

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

Диссертационное исследование П.Б. Ермолинского посвящено изучению микрореологических свойств крови как в норме и при кардиопатологии. Микрореологические нарушения давно известны как значимый фактор патогенеза ряда сердечно-сосудистых катастроф. Подробное и качественное всестороннее изучение изменений микрореологии крови при разных видах патологий помогает углублению понимания процессов, происходящих в организме, а также более эффективному контролю лечения пациентов.

В свою очередь, апробация физических методов измерения параметров крови современными перспективными лазерными и оптическими методами способствует их внедрению в клиническую практику и соответствует направлению исследований медицинской физики.

Таким образом, диссертационное исследование П.Б. Ермолинского обладает несомненной актуальностью.

Основное содержание диссертации

Диссертация Ермолинского П.Б. построена по классической схеме и состоит из введения, пяти глав, заключения, выводов, а также трех приложений. Полный объем диссертации составляет 183 страницы текста, включая 53 рисунка и 15 таблиц. Список литературы содержит 287 источников.

Во **Введении** обоснована актуальность темы диссертационного исследования, сформулированы цель и задачи работы, приведены положения, выносимые на защиту.

Первая глава диссертации представляет собой обзор литературы, посвященный микрореологическим свойствам крови и биомеханическим особенностям форменных элементов. Рассматриваются структура и функции эритроцитов и тромбоцитов, их роль в обеспечении реологических характеристик крови. Подробно анализируются механизмы агрегации и деформируемости эритроцитов, а также их изменения при различных патологических состояниях, в особенности, при ССЗ. Отдельное внимание уделено взаимодействию клеток крови с монослоем эндотелия, и влиянию данного взаимодействия на параметры кровотока. Завершает главу обзор современных оптических методов, применяемых для оценки агрегации и деформируемости эритроцитов, а также агрегации тромбоцитов, с обсуждением их возможностей и ограничений.

Вторая глава описывает материалы и методы, использованные в диссертационном исследовании. Представлены протоколы подготовки образцов крови и эндотелия, а также изложены этические аспекты работы с биологическим материалом. Подробно рассматриваются экспериментальные методы, примененные для оценки агрегационных и

деформационных свойств эритроцитов, агрегации тромбоцитов, а также для изучения взаимодействия эритроцитов с эндотелием. Среди используемых методик — лазерная агрегометрия, эктацитометрия, оптическая турбидиметрия, лазерный пинцет и цифровая капилляроскопия. В конце данной главы описаны методы статистической обработки данных, включая оценку значимости различий и анализ корреляционных связей между измеряемыми показателями.

Третья глава посвящена исследованию микрореологических характеристик крови при различных ССЗ. Представлены экспериментальные данные по агрегации и деформируемости эритроцитов у пациентов с артериальной гипертензией, ишемической болезнью сердца, фибрилляцией предсердий, а также сахарным диабетом 2-го типа, которые были получены при выполнении работы. Проанализированы микрореологические параметры, включая индекс агрегации, характерное время агрегации, критическое напряжение сдвига и индекс деформируемости. Выполнен сравнительный корреляционный анализ показателей, полученных *in vivo* и *in vitro*, что позволило выявить особенности их взаимосвязи при различных ССЗ. Также рассмотрены изменения параметров капиллярного кровотока у пациентов с ишемической болезнью сердца и пациентов с фибрилляцией предсердий по сравнению со здоровыми добровольцами.

Четвёртая глава посвящена экспериментальному изучению ряда факторов, влияющих на микрореологические свойства крови. Рассматривается влияние доноров оксида азота (L-аргинина и нитропруссид натрия), фибриногена и температуры на агрегацию, деформируемость и взаимодействие эритроцитов с эндотелием. Показано, что нитропруссид натрия влияет на гидродинамическую прочность агрегатов и деформируемость эритроцитов. Установлена зависимость силы взаимодействия между эритроцитами и эндотелием от концентрации фибриногена, причём при превышении физиологического диапазона наблюдается эффект насыщения. Эксперименты с L-аргинином и L-NAME показали, что эффект ослабления агрегации эритроцитов за счёт оксида азота (NO) в присутствии эндотелия в основном обусловлен эндотелиальной NO-синтазой. Кроме того, проанализировано влияние температуры на агрегационные свойства эритроцитов. Результаты, представленные в данной главе, убедительно подтверждают обоснованность первых трех выносимых на защиту положений, корректность научных выводов, сделанных автором, а также их новизну.

