

«Утверждаю»

Врио директора Федерального
государственного
бюджетного научного
учреждения



«Научно-исследовательский
институт кардиологии»,
член-корреспондент РАН,
заслуженный деятель науки РФ

Сергей Валентинович Попов

«15» сентября 2015 г

ОТЗЫВ

ведущей организации о научно-практической значимости диссертации Макаревича П.И. на тему: «Разработка метода комбинированной генной терапии ишемических заболеваний с использованием плазмидных конструкций с генами VEG165 и HGF человека», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.05 (кардиология) и 03.01.04 (биохимия)

1. Актуальность темы выполненной работы и связь ее с планами развития медицинской науки и здравоохранения

В последние годы существующие представления о возможности стимуляции ангиогенеза и регенерации для лечения заболеваний претерпели существенные изменения, связанные с тем, что в клинических испытаниях были получены противоречивые данные об эффективности разработанных фармакологических и генно-терапевтических методов.

Генная терапия с помощью ангиогенных факторов роста (АФР), доставляемых в ткани с использованием безопасных векторных систем, является одним из наиболее перспективных подходов в этой области. При этом введение в ткань одного АФР до настоящего времени показало свою хорошую переносимость, но недостаточно высокую эффективность в испытаниях у больных с ишемической болезнью сердца (ИБС), инфарктом миокарда (ИМ) и другими сердечно-сосудистыми заболеваниями. С учетом того, что ангиогенез и регенерация являются процессами, регулируемые широким спектром

цитокинов и АФР, возможным путем повышения эффективности генной терапии представляется использование комбинированных подходов.

Существующие данные указывают на то, что эффекты АФР и цитокинов в большинстве чувствительных к ним клеточных систем амплифицируются при их совместном действии или обладают выраженной аддитивностью. Таким образом, существующая биологическая база позволила предложить использование этого подхода и в терапевтических целях. В ряде фундаментальных работ отмечалось, что АФР (в частности, VEGF165 и HGF) способны взаимно усиливать митогенное, антиапоптотическое и морфогенное действие друг друга, что сделало их перспективным объектом для совместного терапевтического применения.

Вторым важным аспектом использования этих двух АФР для генной терапии при ишемических заболеваниях является их возможное участие в поддержании гомеостаза при развитии состояний, сопровождающихся тканевой гипоксемией и/или ишемией. В частности к ним относят ИБС, ИМ, постинфарктную хроническую сердечную недостаточность (ХСН), церебральный инсульт по ишемическому типу и ряд других заболеваний. При этом в настоящее время нет единого мнения о роли VEGF165 и HGF в патогенезе этих заболеваний, а также о характере их изменений при указанных сердечно-сосудистых заболеваниях. Кроме того, в ряде исследований предполагается не только участие VEGF165 и HGF в восстановлении микроциркуляции и поддержании жизнеспособности органа-мишени, но и высказывается мнение об их возможной биомаркерной роли при развитии ИБС и ее осложнений. Из приведенных в литературе данных можно предположить, что указанные два фактора роста не просто представляет собой физиологически релевантный и перспективный объект для разработки комбинированного лекарственного препарата, но и может обладать важной протективной ролью в патогенетической профилактической терапии разнообразных ишемических заболеваний.

Таким образом, актуальность исследований в данной области обусловлена актуальностью проблемы в необходимости в разработки более эффективных

методов генной терапии, а также важной физиологической ролью выбранных АФР в качестве патогенетических факторов процессов регенерации и защиты тканей при ишемическом повреждении.

Связь работы с планами соответствующих отраслей науки и практической деятельности

Работа выполнялась в рамках приоритетных направлений исследований, проводимых на ФФМ МГУ имени М.В.Ломоносова и в ИЭК РКНПК Минздрава России в исполнение Государственных контрактов №02.512.11.2203 «Разработка метода применения рекомбинантных генетических конструкций, экспрессирующих гены ангиогенных факторов роста, для терапии заболеваний, обусловленных недостаточным кровоснабжением тканей и органов» и №12411.1008799.13.179 «Доклинические исследования лекарственного средства на основе рекомбинантной плазмидной конструкции, несущей гены факторов роста, для лечения ишемических заболеваний».

2. Научная новизна исследования и полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Полученные в работе данные раскрывают ряд новых закономерностей, касающихся роли и участия VEGF165 и HGF в патогенезе и поддержании гомеостаза при ХСН. В частности, автором впервые выявлены: а) корреляция содержания VEGF165 с уровнем натрийуретических пептидов в крови больных ИБС и постинфарктной ХСН; б) ассоциация повышенного уровня HGF в крови с развитием ИБС. Автором впервые показано на экспериментальных моделях усиление ангиогенного эффекта при комбинировании VEGF165 и HGF, доставляемых в ткань с помощью методов генной терапии, а также исследованы механизмы этого совместного влияния АФР на регенерацию и ангиогенез. Следует отметить существенную новизну результатов исследования по роли плеотропных эффектов АФР на систему воспаления как потенциальных детерминант терапевтической эффективности в инфарктной и перинфарктной зонах миокарда.

