

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

Актуальность темы

Процессы внутрисосудистого тромбообразования активно изучаются в рамках современной биологической физики. К числу таких процессов относится гидродинамическая активация тромбоцитов, которая может запускаться в интенсивных течениях крови в ряде клинических ситуаций. В основе механизма гидродинамической активации тромбоцитов лежит их взаимодействие с макромолекулами фактора фон Виллебранда (VWF). Последние способны разворачиваться на поверхности тромбоцитов под действием высоких напряжений сдвига, вследствие чего в тромбоцитах запускаются процессы их активации. Возникающие в сосудах повышенные напряжения сдвига способны приводить к развитию тромботических осложнений. Определение условий запуска гидродинамической активации тромбоцитов в интенсивных потоках крови стало возможным благодаря развитию ряда биофизических методов описания реологических и молекулярных свойств крови. Выяснение условий активации внутрисосудистого тромбообразования является особенно актуальным в ситуациях, связанных с искусственным изменением строения сосудов.

Структура и объем диссертации

Структура диссертации Т.Ю. Салиховой традиционная, характерная для такого рода работ. Диссертация состоит из введения, четырех глав основного текста, заключения, списка литературы из 284 наименований. Общий объем диссертации 150 страниц, включая 3 таблицы и 40 рисунков. Приложений у диссертации нет, при этом некоторые главы довольно объемные.

Во **Введении** автор объясняет суть решаемой в работе проблемы, её актуальность и важность, формулирует цель и задачи исследования, описывает, в чём состоит новизна, научная и практическая значимость работы, формулирует положения, выносимые на защиту.

В **первой главе** дан подробный обзор литературы, который затрагивает круг вопросов, непосредственно относящихся к теме диссертации. Обсуждаются современные представления о крови, её форменных элементах, о роли тромбоцитов в процессах тромбообразования, об активации тромбоцитов в интенсивных стационарных и нестационарных течениях крови. Особое внимание в литературном обзоре уделено анализу сведений о макромолекулах фактора фон Виллебранда. Делается вывод о том, что они могут выступать в качестве гидродинамических сенсоров тромбоцитов. Приводятся данные о том, что VWF могут менять свою конформацию под действием повышенных сдвиговых напряжений, что способно приводить к запуску активации тромбоцитов. Во второй части главы описывается использование артериовенозных фистул (АВФ) для проведения процедур гемодиализа. АВФ представляют собой сосуды с достаточно сложной геометрией, в которых имеют место интенсивные течения крови. Обсуждаются подходы, используемые в настоящее время для исследования особенностей течения в АВФ. В целом первая глава довольно полно описывает современные биофизические, в том числе биомеханические, процессы, важность и актуальность решаемых в работе проблем.

Вторая глава посвящена описанию модели разворачивания VWF под действием нестационарных сдвиговых напряжений. В ней автором получены условия разворачивания VWF на полную длину по поверхности тромбоцита. Глава дает достаточно полное представление о развитой модели и о найденной зависимости критического напряжения сдвига от количества мономеров в макромолекулах VWF.

В **третьей главе** построена модель, которая позволяет оценивать уровень гидродинамической активации тромбоцитов в сосудах со сложной геометрией при интенсивных течениях в них. Она предполагает, что полное разворачивание VWF является необходимым условием гидродинамической

активации тромбоцитов. Автору удалось выявить зависимости уровня активации тромбоцитов от скорости кровотока в сосуде со сложной геометрией (АВФ). Оказалось, что существует критическая величина скорости кровотока, ниже которой гидродинамическая активация тромбоцитов должна отсутствовать. Автору удалось найти её зависимость от количества мономеров в VWF.

В **четвертой главе** автор перечисляет основные этапы оценки гидродинамической активации тромбоцитов в сосудах со сложной геометрией. Анализируется их использование при исследовании активации тромбоцитов в персонализированных и модельных АВФ, а также в катетерах для гемодиализа. Автор показывает, как влияет геометрия сосудов пациентов на гидродинамическую активацию тромбоцитов. Были определены области гидродинамической активации тромбоцитов в зависимости от критической скорости кровотока и количества мономеров VWF. Используя найденные области и сведения о величине скорости кровотока через АВФ пациента, автор указывает на возможность выработки практических рекомендаций по уменьшению уровня гидродинамической активации тромбоцитов в реальных сосудах с интенсивной гемодинамикой. Глава содержит анализ влияния типа соединения сосудов в АВФ, величины угла сшивки сосудов в АВФ, направления кровотока в фистулах на уровень гидродинамической активации тромбоцитов. Автор убедительно демонстрирует, что соединение сосудов «конец вены в конец артерии» и тупой угол сшивки сосудов в АВФ являются наиболее безопасными с точки зрения запуска гидродинамической активации тромбоцитов.

