

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)

Актуальность темы диссертационной работы Макаревича П.И. определяется, прежде всего, медицинской, социальной и экономической значимостью проблемы лечения заболеваний ишемической природы, таких как ишемическая болезнь сердца и ее осложнения, хроническая ишемия нижних конечностей. Несмотря на развитие методов хирургической и эндоваскулярной реваскуляризации, эти заболевания продолжают лидировать в списке причин смертности и инвалидности населения развитых стран. Отчасти это обусловлено наличием категории больных, у которых в силу различных причин (дистальное атеросклеротическое поражение, наличие тяжелых сопутствующих заболеваний) хирургические или эндоваскулярные методы либо невыполнимы, либо оказались недостаточно эффективны, либо сопряжены с высокой частотой противопоказаний и осложнений. Одним из наиболее современных и перспективных методов лечения таких больных является терапевтический ангиогенез – лечебная тактика, направленная на стимуляцию естественных процессов реваскуляризации ишемизированных тканей путем локального увеличения в них концентрации ангиогенных факторов роста, которая может достигаться, в частности, с помощью генной терапии. Однако, клинические испытания, основанные на использовании гена одного фактора роста, не показали достаточной эффективности этой тактики ни при ишемической болезни сердца, ни при хронической ишемии нижних конечностей, что обосновывает необходимость совершенствования этой тактики.

Данная диссертация направлена на разработку метода терапевтического ангиогенеза, основанного на применении комбинации двух генов, кодирующих ангиогенные факторы роста, что вполне логично, так как ангиогенез - сложный процесс, осуществляемый путем скоординированной во времени и пространстве работы многих факторов, и комбинированный подход может способствовать более сбалансированной стимуляции ангиогенеза. Работа соответствует мировому уровню исследований в данной области, так как именно комбинированная генная терапия признается сегодня одним из способов повышения эффективности тактики терапевтического ангиогенеза.

Работа состоит из двух частей: клинической части, в которой автор исследует содержание в крови двух важнейших индукторов ангиогенеза VEGF и HGF у больных ишемической болезнью сердца с постинфарктной сердечной недостаточностью – именно той категории больных, которая является целевой для терапевтического ангиогенеза; и экспериментальной части, в которой автор разрабатывает метод комбинированной генной терапии на основе сочетания генов VEGF и HGF и проводит его доклиническую апробацию на клинически релевантных моделях у экспериментальных животных. Несомненным достоинством работы является тестирование исследуемой комбинации генов на двух классических экспериментальных моделях: ишемии миокарда и ишемии задних конечностей.

Работа выполнена на достаточном клиническом и экспериментальном материале с использованием широкого спектра современных и высокотехнологичных методов. Автором использованы оригинальные плазмидные конструкции с оптимизированными последовательностями генов факторов роста. Тщательно документирована продукция факторов роста при введении этих конструкций в ишемизированный миокард и скелетные мышцы животных.

Принципиально новыми являются данные о корреляции повышенного уровня VEGF с уровнем натрийуретических пептидов у больных с постинфарктной ХСН и об ассоциации повышенного уровня HGF с наличием ИБС. Автором впервые показана возможность увеличения эффективности терапевтического ангиогенеза при сочетанном использовании плазмид с генами VEGF и HGF при

ишемии конечностей. Однако в случае инфаркта миокарда ситуация оказалась неоднозначной: комбинация факторов увеличивала эффективность стимуляции капиллярогенеза, но не ангиогенеза (развития коллатеральных сосудов), являющегося основным механизмом компенсации нарушенного кровообращения при обструкции магистральных сосудов. Проведенные автором исследования позволяют ему высказать предположение, что отсутствие аддитивности эффектов на ангиогенез может быть обусловлено плейотропизмом этих факторов роста, в частности, разнонаправленным влиянием на аккумуляцию моноцитов/макрофагов в поврежденном миокарде. Эксперименты на культуре эндотелиальных клеток позволили автору предложить возможный механизм такого влияния – разнонаправленное действие VEGF и HGF на продукцию клетками эндотелия MCP-1 – основного стимулятора хемотаксиса моноцитов/макрофагов. Эти результаты имеют важное значение для дальнейшей разработки методов комбинированной генной терапии для терапевтического ангиогенеза, так как обосновывают необходимость учета плейотропных эффектов ангиогенных факторов роста при подборе их комбинаций.

Результаты работы автора полно представлены в 11 статьях в журналах, включенных в перечень ВАК РФ (из них 2 статьи в зарубежных научных журналах) и тезисах докладов на ведущих мировых и отечественных конференциях по кардиологии, генной терапии, ангиогенезу и регенеративной медицине. По результатам работы получен патент на средство для лечения ишемических поражений тканей и способ его применения.

Принципиальных замечаний по самой работе и по оформлению автореферата нет.

Диссертационная работа Макаревича Павла Игоревича на тему: «Разработка метода комбинированной генной терапии ишемических заболеваний с использованием плазмидных конструкций с генами VEGF165 и HGF человека» представляет собой законченное научное исследование, посвященное актуальной для современной медицины теме, выполненное с применением современных и информативных методов; полученные результаты достоверны, отличаются научной новизной и имеют практическое значение; основные выводы и положения работы обоснованы и логично вытекают из полученных результатов; работа 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.

Ведущий научный сотрудник Центра интервенционной кардиологии
ФГБУ «ННИИПК им. акад. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России
д.м.н. Романов Александр Борисович

«19» августа 2015 г.

630055, г. Новосибирск, ул. Речкуновская, 15, тел. (383) 3327655

E-mail: abromanov@mail.ru



исполн
А.Б. Золотарев
Мирошников И.И.
19.08.2015г.