3. Значимость полученных автором диссертации результатов для медицинской науки и практики здравоохранения

Задача увеличения эффективности терапии (в том числе генной) при заболеваниях сердца и сосудов, сопровождающихся ишемией и нарушениями трофики ткани, является приоритетной в современной медицинской науке. В работе Макаревича П.И. предлагается оригинальный, научно обоснованный и клинически релевантный способ ее решения и выдвигается ряд положений, который позволяют планировать дальнейшие исследования в этой области.

Полученные в работе результаты раскрывают новую возможность создания препаратов для генной терапии на базе комбинации VEGF165 и HGF, доставляемых в ткани с помощью плазмидного вектора и обладающих несомненно более высокой эффективностью, чем препараты на базе одиночных АФР. Несомненно важным является возможность дальнейшего продвижения препарата к клиническим испытаниям в группах больных с ишемическими заболеваниями после оценки безопасности.

4. Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и заключений диссертации

Диссертационная работа Макаревича П.И. выполнена с применением современных экспериментальных подходов и адекватных статистических методов анализа результатов. Последние включают как параметрические, так и непараметрические критерии (при условии соответствия характеру распределения показателя), а также регрессионные и корреляционные методики. Автором использованы достаточные количества экспериментальных животных и повторений экспериментов на клеточных моделях, что позволило получить достоверные результаты представленных данных. Сформулированные в диссертации выводы и положения новизны являются оригинальными, новыми, доказанные экспериментальными данными и характеризуются четким и аргументированным изложением.

5. Общая оценка диссертации

Диссертация Макаревича П.И. представляет собой законченный труд, в котором полностью достигнуты поставленные цель и задачи исследования. Диссертационная работа изложена в классической форме на 171 странице компьютерной верстки и состоит из введения и четырех глав: обзора

литературы, материалов и методов, солидной главы с результатами собственных исследований, включающих 6 самостоятельных оригинальных разделов работы, четвертой главы с обсуждением результатов исследования, выводов, списка сокращений и списка литературных источников, включающего 434 ссылки (9 отечественных и 325 иностранных). Работа проиллюстрирована 34 рисунками и 9 таблицами.

Объем исследования и уровень их методического обеспечения высоки, соответствуют конкретно поставленным задачам, объективно вытекают из современного состояния научной проблемы, обоснованы тщательным анализом литературы.

По теме диссертации опубликовано 28 научных работ, среди них – 11 статей в научных журналах (в т.ч. 2 в зарубежной периодике), включенных в перечень ВАК РФ и получен патент на изобретение (№25227789 «Средство для лечения ишемических поражений тканей и способ его применения»).

Диссертация и автореферат наглядно и достаточно содержательно оформлены в соответствии с современными требованиями. В автореферате отражено основное содержание диссертации.

Автореферат и опубликованные работы отражают основные положения диссертации. Диссертация соответствует специальностям 14.01.05 (кардиология) и 03.01.04 (биохимия).

6. Рекомендации по использованию результатов и выводов, приведенных в диссертации

Полученные в работе результаты и выводы могут быть положены в основу создания нового лекарственного средства для генной терапии ишемических заболеваний. Изложенные в работе подходы и методы исследования могут применяться для дальнейших разработок новых классов препаратов для генной терапии и при их доклинических испытаниях с целью подтверждения их эффективности и безопасности. Кроме того, полученные в работе данные о биомаркерной роли VEGF165 и HGF, могут быть основой для создания диагностического метода на основе определения содержания этих АФР в крови больных с ишемическими заболеваниями. Материалы диссертации

представляют собой также методическую ценность, так как изложенные в ней данные литературы, описания материалов и методов, а также подходы к проведению генно-терапевтического исследования представляются важными для использования в образовательном процессе в рамках обучения студентов.

Принципиальных замечаний по методическим подходам, решению задач, обоснованности выводов и рекомендаций нет.

Заключение

Диссертация Макаревича П.И. «Разработка метода комбинированной генной терапии ишемических заболеваний с использованием плазмидных конструкций с генами VEG165 и HGF человека», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по двум специальностям 14.01.05 (кардиология) и 03.01.04 (биохимия), выполненная под руководством авторитетного специалиста д.м.н., проф. Е.В. Парфёновой, является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненного автором солидного научного исследования решена задача создания нового, оригинального и перспективного метода генной терапии, а также изучены мало исследованные молекулярные и клеточные механизмы, лежащие в основе разработанного метода, что имеет существенное значение для медицинской науки.

По актуальности, высокому методическому уровню, новизне исследования, обоснованности научных положений, выводов и практической значимости диссертация Макаревича П.И. соответствует требованиям п.9 «Положения о присуждении ученых степеней» (Постановление Правительства РФ от 24.09.2013г. №842), а сам автор заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.05 (кардиология) и 03.01.04 (биохимия).

