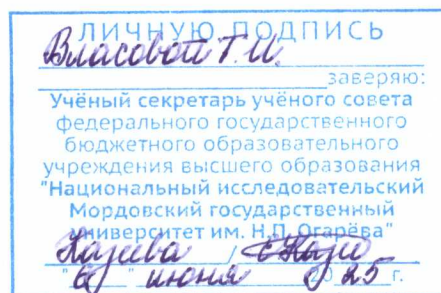
заведующий кафедрой нормальной и патологической физиологии

ФГБОУ ВО «МГУ им. Н. П. Огарёва»,

доктор медицинских наук, профессор

Власова Т.И.

«6» июня 2025 года



Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н. П. Огарёва»; 430005, Россия, Республика Мордовия, г. Саранск, ул. Большевистская, д. 68, тел.: +7 (8342) 243732, факс: +7 (8342) 472913, e-mail: mrsu@mrsu.ru.