

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

Диссертация Салиховой Татьяны Юрьевны на тему «Гидродинамическая активация тромбообразования в интенсивном кровотоке в сосудах со сложной геометрией» по специальности 1.5.2. биофизика (биологические науки) посвящена исследованию процессов тромбообразования в сосудах со сложной геометрией.

Процессы тромбообразования в сосудах являются причинами таких критических состояний организма человека как инфаркт миокарда и инсульт, поэтому актуальность данного исследования не вызывает сомнений. Исследования, связанные с изучением механизмов тромбообразования и влияния различных факторов на этот процесс, ведутся уже не один десяток лет. Разработано большое количество моделей, описывающих механизм свертывания крови. Однако, до настоящего времени остается ряд вопросов, связанных с пониманием тромбообразования в случае нестационарных интенсивных потоков крови, с так называемой гидродинамической активацией тромбоцитов. Такие ситуации реализуются, например, в стенозированных крупных сосудах, сосудах, сопряженных с аппаратами вспомогательного кровообращения, артериовенозных фистулах для гемодиализа, катетерах. Изучение механизмов активации тромбообразования в интенсивных течениях при сосудистых патологиях для разработки рекомендаций по снижению рисков тромбообразования представляет, таким образом, большой научный интерес.

Структура и объем диссертации

Диссертация написана в классическом стиле и содержит все необходимые разделы. Во введении, автор обосновывает актуальность работы, формулирует ее цель и задачи, выделяет объект и предмет исследования, описывает, в чём состоит научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы, степень достоверности результатов, описывает методологию и методы исследования, применяемые в работе, положения, выносимые на защиту, акцентирует внимание на своём личном вкладе в

работу, обозначает структуру и объём диссертации и выражает благодарности руководителю, коллегам и близким. Объём диссертации составляет 150 страниц, имеет 40 рисунков, 3 таблицы и сопровождается 284 источниками литературы.

В Главе 1 анализируются современные представления о механизмах гидродинамической активации тромбоцитов. Обсуждаются стационарные и нестационарные воздействия со стороны кровотока, делается вывод о перспективности использования теоретических результатов для оценки гидродинамической активации тромбоцитов в сосудах со сложной геометрией. Описывается использование артериовенозных фистул для проведения процедур гемодиализа. Делается вывод о необходимости разработки математической модели гидродинамической активации тромбоцитов в нестационарных течениях крови в сосудах со сложной геометрией (в частности, в артериовенозных фистулах).

В Главе 2 описывается модель разворачивания макромолекул фактора фон Виллебранда на поверхности тромбоцитов под действием нестационарных сдвиговых напряжений в интенсивном кровотоке. Проводится анализ динамики разворачивания фактора фон Виллебранда под действием напряжения сдвига в нестационарном кровотоке. Определяются условия разворачивания фактора фон Виллебранда на полную длину.

В Главе 3 формулируется математическая модель для оценки гидродинамической активации тромбоцитов в сосудах со сложной геометрией, результатом которой является определение уровня гидродинамической активации тромбоцитов в сосуде. Устанавливается критический уровень скорости кровотока, выше которого гидродинамическая активация может иметь место. Делается вывод, что уровень активации тромбоцитов определяется комплексным влиянием скорости кровотока, количества мономеров фактора фон Виллебранда и геометрией сосуда.

В Главе 4 проводится исследование гидродинамической активации тромбоцитов в модельных артериовенозных фистул (моделируются различные типы соединения сосудов и различные углы сшивки в артериовенозных фистулах), а также в катетерах, используемых для гемодиализа. Формулируются практические рекомендации по уменьшению уровня гидродинамической активации тромбоцитов.

В Заключение дается перечень полученных в результате выполнения работы выводов, обсуждаются возможные пути их практического использования.

Выводы диссертации Салиховой Т.Ю. соответствуют поставленным задачам, формулируют новизну исследования и практическую реализацию полученных теоретических представлений. Завершая рассмотрение работы, отмечу, что

диссертационное исследование произвело на меня вполне благоприятное впечатление. Все поставленные цели достигнуты, изложение материала внятное и легко воспринимается.

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

Степень обоснованности научных положений и сформулированных в диссертации выводов Салиховой Т.Ю. определяется несколькими важными моментами. Грамотно сформулирована цель исследования и вытекающие из нее задачи. Выбраны корректные методы для выполнения исследований и проведения вычислительных экспериментов. Выдвинутые гипотезы доказаны не только с помощью современных методов математического моделирования, но также с помощью критического анализа полученных результатов при сопоставлении с данными мировой научной литературы. Поставленные задачи решены полностью. Научные положения и выводы, сформулированные в диссертации, обоснованы и логически вытекают из представленного материала. Они соответствуют содержанию работы, аргументировано доказываются соответствующими исследованиями и заслуживают одобрения.

Научная новизна и теоретическая значимость работы

Новизна исследования Салиховой Т.Ю. не вызывает сомнений. Представленный экспериментальный материал имеет теоретическое и практическое значение. В работе выявлен механизм разворачивания макромолекул фактора фон Виллебранда на поверхности тромбоцитов под действием нестационарных сдвиговых напряжений. Найдена зависимость критического значения напряжения сдвига и кумулятивного напряжения сдвига от количества мономеров в мультимере фактора фон Виллебранда, превышение которых приводит к разворачиванию макромолекул на полную длину. Установлена зависимость уровня гидродинамической активации от скорости кровотока через сосуд. Определена зависимость критической скорости кровотока от количества мономеров фактора фон Виллебранда. Найденные условия разворачивания мультимера по поверхности тромбоцита на полную длину могут быть использованы для оценки уровня гидродинамической активации тромбоцитов в сосудах со различной сложной геометрией.