Диссертационная работа и отзыв заслушаны и обсуждены на научной конференции отделения сердечной недостаточности Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-

исследовательский институт кардиологии» « 11 » сентября 2015
года (протокол № 5).

Руководитель отделения сердечной
недостаточности Федерального
государственного бюджетного
научного учреждения
«Научно-исследовательский институт
кардиологии» г. Томск
д.м.н. по специальности 14.01.05,
профессор, заслуженный
деятель науки РФ

Тепляков Александр Трофимович

634012, г. Томск, ул. Киевская 111а
8 (3822) 557731; gev@cardio-tomsk.ru

Дата: 15 сентября 2015



Подпись Теплякова А.Т. заверяю.

Учёный секретарь НИИ кардиологии

д.м.н. Ефимова И.Ю.

« _____ » _____ 20__ г.

634012, Россия, г. Томск, ул. Киевская, 111а; тел. (3822)55-34-49, 55-83-67; факс
(3822) 55-50-57. E-mail: mng@cardio.tsu.ru www.cardio-tomsk.ru

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ НАУЧНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ «НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ
КАРДИОЛОГИИ» («НИИ кардиологии»)

В диссертационный совет Д 208.016.01

при ФГБУ «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины
Министерства здравоохранения Российской Федерации

(Петроверигский пер., д. 10, стр.3, г. Москва, 101990)

СВЕДЕНИЯ О ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

по кандидатской диссертации Макаревича Павла Игоревича на тему «Разработка метода комбинированной генной терапии ишемических заболеваний с использованием плазмидных конструкций с генами VEGF165 и HGF человека» по специальностям 14.01.05 – кардиология и 03.01.04 – биохимия, мед.науки

| | |
|---|---|
| Полное и сокращенное название ведущей организации | Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт кардиологии» (НИИ кардиологии) |
| Фамилия Имя Отчество, Ученая степень, ученое звание руководителя ведущей организации | Карпов Ростислав Сергеевич, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, директор |
| Фамилия Имя Отчество лица, утвердившего отзыв ведущей организации, ученая степень, отрасль науки, ученое звание, должность | Попов Сергей Валентинович, доктор медицинских наук, профессор, член-корр. РАН, врио директора |
| Фамилия Имя Отчество, ученая степень, отрасль науки, научные специальности, по которым им защищена диссертация, ученое звание, должность сотрудника подразделения, составившего отзыв ведущей организации | Тепляков Александр Трофимович, доктор медицинских наук, медицинские науки, 14.01.05 – кардиология, профессор, руководитель отделения сердечной недостаточности НИИ кардиологии |
| Список основных публикаций работников подразделения ведущей организации по теме диссертации в рецензируемых научных изданиях за последние 5 лет (не более 15 публикаций) | 1. Тепляков А.Т., Шилов С.Н., Маянская С.Д. Молекулярно-генетические механизмы развития сердечной недостаточности. Новые персонифицированные технологии в медицине. – Томск: изд-во Том. Ун-та, 2014. – 232 с. 2. Тепляков А.Т., Березикова Е.Н., Шилов С.Н., Ефремов А.В., Сафонов И.Д., Пустоветова М.Г., Попова А.А., Манская С.Д., Пушникова Е.Ю., Карпов Р.С. Влияние полиморфизма гена апоптотического протеина p53 на риск развития ишемического ремоделирования миокарда, апоптоз и течение хронической сердечной недостаточности // Журнал «Сердечная недостаточность». – 2013. – Т.14, №3. – С. 111-116. 3. Тепляков А.Т., Шилов С.Н., Березикова Е.Н., Ефремов А.В., Сафронов И.Д., Пустоветова М.Г., Маянская С.Д., Торим Ю.Ю., Карпов Р.С. Фармакогенетический контроль полиморфизма I/D гена ангиотензинпревращающего фермента – доминирующего фактора риска развития хронической сердечной недостаточности и мишени для лечения эналаприлом // Кардиология. – 2013. – Том 53. - №3. – С. 9-14. 4. Тепляков А.Т., Шилов С.Н., Березикова Е.Н., Ефремов А.В., Сафронов И.Д., Пустоветова М.Г., Маянская С.Д., Торим Ю.Ю., Карпов Р.С. Влияние полиморфизмов генов ангиотензиногена и рецептора 1-го типа ангиотензина II на развитие и течение хронической сердечной недостаточности // Терапевтический |

Адрес ведущей организации

| | |
|----------|------------------------|
| Индекс | 634012 |
| Объект | |
| город | Томск |
| Улица | Киевская |
| Дом | 111а |
| Телефон | +7 (3822) 55-34-49 |
| e-mail | mng@cardio.tsu.ru |
| Web-сайт | http://cardio-tomsk.ru |

Ведущая организация подтверждает, что соискатель не является ее сотрудником, и не имеет научных работ по теме диссертации, подготовленных на базе ведущей организации или в соавторстве с ее сотрудниками.

Директор
д.м.н., профессор, академик РАН



Карпов

Р.С. Карпов