Пятая глава посвящена разработке и верификации портативного эритроцитарного лазерного агрегометра «ПЛАК I». Представлены технические характеристики и преимущества устройства: возможность измерения параметров спонтанной агрегации и гистерезиса, низкая себестоимость, простая конструкция и высокая портативность. Проведён обзор существующих агрегометров, моделирование влияния вибраций на сдвиговые потоки, а также описаны схемы (принципиальные и электрические) прибора, его конструкция, разработанное программное обеспечение и протоколы измерений. В экспериментах проанализированы эффекты гематокрита, толщины кюветы и гистерезиса. Автором отмечена высокая кастомизируемость прибора, его малая себестоимость сравнительно с другими агрегометрами и перспективность его адаптации под новые задачи и схемы.

Актуальность диссертационной работы

При росте распространенности ССЗ изучение микрореологических свойств крови *in vitro* и *in vivo* приобретает особую значимость, так как нарушение этих свойств напрямую связано с патогенезом сосудистых осложнений. В этой связи диссертационная работа Ермолинского Петра Борисовича представляет интерес с фундаментальной точки зрения.

Новизна и практическая значимость диссертации

Научная новизна диссертационной работы Ермолинского П.Б. заключается в новых экспериментальных данных о влиянии различных факторов на агрегационные свойства эритроцитов методами лазерного пинцета, лазерной агрегометрии и эктацитометрии, а также цифровой капилляроскопии.

Заслуживают внимания эксперименты по измерению сил адгезии между одиночными эритроцитами и монослоем эндотелия с помощью лазерного пинцета. Автором впервые было установлено, что в физиологических условиях силы взаимодействия эритроцит-эндотелий меньше, чем силы межэритроцитарной агрегации и дезагрегации. Важным фундаментальным результатом стало обнаружение эффекта насыщения адгезионных сил при концентрации фибриногена выше 4 мг/мл.

Практическая значимость в той или иной степени относится к данным о модулирующем влиянии L-аргинина на агрегационную активность эритроцитов, эффект которого реализуется через активацию эндотелиальной NO-синтазы.

Также автором был разработан прототип нового лазерного агрегометра, который способен измерять новые параметры (в частности, гистерезис агрегации эритроцитов), характеризующие агрегационные свойства крови.

Полученные результаты вносят свой вклад в развитие представлений о биофизических механизмах регуляции микроциркуляторных процессов и создают научную основу для разработки новых подходов к диагностике и терапии микрореологических нарушений.

Содержание автореферата полностью отражает содержание диссертации.

Степень обоснованности положений, выносимых на защиту, научных выводов и рекомендаций

Достоверность экспериментальных данных обеспечена контролем условий проведения исследований и статистической обработкой результатов.

Задачи, сформулированные в диссертационной работе Ермолинского П.Б., в целом решены, а выводы также в целом соответствуют поставленным задачам и отвечают цели работы.

Замечания по диссертационной работе

По диссертационной работе имеется ряд вопросов и замечаний.

1. Объем диссертации выглядит избыточным. Стил изложения сумбурный и многословный, из-за чего периодически пропадает логика построения диссертации и изложения материала. Количество иллюстраций также избыточно. Кроме того, сами иллюстрации перегружены, создавая визуальное впечатление «грязи».
2. Во Введении в Задачах обозначено исследование влияния параметров агрегации тромбоцитов при разных ССЗ, что практически не нашло последующего отражения в материалах диссертации. Кроме того, этот фактор практически не освещается в Обзоре литературы, несмотря на колоссальное количество подробных отечественных и зарубежных публикаций по данной теме.

Выбор для исследования сразу таких ССЗ как артериальная гипертензия, ИБС, фибрилляция предсердий, в т.ч. осложненных сахарным диабетом, обосновывается их социальной значимостью. Вместе с тем, для этих заболеваний характерны специфические метаболические изменения, которые влияют на процессы тромбоцитарной агрегации, эритроцитарной агрегации и деформируемости эритроцитов, активность межклеточного взаимодействия, в т.ч. с эндотелием, молекулярный состав плазмы крови, свойства клеточных мембран и т.п. Поэтому простая комбинация диагнозов не отражает степени нарушений, не говоря уже о том, что каждый из этих диагнозов также имеет свои градации. Кроме того, автор почему-то называет указанные заболевания осложнениями (осложнениями чего?) или сопутствующими заболеваниями (сопутствующими чему?). Представляется более уместным, если бы автор сосредоточился на каком-то одном виде патологии и полноценно изучил бы на его фоне микрореологические свойства крови с учетом особенностей хотя бы биохимической картины.

