

ОТЗЫВ ОБ АВТОРЕФЕРАТЕ ДИССЕРТАЦИИ

Колядко Владимира Николаевича

по теме

«Механизмы избирательного ингибирования контактного пути свертывания крови каноническими ингибиторами»,

представленную на соискание ученой степени кандидата биологических наук

Работа Колядко Владимира Николаевича посвящена исследованию механизмов ингибирования ключевого фермента контактного пути свертывания, активного фактора XII, каноническими ингибиторами с целью выявления ингибитора, сочетающего высокую эффективность с высокой селективностью. Является общепринятым, что эффективная работа системы гемостаза не зависит от активности фактора XII: дефицит по этому фактору не ассоциируется с повышенной кровоточивостью. Однако, ряд опубликованных исследований указывает на то, что с активным фактором XII может быть связано патологическое образование тромбов. В частности, было показано, что отсутствие этого фактора или его ингибирование у приматов и грызунов существенно снижало риск возникновения индуцированных тромбозов. С другой стороны, широкое признание получил тот факт, что контактная активация свертывания в крови, извлеченной из организма и помещенной в пробирку или измерительную кювету, приводит к ошибочным результатам при исследовании свертывания, запускаемого по физиологическому, «внешнему» пути тканевым фактором. В этой связи, разработка эффективных ингибиторов активного фактора XII представляется крайне необходимой для возможности их дальнейшего терапевтического и диагностического применения. Актуальность представленной работы Колядко В.Н. очень высока, поскольку ее цель была связана с исследованием механизмов избирательного ингибирования контактного пути свертывания и активного фактора XII, что могло способствовать выявлению эффективных и селективных ингибиторов.

Работа выполнена на высоком методическом уровне. Для выполнения поставленных задач автору пришлось использовать широкий набор методов, включающий молекулярное клонирование генов, культивирование микроорганизмов, экспрессию, очистку и анализ белковых продуктов, методы

оценки эффективности ингибиторов, а также целый ряд различных тестов гемостаза. Кроме того, понадобилось умение работать с кровью и ее компонентами. В дополнение к перечисленному, в работе были использованы методы молекулярной динамики и белок-белкового докинга в сотрудничестве со специалистами по этим методам.

Автором получен ряд результатов, отличающихся научной новизной и практической значимостью. В первую очередь, это создание новых мутантных форм ингибитора инфестина-4 и доказательство их высокой специфичности по отношению к активному фактору XII и к контактному пути свертывания. В целом, вся работа выглядит очень продуманно и изложена логично. Автореферат полностью отражает содержание диссертации, содержит 8 рисунков и 2 таблицы и позволяет получить достаточно полное представление об объеме и содержательной стороне выполненной работы. В разделе, описывающем результаты работы, отражены все основные этапы исследования, включая получение рекомбинантных и мутантных ингибиторов, оценки их эффективности и механизмов действия. Дополнительными плюсами работы являются результаты, полученные сверх поставленных задач. В частности, было рассмотрено возможное научно-практическое применение полученного эффективного мутантного ингибитора и предложен механизм регуляции активации фактора XII на тромбоцитах при участии ингибиторов трансглутаминаз. Автором приведено корректное обсуждение полученных результатов. Выводы работы не вызывают сомнения и полностью соответствуют поставленным задачам. Результаты работы опубликованы в 5 статьях в рецензируемых журналах и представлены на 4 конференциях; кроме того, получено 2 патента. Замечаний по автореферату диссертации не имеется.

В целом, как видно из автореферата, диссертационная работа Колядко В.Н. «Механизмы избирательного ингибирования контактного пути свертывания крови каноническими ингибиторами» представляет собой законченную научно-квалификационную работу, которая отвечает всем требованиям «Положения о присуждении ученых степеней» (Постановление Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. № 842 с изменениями Постановления Правительства РФ от 21 апреля 2016 г.

№ 335, в ред. Постановления Правительства РФ от 02 августа 2016 г. № 748),
предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее
автор, Колядко В.Н., заслуживает присвоения ему искомой ученой степени
кандидата биологических наук по специальности 03.01.02 – биофизика.

Отзыв составила:

кандидат биологических наук,
старший научный сотрудник Лаборатории
масс-спектрометрии биомакромолекул
Федерального государственного бюджетного
учреждения науки Института
биохимической физики им. Н.М. Эмануэля
Российской академии наук



Захарова Наталья Владимировна

Адрес: 119334, Москва, ул. Косыгина, 4
Тел.: (495)939-74-39
E-mail: nvzakharova@yandex.ru

«31» марта 2017 г.

Подпись Захаровой Н.В. заверяю:

Ученый секретарь ФГБУН ИБХФ РАН
кандидат биологических наук



С.И. Скалацкая