

**ОТЗЫВ официального оппонента
на диссертацию на соискание ученой степени
кандидата физико-математических наук
Ермолинского Петра Борисовича
на тему: «Особенности микрореологии и сил взаимодействия
компонентов системы крови в норме и при сердечно-сосудистых
заболеваниях»
по специальности 1.3.21. Медицинская физика**

Диссертационная работа П.Б. Ермолинского посвящена изучению микрореологических свойств крови в норме и при сердечно-сосудистых заболеваниях с помощью комплекса лазерно-оптических методов.

Актуальность диссертационной работы

В последние десятилетия сердечно-сосудистые заболевания остаются одной из ведущих причин заболеваемости и смертности во всем мире. При сердечно-сосудистых заболеваниях изменяется характер кровотока, возникают патологии сосудистой и микрососудистой систем. Одним из главных факторов, определяющих характер кровотока, являются микрореологические свойства на уровне форменных элементов крови – агрегационные и деформационные свойства эритроцитов и тромбоцитов. Эти свойства определяют вязкость крови, которая может изменяться при сердечно-сосудистых заболеваниях. Поэтому оценка агрегационных и деформационных свойств форменных элементов крови и их изменений при различных патологиях имеет особую прикладную значимость и представляется актуальной задачей. Понимание механизмов изменений микрореологических свойств при различных заболеваниях имеет также фундаментальное значение. В этом контексте представленная П.Б. Ермолинским диссертационная работа является своевременной и значимой, поскольку в ней с использованием современных лазерно-оптических методов получены новые данные о взаимодействии клеточных элементов крови в физиологических условиях в норме и при патологиях.

Структура и содержание диссертации

Диссертационное исследование П.Б. Ермолинского включает введение, пять глав, заключение, выводы и три приложения. Общий объём работы составляет 183 страницы, 53 иллюстрации и 15 таблиц. Список литературы насчитывает 287 источников.

Во введении обоснована актуальность темы, сформулированы цели и задачи исследования, а также обозначены основные положения, выносимые на защиту.

Первая глава содержит подробный анализ литературы по микрореологии крови и механическим свойствам форменных элементов, с акцентом на их поведение при сердечно-сосудистой патологии. Рассматриваются механизмы агрегации, деформируемости и взаимодействия клеток крови с эндотелием, приведен обзор применения современных методик оптической диагностики этих процессов.

Во второй главе описаны материалы, методы и подходы, использованные для проведения исследований. Подробно рассмотрены протоколы подготовки образцов и методология применения лазерных и оптических технологий, а также статистической обработки данных.

Третья глава посвящена изучению микрореологических свойств крови у пациентов с наиболее распространёнными сердечно-сосудистыми заболеваниями, таких как артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, фибрилляция предсердий, сахарный диабет 2-го типа. Представлены результаты сравнительного анализа данных, полученных *in vivo* и *in vitro*. Это позволило оценить закономерности и особенности микрореологических нарушений при различных нозологиях.

В четвёртой главе описывается проведенное экспериментальное исследование, в котором рассмотрены внешние и внутренние факторы, влияющие на агрегационные и деформационные свойства эритроцитов, включая влияние доноров оксида азота (NO), фибриногена и температуры.

Пятая глава посвящена описанию нового прибора, разработанного П.Б. Ермолинским – портативного лазерного агрегометра «ПЛАК 1». Представлены его конструкция, программное обеспечение и возможности применения. Автор приводит данные апробации прибора, демонстрирующих его потенциал как научного, так и диагностического инструмента.

В общем заключении сформулированы основные результаты, полученные в диссертационном исследовании П.Б. Ермолинского. Выводы и заключения являются логичными, последовательными и в полной мере отражают суть проведенных исследований.

Научная новизна и практическая значимость диссертации

В диссертации представлен комплексный анализ микрореологических свойств крови у здоровых лиц и пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Работа включает оригинальные экспериментальные данные, полученные с применением передовых методик, включая лазерный пинцет, лазерную агрегометрию, эктацитометрию и цифровую капилляроскопию. Исследования проводились как в лабораторных условиях, так и в рамках клинических наблюдений.

Особенно важными представляются эксперименты по измерению сил взаимодействия между эритроцитами и эндотелием, выполненные с помощью лазерного пинцета. Впервые было показано, что при физиологических условиях сила адгезии между эритроцитами и эндотелием меньше сил межэритроцитарной агрегации и дезагрегации. Существенным научным результатом является выявление предельного насыщения адгезионных сил при повышенной концентрации фибриногена (более 4 мг/мл).

Практическая значимость работы подчёркивается выявленным эффектом модуляции агрегации эритроцитов с участием L-аргинина — предшественника синтеза NO. Автор убедительно демонстрирует, что это влияние реализуется через активацию эндотелиальной NO-синтазы, что может быть использовано при разработке терапевтических подходов к коррекции нарушений реологических свойств крови.

В ходе клинической части исследования установлены статистически значимые корреляции между различными микрореологическими показателями у пациентов с различными сердечно-сосудистыми заболеваниями. В частности, выявлена устойчивая взаимосвязь между прочностью эритроцитарных агрегатов и индексом агрегации, что может быть использовано для углублённой диагностики.

Также следует отметить разработку прототипа оригинального лазерного агрегометра, позволяющего измерять такие параметры, как гистерезис агрегации эритроцитов, что расширяет возможности оценки функциональных свойств крови.