К практически значимым приложениям результатов работы можно отнести полученную на основании моделирования информацию о локализации гидродинамической активации тромбоцитов и её величине в сосудах со сложной геометрией, а также рекомендации по хирургической установке артериовенозных

фистул. Расчеты, проведенные диссертантом, показали, что среди типов сшивки сосудов в артериовенозных фистулах наиболее безопасным является соединение «конец вены в конец артерии», а также, что тупые углы сшивки сосудов в артериовенозных фистулах должны представлять меньшую опасность с точки зрения запуска гидродинамической активации тромбоцитов, чем острые.

Достоверность научных положений, выводов и рекомендаций

Положения, выносимые на защиту достоверны, результаты согласуются и дополняют известную информацию из литературных источников. Работа выполнена на высоком научно-методическом уровне с применением современных методов построения и исследования математических моделей.

Основные результаты работы представлены автором в форме 10 устных и стендовых докладов на международных и всероссийских конференциях. По результатам диссертационной работы опубликовано 4 научных статьи в рецензируемых научных изданиях, входящих в перечень индексируемых в базах данных Web of Science, Scopus, Russian Science Citation Index (RSCI). Получено свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ (№ 2022611543) «Программа для расчета уровня гидродинамической активации тромбоцитов в интенсивных течениях крови».

Оценка содержания диссертации в целом, замечания и вопросы по содержанию диссертации

В целом работа производит впечатление полноценного и весомого научного труда, имеющего как теоретическую, так и существенную практическую значимость. Наиболее ценным результатом, на мой взгляд, является оценка гидродинамической активации тромбоцитов в сосудах, конфигурация которых соответствует реально существующим в медицинской практике типам сосудов. На основе данных, полученных методами медицинской визуализации (магнитно-резонансной ангиографии), в работе осуществлялось восстановление персональных особенностей конфигурации сосудов пациентов. Использование разработанных моделей и открытых программных средств позволило выбрать оптимальную конфигурацию хирургически модифицированного сосуда (артериовенозной фистулы), соответствующей наименьшему риску тромбообразования. Одним из главных достижений Салиховой Т.Ю. является, то, что ее работа открывает перспективы для персонализированной оценки гидродинамической активации тромбоцитов не только в артериовенозных

фистулах, но и в сосудах, сопряженных с аппаратами вспомогательного кровообращения, в сосудах с высокой степенью стенозирования.

Диссертационная работа выполнена на высоком научном уровне, однако имеет ряд замечаний

При описании механизмов свертывания крови в главе 1, в разделах 1.3.1 и 1.3.2, на мой взгляд, не хватает иллюстративного материала. Перечисление большого количества разных факторов, участвующих в процессе свертывания крови и отличающихся только порядковыми номерами, не создает полноценную картину процесса для неспециалиста в данной области. При этом понимание такого механизма важно для понимания результатов работы, оценки их значимости и новизны. Наличие соответствующих схем или рисунков в значительной мере способствовало бы такому пониманию.

В разделе 1.6.1. литературного обзора описывается модель разворачивания глобулы фактора фон Виллебранда из работы (Zlobina, Guria, 2016). Далее в главе 2 рассматривается та же схема и те же исходные положения для моделирования разворачивания фактора фон Виллебранда, что и в работе (Zlobina, Guria, 2016). Диссертанту следовало бы сослаться на эту работу и указать, что модель (Zlobina, Guria, 2016) использовалась в качестве базовой или исходной и более четко описать, в чем было отличие представленной в главе 2 модели, либо подчеркнуть, какие новые результаты по сравнению с результатами работы (Zlobina, Guria, 2016) предполагалось получить в представляемой диссертации.

Следующее замечание является дискуссионным и касается диапазона изменения обобщенной координаты q , которая задается как отношение диаметра глобулы, $2r$, к диаметру мономеров d , из которых и состоит эта глобула, $q = (2r/d)^7$. Переменная q является непрерывной величиной и проходит ряд значений от максимального до 0. Однако значения $q \leq 1$ не имеют физического смысла, поскольку означают, что диаметр глобулы меньше или равен диаметру одного из мономеров, из которых состоит эта глобула. На мой взгляд, в качестве нижней границы для q следовало бы определить и ввести некое число $q_0 > 1$, характеризующее существование глобулы с минимальным размером.

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:

Кандидат физико-математических наук,

доцент, кафедры биофизики биологического факультета

Московского государственного университета имени М. В. Ломоносова,

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова»

ПЛЮСНИНА Татьяна Юрьевна

«11» июня 2024 г.

Контактные данные:

тел.: +7 (495) 939 02 89, e-mail:

Специальность, по которой официальным оппонентом

защищена диссертация:

03.01.02 – Биофизика

Адрес места работы:

119991, г. Москва, Ленинские горы д.1, стр. 24,

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова»

Тел.: +7 (495) 939 02 89; e-mail:

Подпись доцента кафедры биофизики биологического факультета Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова Т.Ю. Плюсниной удостоверяю:

Ученый секретарь ученого совета
биологического факультета