В **Заключении** автор кратко обсуждает основные результаты диссертационной работы, их возможные приложения, а также использованные в работе упрощающие допущения.

Новизна и научная значимость

Новизна исследования Т.Ю. Салиховой не вызывает сомнения. Автором впервые установлено, как зависят критические величины напряжения сдвига и кумулятивного напряжения сдвига от количества

мономеров в факторе фон Виллебранда. Полученные зависимости автором были использованы для оценки уровня гидродинамической активации тромбоцитов в сосудах с весьма сложной геометрией. Найдены зависимости уровня активации тромбоцитов от скорости кровотока для различного числа мономеров в VWF. Автором показано, что гидродинамическая активация тромбоцитов должна иметь место только при закритических скоростях течения крови. Найдены степенные зависимости, связывающие величины критических скоростей кровотока с мультимерностью VWF в сосудах со сложной геометрией.

В свете полученных результатов открылась возможность уменьшения уровня гидродинамической активации тромбоцитов в ряде ситуаций, представляющих практический интерес. Автором выработаны рекомендации в отношении поиска наиболее безопасных режимов течения крови в АВФ с учетом рисков гидродинамической активации тромбоцитов.

Достоверность научных положений, выводов, рекомендаций

Научные положения и вычислительные подходы, сформулированные автором в диссертации, основаны на изучении достаточного объема теоретического и практического материала. В работе использованы современные методы исследования, полностью соответствующие поставленным задачам. Выводы аргументированы и вытекают из проведенных автором исследований.

По результатам диссертационной работы опубликовано 4 статьи в рецензируемых научных изданиях, индексируемых в базах данных Web of Science, Scopus, Russian Science Citation Index, а также получено свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ.

Считаю необходимым подчеркнуть, что степень обоснованности положений, выносимых на защиту, научных выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, не вызывает сомнения. Автореферат соответствует содержанию диссертации.

Работа выполнена на высоком научно-методическом уровне. Полученные автором результаты не вызывают сомнений, выводы обоснованы и подкреплены вычислительными экспериментами.

Из замечаний можно отметить следующее:

1. Список используемых источников состоит почти из 300 позиций, что кажется излишним для кандидатской диссертации.

2. Глава «Обзор литературы» выглядит излишне объемной. Отчасти эта проблема решается разделением ее на две более или менее независимых части, первая из которых могла бы быть посвящена вопросам гидродинамической активации тромбообразования в интенсивных течениях крови, а вторая – использованию артериовенозных фистул, методам их исследования.

3. В работе рассматривалось влияние гидродинамических процессов на активацию тромбоцитов, при этом биохимические аспекты системы свертывания крови (биохимический каскад) не обсуждались. Было бы интересно проанализировать возможную синергию процессов активации как тромбоцитарного, так и плазменного звена системы свертывания крови.

Заключение

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 1.5.2. биофизика (по биологическим 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 Салихова Татьяна Юрьевна заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.2. биофизика (биологические науки).

Официальный оппонент:

Доктор биологических наук,
Руководитель лаборатории молекулярной и клеточной диагностики
ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского
«Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского»»

АГЛАДЗЕ Константин Игоревич

2024 г.

Контактные данные:

тел.: +

Специальность, по которой официальным оппонентом
защищена диссертация:

03.01.02 – Биофизика

Адрес места работы:

129110, г. Москва, ул. Щепкина, д. 61/2, к. 1,
Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского», лаборатория молекулярной и клеточной диагностики

Тел.: +7(499)6740709; e-mail: moniki@monikiweb.ru

Подпись руководителя лаборатории молекулярной и клеточной диагностики
ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского К.И. Агладзе
удостоверяю:

*Руководитель
службы государственной
Должность персоналом*

« 6 » 06 2024 г.