Результаты исследования вносят вклад в понимание биофизических механизмов, лежащих в основе микроциркуляции, и открывают пути к созданию новых методов диагностики и лечения нарушений кровотока при сердечно-сосудистых заболеваниях.

К основным научным результатам диссертационного исследования можно отнести:

1. Количественное измерение сил взаимодействия одиночных эритроцитов и эндотелия.
2. Комплексный анализ изменения микрореологических свойств при различных сердечно-сосудистых заболеваниях.
3. Разработка нового прибора для измерения агрегационных свойств эритроцитов, совершенствование которого может помочь продвижению лазерной агрегометрии крови в клинических условиях.

Достоверность и обоснованность научных результатов подтверждается корректным использованием П.Б. Ермолинским методов экспериментальных исследований крови; статистическим анализом; соответствием данных, полученных автором экспериментально, а также с результатами других исследователей.

Обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций

Материалы третьей и четвёртой глав убедительно свидетельствуют о достоверности заявленных к защите положений, точности и обоснованности научных выводов, а также о несомненной оригинальности полученных результатов.

Работа П.Б. Ермолинского представляет собой завершённое научное исследование, отличающееся высокой степенью проработки. Научные выводы обоснованы как экспериментально, так и статистически. Материалы работы активно докладывались на российских и зарубежных конференциях, и были опубликованы в 20 научных статьях в рецензируемых журналах с высоким импакт-фактором.

Сформулированные задачи успешно решены, методы исследования, полученные результаты и сделанные выводы полностью соответствуют профилю специальности 1.3.21 – «Медицинская физика» (физико-математические науки).

Замечания по диссертационной работе

1. На стр. 33 приведено значение комплексного показателя преломления эритроцита для интервала длин волн 0.6-1 мкм. Вообще говоря, существует дисперсия оптических характеристик эритроцитов в этом интервале (Elblbesy 2020, Gienger et al 2019), и было бы логично указать, для каких именно длин волн справедливы указанные значения.

2. На стр. 34 автором дано определение диффузного рассеяния света, существенно отличающееся от общепринятого. В традиционной теории рассеяния света диффузное рассеяние связано с диффузионным приближением теории рассеяния, в рамках которого предполагается, что направление движения фотона в таком режиме не коррелирует с его исходным направлением. Такой режим обычно реализуется, когда расстояние, пройденное фотонами в среде, превышает транспортную длину. В тексте диссертации было бы логично привести характерные величины оптической толщины исследуемого образца, а также соотношения толщины слоя,

коэффициента рассеяния и среднего фактора анизотропии, чтобы подтвердить или опровергнуть диффузионный характер регистрируемого излучения.

3. Принцип выбора контрольной группы волонтеров (НОРМА) при исследовании влияния артериальной гипертензии на параметры агрегации эритроцитов требует пояснения, поскольку средний возраст волонтеров в контрольной группе (23 года) существенно отличается от всех групп пациентов с артериальной гипертензией (АГ) (среднее варьируется в пределах 61-72 года). Таким образом, регистрируемые отличия могут быть связаны не только с АГ, но и с возрастными факторами.

4. При описании принципов функционирования прибора «ПЛАК» регистрируемый сигнал называется сигналом светорассеяния, хотя в соответствии с принципом действия прибора он является сигналом пропускания. Автор справедливо отмечает, что сигнал имеет экспоненциальную зависимость от толщины кюветы, однако, чтобы охарактеризовать режим формирования сигнала было логично привести оценки соотношения транспортной длины в крови на длине волны зондирования и толщины кюветы.

5. Относительная погрешность различных параметров агрегации эритроцитов оценена автором только для здоровых волонтеров. Было бы логично обсудить, будут ли сравнимыми статистические характеристики измеряемых величин для пациентов с патологиями.

Вместе с тем, указанные замечания не умаляют значимости диссертационного исследования. Диссертация отвечает требованиям, установленным Московским государственным университетом имени М.В. Ломоносова к работам подобного рода. Содержание диссертации соответствует специальности 1.3.21. Медицинская физика (по физико-математическим наукам), а также критериям, определенным пп. 2.1-2.5 Положения о присуждении ученых степеней в Московском государственном университете имени М.В. Ломоносова, а также оформлена согласно требованиям Положения о совете по защите диссертаций на соискание ученой

степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова.

Таким образом, соискатель Ермолинский Петр Борисович заслуживает присуждения ученой степени кандидата физико-математических наук по специальности 1.3.21. Медицинская физика.

Официальный оппонент:

Кандидат физико-математических наук, старший научный сотрудник отдела радиофизических методов в медицине Федерального исследовательского центра Институт прикладной физики им. А.В. Гапонова-Грехова Российской академии наук,

Кириллин Михаил Юрьевич

2025 г.

Контактные данные:

Тел.: +7-831-4164619, e-mail: kirillin@ipfran.ru
Специальность, по которой официальным оппонентом защищена диссертация:
01.04.21 – «Лазерная физика»

Адрес места работы:

603950, Россия, г. Нижний Новгород, ул. Ульянова, д. 46,
Институт прикладной физики имени А. В. Гапонова-Грехова РАН,
отдел радиофизических методов в медицине.
Тел.: +7-831-4164619, e-mail: kirillin@ipfran.ru

Подпись сотрудника Кириллина Михаила Юрьевича удостоверяю:

Ученый секретарь ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт прикладной физики им. А.В. Гапонова-Грехова Российской академии наук»

Корюкин И.В.

шолз 2025 г.