

## **Отзыв**

на автореферат диссертации Колядко Владимира Николаевича  
«Механизмы избирательного ингибиования контактного пути свертывания  
крови каноническими ингибиторами», представленной на соискание ученой  
степени кандидата биологических наук по специальности 03.01.02 –  
**биофизика**

Свёртывание крови – чрезвычайно важный процесс в жизнедеятельности позвоночных животных, в том числе человека. Для нормальной жизнедеятельности необходимо, чтобы процесс свёртывания крови проходил именно тогда, когда существует риск кровопотери. Нарушения регуляции этого процесса приводят к развитию различных патологий – внутренних кровотечений в случае пониженной свёртываемости, тромбозов и тромбоэмболий в случае повышенной свёртываемости.

Контактный путь свёртывания крови включает в себя активацию фактора свёртывания ХІІа (фХІІа) при контакте крови с отрицательно заряженными поверхностями.

Работа Владимира Николаевича Колядко посвящена исследованию механизма ингибиования контактного пути свёртывания крови так называемыми каноническими ингибиторами – инфектином-4 и его мутантами, а также ингибиторами трипсина из кукурузы, огурца и тыквы.

Основными результатами этой работы можно назвать следующее:

- 1) Установлено, что инфектин-4 является самым сильным ингибитором фХІІа; кукурузный ингибитор трипсина является вторым по силе в исследованной группе, при этом превосходит по селективности инфектин-4 на три порядка.
- 2) Автору удалось повысить селективность инфектина-4 к фактору фХІІа в 100 раз путем внесения мутаций.
- 3) Исследованы механизм и характер ингибиования фХІІа, а также факторов VIIa и Xa мутантами инфектина-4.

В работе была применена очень удачная комбинация экспериментальных и вычислительных методов. В эксперименте исследовалась протеолитическая активность факторов свёртывания, в том числе после контактной активации, и определялись ингибирующие концентрации и константы ингибиования для перечисленных ингибиторов. Кроме того, были экспериментально исследованы процессы локальной генерации тромбина и пространственного распространения фибрина в плазме крови, а также процесс появления фосфатидилсерина при стимуляции тромбоцитов. Вычислительные методы включали в себя молекулярную динамику и белок-белковый докинг.

В работе сделан важный вывод о том, что на основе канонических ингибиторов можно сделать высокоспецифичные ингибиторы контактной активации свертывания крови.

Вместе с тем, к работе есть замечание. Полагаю, что автору следовало бы задаться вопросом о влиянии фолдинга ингибиторов фактора XIIa в разных системах на аффинность ингибиования, поскольку исследованные ингибиторы были получены в разных системах.

При том, что работа, безусловно, обладает практической значимостью, остается следующий вопрос: какие пары значений аффинность-селективность ингибиования

можно считать достаточными для того, чтобы рассматривать ингибитор фХIIa как перспективный агент для диагностики и терапии?

Сделанные замечания не снижают общего отличного впечатления от работы, которая выполнена на прекрасном уровне. Насколько можно судить по автореферату, по своей актуальности, научной новизне, практической значимости, достоверности результатов и обоснованности выводов диссертационная работа Владимира Николаевича Колядко «Механизмы избирательного ингибирования контактного пути свертывания крови каноническими ингибиторами» представляет собой законченную научно-квалификационную работу, отвечающую всем требованиям пп. 9 – 14 «Положения о присуждении ученых степеней» (Постановление Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 с изменениями Постановления Правительства РФ от 21.04.2016 г. № 335, в ред. Постановления Правительства РФ от 02.08.2016 г. № 748), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук. Автор работы, Колядко В.Н., вне всякого сомнения заслуживает присуждения ему искомой учёной степени кандидата биологических наук по специальности 03.01.02 – биофизика.

28.03.2017

Кандидат биологических наук,

Абдуллатыпов Азат Вадимович

Младший научный сотрудник лаборатории биотехнологии и физиологии фототрофных организмов Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института фундаментальных проблем биологии Российской академии наук

Адрес: 142290, Московская обл., г. Пушкино, ул. Институтская, д. 2

Тел.: +7(963)673-93-58

E-mail: [azatik888@yandex.ru](mailto:azatik888@yandex.ru)

Подпись Абдуллатыпова А.В. заверяю:

