

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Макаревича Павла Игоревича на тему: «Разработка метода комбинированной генной терапии ишемических заболеваний с использованием плазмидных конструкций с генами VEGF165 и HGF человека», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.05 (кардиология) и 03.01.04 (биохимия)

Научная работа соискателя кандидатской степени посвящена разработке перспективного комбинированного метода т.н. «непрямой ревазуляризации», который необходим в случаях невозможности выполнения общепризнанных реконструктивных сосудистых операций. Диффузное, дистальное поражение артерий с отсутствием «принимающего» русла до настоящего времени остается нерешенной проблемой для сердечно-сосудистого хирурга. Единственным решением этой проблемы может стать новый метод «направленного ангиогенеза», стимуляция образования сосудов «de novo» в ишемизированной ткани. При этом основой для выбора белков, доставка которых в ткань проводилась с помощью плазмидных конструкций, стало скрининговое клиническое исследование, проведенное в группе пациентов с ИБС и постинфарктной хронической сердечной недостаточностью и у здоровых добровольцев.

Разрабатываемая автором проблема комбинированной генной терапии является актуальной, так как в настоящее время большинство клинических испытаний различных методов непрямой ревазуляризации (включая лазерные и клеточные технологии) показало весьма умеренную эффективность (на фоне хорошей переносимости) при доставке в ткани одного гена (VEGF165, HGF, bFGF и др.).

Выбранные автором объекты – гены эндотелиального фактора роста сосудов (VEGF165) и фактора роста гепатоцитов (HGF) – являются хорошо изученными с позиции фундаментальной науки, а также нашли свое применение в терапевтическом ангиогенезе. При этом для создания комбинированного препарата для генной терапии эти факторы роста ранее использованы не были, хотя механизмы их взаимодействия изучались в клеточной биологии и физиологии.

Кроме того, в ряде клинических работ было отмечено, что VEGF165 и HGF могут быть биомаркерами, содержание которых в системной циркуляции может возрастать при ряде патологических состояний и заболеваний. К последним относятся инфаркт миокарда (ИМ), септические состояния, аутоиммунные заболевания и состояния, связанные с ишемией/гипоксией. Таким образом, участие данных цитокинов в процессах компенсации нарушений перфузии (в том числе острых) может рассматриваться как физиологическое обоснование для их терапевтического использования, а наличие у них механизма взаимного потенцирования позволяет предлагать их комбинированное использование.

В работе автором проведено исследование содержания VEGF165 и HGF в периферической крови пациентов с ИБС и постинфарктной ХСН и здоровых добровольцев. В ходе него была выявлена связь повышенного уровня VEGF165 с тяжестью течения заболевания и повышенного уровня HGF с наличием ИБС.

В проведенном доклиническом исследовании новых плазмидных конструкций с генами VEGF165 и HGF использовано две экспериментальные модели: модель односторонней ишемии задней конечности у мыши и инфаркта миокарда у крысы,

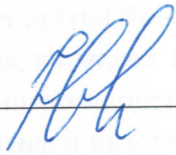
которые являются наиболее часто используемыми моделями ишемических патологий у человека для тестирования лекарственных препаратов, позволяющими адекватно оценить их терапевтическую эффективность. Кроме того, в работе была проведена оценка плейотропных свойств факторов роста, которую, несомненно, следует принимать во внимание при создании новых, комбинированных подходов к терапевтическому ангиогенезу.

Следует отметить, что проведенные автором эксперименты включали гистологические, биохимические и клеточные исследования, которые подкрепляли результаты, полученные на животных моделях и данные функциональных тестов. Используемые автором экспериментальные и статистические подходы полностью соответствуют принятым в данной области требованиям. Принципиальных замечаний по самой работе и по ее оформлению нет.

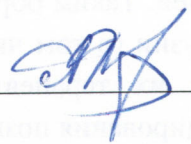
Результаты работы П.И. Макаревича опубликованы в российских и зарубежных научных журналах (включая входящие в перечень ВАК), доложены на научных конференциях; коллективом авторов, включающим П.И. Макаревича, получен патент.

Диссертационная работа Макаревича Павла Игоревича является законченной работой, которая полностью соответствует требованиям ВАК, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук: п.9 «Положения о присуждении ученых степеней» (Постановление Правительства РФ от 24.09.2013г. №842), а автор работы достоин присуждения искомой ученой степени.

Руководитель Центра хирургии аорты,
коронарных и периферических артерий
ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский
институт патологии кровообращения
им. ак. Е.Н. Мешалкина» МЗ РФ
д.м.н., профессор
Чернявский Александр Михайлович



Научный сотрудник Центра хирургии аорты,
коронарных и периферических артерий
ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский
институт патологии кровообращения
им. ак. Е.Н. Мешалкина» МЗ РФ
к.м.н., Фомичев Алексей Вячеславович



Дата: «13» августа 2015г.

Адрес: 630055, город Новосибирск, улица Речкуновская, 15

Телефон: (383)347 60 40


Чернявский Александр Михайлович
Фомичев Алексей Вячеславович
Отдел кадров
Чернявский Александр Михайлович