

ОТЗЫВ

**официального оппонента на диссертационную работу
Салиховой Татьяны Юрьевны
«Гидродинамическая активация тромбообразования
в интенсивном кровотоке в сосудах со сложной геометрией»,
представленную на соискание ученой степени
кандидата биологических наук
по специальности 1.5.2. биофизика (биологические науки)**

Актуальность темы.

Диссертационная работа Салиховой Татьяны Юрьевны «Гидродинамическая активация тромбообразования в интенсивном кровотоке в сосудах со сложной геометрией» посвящена исследованию гидродинамической активации одного из компонентов системы свертывания крови - тромбоцитов в интенсивных течениях крови.

Условия сдвиговой активации различны в разных отделах кровеносной системы, и в некоторых случаях приобретают критические значения (в частности, в стенозированных сосудах, в хирургически модифицированных сосудах, в шунтах и пр.), формируя т.н. интенсивные течения. При этом именно сдвиговые напряжения являются условием, которое переводит фактор Виллебранда (VWF) из глобулярной формы в развернутую. Последняя обеспечивает связывание этой молекулы с рецепторами тромбоцитарной мембраны, гликопротеином GPIb, с дальнейшей активацией и агрегацией этих клеток, что является одним из механизмов образования сгустка крови. Таким образом, интенсивные течения становятся причиной постоянной активации тромбоцитов на данных участках сосудистого русла и факторов тромбообразования в них, с которым не всегда способны справиться фармакологические ингибиторы тромбоцитарной агрегации. Поэтому поиск путей и методов уменьшения роли гидродинамической активации тромбообразования в сосудах со сложным строением является важной задачей.

Степень неизученности проблемы усиливается тем, что большинство уже проведенных исследований было сосредоточено на изучении активации тромбоцитов в пристеночных областях. В свою очередь, изучить данные

процессы в «объеме», как это предложено в диссертационной работе Т.Ю.Салиховой, является задачей сложной, но необходимой, особенно для понимания процессов тромбообразования в коронарной и церебральной гемодинамике, что и определяет актуальность выбранной темы

Структура и объем диссертации.

Диссертация изложена на 150 страницах и состоит из введения, обзора литературы, трех глав результатов, заключения и списка литературы, т.е. построена практически по классической схеме. Работа иллюстрирована 40 рисунками и 3 таблицами, отражающими содержание. Список литературы из 284 источников достаточен, цитируемые источники современны.

В разделе «Введение» четко и понятно сформулирована цель исследования, пять задач исследования конкретны и соответствуют цели работы. Обзор литературы раскрывает состояние исследований в данной области, демонстрирует наличие неисследованных вопросов и тем самым подтверждает актуальность выбранной теме диссертационной работы и ее цель - исследовать влияние разворачивания макромолекул VWF на объемную активацию тромбоцитов в сосудах сложной геометрии.

В следующих главах представлены результаты диссертационной работы и описаны используемые методы исследования. В главе 2 предложена математическая модель, которая позволяет с биофизических позиций анализировать динамику разворачивания фактора фон Виллебранда на поверхности тромбоцита под действием сдвиговых напряжений. Автором получены условия полного разворачивания VWF по поверхности тромбоцита, которые используются им в дальнейшем для оценки уровня гидродинамической активации тромбоцитов в сосудах со сложным строением.

В главе 3 предложена модель для оценки гидродинамической активации тромбоцитов в сосудах со сложной геометрией с интенсивной гемодинамикой (в частности, в артериовенозных фистулах для гемодиализа). В результате анализа автору удалось показать, что для произвольного сосуда со сложной геометрией существует скорость кровотока, ниже которой гидродинамическая активация тромбоцитов не должна запускаться. Найдена

зависимость этой критической скорости кровотока от количества субъединиц в VWF.