3. Обзор литературы перегружен сведениями, подробностями и иллюстрациями, особенно касающихся общеизвестных фактов или методов. При этом из Обзора литературы не очевидно, что малоизвестно в выбранной области исследований и какие проблемы не решены.

4. Глава «Материалы и методы» написана настолько сумбурно, что это затрудняет понимание сути, условий и пр. авторских экспериментов. В частности, неоднократно приводятся ссылки и обсуждения каких-то статей, что в данном разделе неуместно, а должно быть либо в Обзоре литературы, либо в соответствующих главах с результатами. Из главы не ясно, насколько образцы крови были пригодны для исследований, в частности были ли соблюдены требования Национального стандарта РФ ГОСТ Р 59778-2021 «Процедуры взятия проб венозной и капиллярной крови для лабораторных исследований». Кроме того, как следует из последующего текста во внимание принимались такие показатели как концентрация фибриногена, скорость оседания эритроцитов и концентрация общего белка, что очевидно недостаточно ни для связи особенностей биохимического профиля при выбранных заболеваниях, ни для трактовки микрореологических изменений с точки зрения физиологии и патофизиологии изучаемых процессов агрегации эритроцитов и их деформируемости.

5. В главе Результаты, раздел 11 подробно рассматриваются и сравниваются некие полученные корреляции, но при этом практически отсутствует трактовка того, что они отражают, характеризуют или значат для регуляции.

Но при этом отсутствуют статистические доказательства того, что выбранные группы пациентов сопоставимы и тем самым «пригодны» для включения в исследование у них капиллярного кровотока, а также эритроцитарной агрегации и деформируемости эритроцитов.

6. Вывод №1 не содержит чего-то нового, что было не известно до настоящей работы, и сколь-либо значимого обоснования полученных результатов. Кроме того, повторение результатов и цифровых данных статистической обработки выглядит просто неуместным.

7. Список литературы также представляется избыточным. Кроме того, доля цитирований отечественных источников без учета самоцитирований составляет всего примерно 7-8%, что не соответствует степени разработанности выбранной темы учеными и врачами в СССР и в Российской Федерации. Зато доля самоцитирований достигает 10-11%.

Заключение.

Тем не менее, экспериментальные данные о гидродинамической стойкости эритроцитарных агрегатов, разработанные модели, методические приемы использования лазерного пинцета и количественного определения сил взаимодействия между клетками наряду с разработкой нового прибора – эритроцитарного агрегометра позволяют считать диссертационное исследование Петра Борисовича Ермолинского на тему: «Особенности микрореологии и сил взаимодействия компонентов системы крови в норме и при сердечно-сосудистых заболеваниях» завершённой научно-квалификационной работой, в которой решена научная задача, имеющая значение для специальности 1.3.21 — «Медицинская физика» (физико-математические науки).

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, а ее автор Ермолинский Петр Борисович заслуживает присуждения ему ученой степени кандидата физико-математических наук по специальности 1.3.21. Медицинская физика.

Официальный оппонент:

Доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник, отдел лабораторной диагностики, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Российский центр неврологии и нейронаук»

Ройтман Евгений Витальевич

27 августа 2025 г.

Контактные данные: Тел.: +7 903 144 4634, e-mail: roitman@hemostas.ru

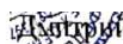
Специальность, по которой официальным оппонентом защищена диссертация:

14.00.29 – «Гематология и переливание крови»

Адрес места работы: 125367, г. Москва, Волоколамское шоссе, д. 80, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Российский центр неврологии и нейронаук»; Тел.: +7 903 144 4634, e-mail: roitman@hemostas.ru

Подпись сотрудника Ройтмана Евгения Витальевича-Удостоверяю:

Ученый секретарь
ФГБНУ «Российский центр
неврологии и нейронаук»,
кандидат медицинских наук

 Владимир Владимирович Сергеев