

Отзыв

на автореферат диссертации Галочкиной Татьяны Владимировны
«Моделирование структуры липополисахаридов и их роли в процессе
патологического свёртывания крови», представленной на соискание
ученой степени кандидата физико-математических 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.

Одним из вариантов патологического свёртывания крови является ДВС-синдром (синдром диссеминированного внутрисосудистого свёртывания). Он вызывается рядом факторов, в частности, накоплением в крови липополисахаридов (ЛПС) грамотрицательных бактерий.

Работа Татьяны Владимировны Галочкиной посвящена исследованию моделей ЛПС-зависимого свёртывания крови, в частности, оценке пороговых значений размера микровозмущения среды, приводящего к образованию тромба, и скорости распространения автоволн концентрации тромбина, методами математического моделирования (решение дифференциальных уравнений) и молекулярного моделирования (молекулярная динамика).

Основными результатами этой работы можно назвать следующее:

- 1) Установлено, что пороговое значение возмущения, достаточное для инициации распространения автоволны тромбина, определяется величиной решения типа пульс;
- 2) Критические размеры повреждений сосудистой стенки венул сопоставимы с использованным в работе диаметром венул (50 мкм диаметр, 50 и 90 мкм размер повреждения при разных скоростях кровотока);
- 3) Важным фактором, определяющим процесс активации свёртывания крови О-антигеном бактерии *Salmonella typhimurium*, является конформационный переход связи остатков маннозы и рамнозы в анти-пси-конформацию.
- 4) Степень активации контактного пути свёртывания крови зависит от концентрации липополисахаридов немонотонно по причине агрегации молекул липополисахарида между собой.

В работе была применена очень удачная комбинация вычислительных методов. Методы интегрирования дифференциальных уравнений позволили сделать вывод о критическом значении возмущения для инициации распространения автоволн, а метод молекулярной динамики показал важность конформационных переходов липополисахаридов и их агрегации.

В работе сделано важное наблюдение, что структура липополисахаридов в составе надмолекулярных систем стабилизируется с увеличением длины углеводной цепочки.

Возможно, что построенные в работе полноатомные модели липополисахаридов могут в дальнейшем послужить основой для моделирования более сложных и

многофакторных процессов – таких, как свёртывание крови в присутствии терапевтических агентов.

Вместе с тем, к работе есть замечания. На странице 15 автореферата следовало бы назвать «площадь» «удельной площадью», т.к. речь идёт о доле площади поверхности, приходящейся на молекулу липида. В работе также употребляется термин «агрегатное состояние», однако нет объяснения того, что есть агрегатное состояние в случае липополисахаридов в такой достаточно малой системе. Термин «степень агрегации» был бы значительно уместнее.

Более существенное замечание возникает при анализе результатов МД-расчётов эффективного радиуса инерции О-антигена. Из автореферата непонятно, на основании каких именно данных было выбрано поле OPLS-AA, в котором эффективный радиус инерции О-антигена стабилен уже с первых сотен наносекунд, а не поле GLYCAM, в котором идёт компактизация О-антигена за первые 400 нс и затем стабилизация радиуса инерции.

Есть также вопрос, касающийся практической значимости работы. Можно ли добавить в моделируемую систему (как на уровне дифференциальных уравнений, так и на уровне молекулярной динамики) какой-либо известный антикоагулянт, изменяющий эффективную концентрацию какого-либо из факторов свёртывания крови, чтобы потом определить изменение критического размера возмущения среды для того же размера вены?

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 Татьяны Владимировны Галочкиной «Моделирование структуры липополисахаридов и их роли в процессе патологического свёртывания крови» представляет собой законченную научно-квалификационную работу, отвечающую всем требованиям, установленным в Положении о присуждении ученых степеней в Московском государственном университете имени М.В. Ломоносова. Автор работы, Галочкина Т.В., вне всякого сомнения, заслуживает присуждения ей искомой учёной степени кандидата физико-математических наук по специальности 03.01.02 – биофизика.

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. Пущино, ул. Институтская, д. 2

Тел.: +7(963)673-93-58

E-mail: azatik888@yandex.ru

Подпись Абдуллатыпова А.В. заверяю:

