

## **ОТЗЫВ**

**официального оппонента на диссертационную работу Жалялова Ансара Сайяровича «Исследование пространственной динамики роста и лизиса фибринового сгустка в условиях тромболитической терапии», представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности биофизика – 03.01.02**

Свертывание крови и фибринолиз – физиологические процессы, отвечающие за образование и разрушение фибриновых сгустков в организме. Основной реакцией каскада свертывания является превращение фибриногена в фибрин под действием тромбина. Фибрин полимеризуется и образует фибриновый сгусток, препятствующий кровопотере. После того, как потребность в сгустке исчезает, в работу включается ферментативная система, отвечающая за разрушение сгустка – система фибринолиза. Функционирование систем свертывания и фибринолиза, как и многих других биологических систем, происходит в пространственно неоднородной среде – ферменты транспортируются с током крови и диффузией. Поэтому, при исследовании данных процессов важно учитывать пространственный аспект. Исследования последних десятилетий, в основном благодаря работам из лабораторий Атауллаханова Ф, Пантелеева М, Шибeko А и их коллег, привели к значительному прогрессу представлений о роли пространственной компоненты в процессе свертывания крови, в то время как для фибринолиза данный вопрос остается открытым. Новой перспективной стратегией исследования систем свертывания и лизиса, может стать создание реакционно-диффузионных систем, позволяющих исследовать пространственную динамику процессов, что и определяет актуальность рецензируемой работы.

Целью диссертационной работы А.С. Жалялова являлось изучение пространственной динамики процессов свертывания и лизиса в системе, моделирующей образование сгустка в период тромболитической терапии

(ТЛТ). Для достижения данной цели автором были сформулированы следующие задачи:

1. Разработать экспериментальную методику исследования пространственной динамики роста и лизиса фибринового сгустка в условиях, моделирующих рост сгустка в период ТЛТ, на базе системы для исследования пространственного роста сгустка “Тромбодинамика” (ООО Гемакор).
2. Установить зависимость типов и параметров пространственного лизиса сгустка от концентрации тканевого активатора плазминогена.
3. Определить влияние скорости распространения волны свертывания на скорость распространения волны лизиса.
4. Исследовать влияние высоких концентраций тромболитических препаратов на пространственную динамику свертывания и лизиса.

Диссертационная работа А.С. Жалялова состоит из Введения, Обзора литературы, Материалов и Методов, Результатов автора, Обсуждения, Заключение, Выводов, Благодарностей и Списка цитируемой литературы, включающего 185 источников, из них 181 англоязычный. Работа представлена на 117 страницах печатного текста, содержит 29 рисунков и 6 таблиц.

Во *Введении* автором убедительно обоснована актуальность и необходимость изучения пространственной динамики роста и лизиса фибринового сгустка в условиях, моделирующих тромболитическую терапию и сформулированы цели и задачи исследования, описана научная новизна и возможная практическая значимость полученных в настоящей работе результатов.

В обширном *Обзоре литературы*, автором проведено подробное и детальное обсуждение современных представлений и сведений о системе свертывания крови и ключевых реакциях, которые дают достаточно полное и широкое представление относительно проблематики исследования в

описываемой области, что позволило автору обосновать сформулированные в диссертации цели и задачи исследования.

В главе *Материалы и Методы* исследования, автор описывает экспериментальные подходы, использованные автором при выполнении данной работы. Из данного раздела диссертации следует, что работа выполнена с использованием соответствующих экспериментальных подходов и на современном методическом уровне, адекватным поставленным задачам исследования.

Далее описаны основные *Результаты* собственных исследований автора. Основным результатом работы является обнаружение нескольких различных по характеру волн лизиса тромба. Так показано, что в зависимости от концентрации ТРА, лизис может происходить по 3-м сценариям – фронт лизиса, распространяющийся изнутри сгустка, фронт лизиса, распространяющийся от активирующей свертывание поверхности и, его частный случай, лизис, останавливающийся через несколько минут после старта. Автором показано, что в присутствии терапевтических концентраций ТРА, лизис фибринового сгустка начинается с области активации свертывания, отделяя сгусток от места крепления. Соискателем убедительно показано, что время начала лизиса и его скорость определяются концентрацией ТРА. Кроме этого, также показано, что форма волны пространственного лизиса сгустка не зависит от типа активатора плазминогена. В работе проведено компьютерное моделирование процессов свертывания и лизиса, а также сравнение расчетных данных с экспериментальными данными. Компьютерное моделирование показало высокую корреляцию параметров времени задержки и скорости волн свертывания и лизиса с экспериментальными данными. Используя разработанную модель, автор исследовал и описал эффект гиперактивации системы свертывания по всему объему плазмы при высоких концентрациях тромболитических препаратов, как результат активации фактора IX плазмином.

В целом, изложенный в работе обширный экспериментальный материал демонстрирует большой объем проведенных автором исследований, а глубокое и всестороннее обсуждение полученных результатов на основе современных представлений о процессах роста и лизиса сгустка, анализ преимуществ и ограничений используемых методов обеспечивают доказательное и непротиворечивое объяснение наблюдаемых эффектов. При этом результаты ключевых экспериментов, на основе которых впоследствии делались основные выводы, были смоделированы и подтверждены независимыми теоретическими методами. Все это в совокупности обеспечивает достоверность и ценность полученных экспериментальных и теоретических результатов.

Качество и объем работы не вызывает принципиальных замечаний. В качестве пожелания автору, я бы отметил некоторое злоупотребление лабораторным жаргоном при обсуждении как литературных, так и при описании собственных экспериментальных данных. Еще одно небольшое замечание/пожелание автору - придерживаться единой системы сокращений и не перемежать сокращения, механически перенесенные из английского языка (тканевой активатор пламиногена, **ТРА**, урокиназный активатор пламиногена, **УРА**) с сокращениями, произведенными из русскоязычных определений (тромболитическая терапия, **ТЛТ**). Такое небрежное отношение к тексту усложняет чтение и затрудняет понимание предмета исследования и полученных результатов. На мой взгляд, автор также излишне злоупотребляет спекулятивными рассуждениями о возможных механизмах и причинах, наблюдаемых им в эксперименте явлений. Эти замечания и пожелания не уменьшают значимость работы и обоснованность основных положений, результатов и выводов диссертационной работы и имеют характер рекомендаций.

В Заключение, по объему, научному содержанию и значимости полученных результатов, диссертационная работа А.С. Жалялова

«Исследование пространственной динамики роста и лизиса фибринового сгустка в условиях тромболитической терапии» является законченным научно-квалификационным исследованием, в котором получены и изложены новые данные в области биофизики свертывания крови и фибринолиза. По формальным признакам данная работа отвечает требованиям п. 9 «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, а ее автор А.С. Жалылов заслуживает присвоения ему искомой ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.01.02 – биофизика.

Главный научный сотрудник Лаборатории фармакологической регуляции клеточной резистентности Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт Теоретической и Экспериментальной Биофизики Российской Академии Наук

*Э. Л. Холмухамедов*

Д. б. н. Холмухамедов, Эхсон Лукманович  
142290, Московская обл., г. Пущино, ул. Институтская, 3  
Тел. +7 (977) 545-0546  
E-mail: [ekhson@gmail.com](mailto:ekhson@gmail.com)

Подпись д.б.н. Э. Л. Холмухамедова заверяю.

*Ученой*



*секретарь*

*Т. А. Периводова*

*[Signature]*

*11.06.2019г*