Глава 4, на мой взгляд, представляет большой практический интерес. Она посвящена применению развитых подходов к оценке гидродинамической активации тромбоцитов в различных сосудистых конструкциях с интенсивным кровотоком. Делается вывод о том, что уровень гидродинамической активации существенно зависит как от геометрии сосуда, скорости кровотока, так и от количества мономеров в VWF. Важно отметить, что проведенная оценка дает возможность вырабатывать практические рекомендации по уменьшению уровня гидродинамической активации тромбоцитов в сосудах конкретного пациента, а также получать информацию о месте запуска гидродинамической активации тромбоцитов и её величине.

Научная новизна и практическая значимость работы

Диссертантом впервые проведено исследование динамики разворачивания макромолекул фактора фон Виллебранда на объемную активацию тромбоцитов в нестационарных интенсивных течениях крови. Найдены условия разворачивания фактора фон Виллебранда на полную длину. Хочется отметить, что в работе значительное внимание автор уделил оценке уровня гидродинамической активации тромбоцитов в персонализированных сосудах со сложной геометрией (в частности, в артериовенозных фистулах для гемодиализа). Впервые показано, что гидродинамическая активация тромбоцитов не должна иметь места при скорости кровотока через фистулу, ниже определенного критического уровня. Диссертанту удалось найти, как зависит критическая скорость кровотока от мультимерности макромолекул фактора фон Виллебранда в различных сосудах со сложной геометрией.

К практически значимым приложениям работы можно отнести полученные на основании вычислительных экспериментов рекомендации по установке фистул хирургическим путем. В формируемых для гемодиализа фистулах тупые углы сшивки сосудов с точки зрения гидродинамической активации тромбоцитов выглядят более предпочтительными, чем острые, а среди сосудистых конфигураций наиболее безопасной является соединение конца вены с концом артерии.

Полученные в диссертации результаты и сформулированные выводы полностью обоснованы и соответствуют положениям, выносимым на защиту. Автореферат соответствует содержанию диссертации.

Достоверность научных положений, выводов и рекомендаций

Достоверность полученных научных результатов не вызывает сомнения. Работа выполнена на высоком научно-методическом уровне с применением современных методов биофизики сложных систем, вычислительной гемодинамики, методов реконструкции сосудов человека.

Полученные в диссертации результаты опубликованы в 4 статьях и в 18 тезисах докладов на конференциях. Наличие свидетельства о регистрации программы для расчета уровня гидродинамической активации тромбоцитов в интенсивных течениях крови демонстрирует перспективу внедрения полученных результатов в практическое здравоохранение.

Диссертационная работа Т.Ю.Салиховой «Гидродинамическая активация тромбообразования в интенсивном кровотоке в сосудах со сложной геометрией» производит хорошее впечатление, однако в порядке дискуссии хотелось бы задать несколько вопросов:

1. Может ли быть проведена оценка гидродинамической активации тромбоцитов в артериовенозном протезе для гемодиализа?
2. Имеется ли возможность валидации разработанных подходов и методов к решению реальных клинических задач.

Указанные вопросы не имеют принципиального значения для оценки работы Т.Ю.Салиховой.

Заключение

Диссертационная работа Салиховой Татьяны Юрьевны «Гидродинамическая активация тромбообразования в интенсивном кровотоке в сосудах со сложной геометрией» отвечает требованиям, установленным Московским государственным университетом имени М.В. Ломоносова к работам подобного рода. Содержание диссертации соответствует специальности 1.5.2. биофизика (по биологическим наукам) и 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 Салихова Татьяна Юрьевна заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.2. биофизика (биологические науки).

Официальный оппонент

Доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник отдела лабораторной диагностики Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный центр неврологии» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации

РОЙТМАН Евгений Витальевич

« _____ »  07.06. 2024 г.

Контактные данные:

тел.:  : 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, ФГБНУ «Научный центр неврологии» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, отдел лабораторной диагностики; тел.: +7(495)3747776; e-mail: center@neurology.ru

Подпись Ройтмана Е.В. заверяю.

Ученый секретарь Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный центр Неврологии» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации

кандидат медицинских наук

 Сергеев Дмитрий Владимирович

« 07 » 06 2024

