

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА 24.1.158.02,
СОЗДАННОГО НА БАЗЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО
БЮДЖЕТНОГО НАУЧНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ «ИНСТИТУТ
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ», ПО ДИССЕРТАЦИИ НА
СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ КАНДИДАТА НАУК

аттестационное дело № _____

решение диссертационного совета от 23.12.2021 № 80

О присуждении Слободкиной Екатерине Александровне, гражданину Российской Федерации, ученой степени кандидата биологических наук.

Диссертация «Создание и фармакологическое изучение бицистронной плазмидной генотерапевтической конструкции для стимуляции ангиогенеза» по специальностям: 3.3.6 – «Фармакология, клиническая фармакология» и 1.5.4 – «Биохимия» принята к защите 12.10.2021 года (протокол заседания № 67 от 12.10.2021) диссертационным советом 24.1.158.02, созданным на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Институт экспериментальной медицины» по адресу: 197376, Санкт-Петербург, ул. Акад. Павлова, д. 12 (утвержден Приказом Минобрнауки РФ № 105/нк от 11.04.2012).

Соискатель Слободкина Екатерина Александровна, 1993 года рождения.

В 2015 году соискатель окончила Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», факультет фундаментальной медицины по специальности «Провизор».

В 2019 году соискатель окончила аспирантуру в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Московский государственный университет имени М.В.

Ломоносова» по направлению подготовки 30.06.01 – Фундаментальная медицина, направленность: 03.01.04 – Биохимия.

работает лаборантом-исследователем в Институте регенеративной медицины Медицинского научно-образовательного центра МГУ имени М.В. Ломоносова.

Диссертация выполнена на базе Института регенеративной медицины Медицинского научно-образовательного центра МГУ имени М.В. Ломоносова.

Научные руководители: доктор фармацевтических наук, доцент Балабаньян Вадим Юрьевич, Медицинский научно-образовательный центр МГУ имени М.В. Ломоносова, Институт регенеративной медицины, ведущий научный сотрудник; кандидат медицинских наук Макаревич Павел Игоревич, Медицинский научно-образовательный центр МГУ имени М.В. Ломоносова, Институт регенеративной медицины, лаборатория генно-клеточной терапии, заведующий.

Официальные оппоненты:

Золотов Николай Николаевич - доктор биологических наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт фармакологии имени В.В. Закусова», лаборатория психофармакологии, главный научный сотрудник;

Меньшиков Михаил Юрьевич - доктор биологических наук, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, Институт экспериментальной кардиологии, лаборатория ангиогенеза, ведущий научный сотрудник

дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), г. Москва, в своем положительном отзыве, подписанном

Лебедевой Светланой Анатольевной, кандидатом медицинских наук, доцентом, заведующей кафедрой фармакологии Института фармации им. А.П. Нелюбина ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет),

указала, что диссертационная работа является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение задачи в области регенеративной медицины, состоящей в разработке и изучении свойств (биохимических и фармакологических) бицистронных плазмидных конструкций, предназначенных для стимуляции ангиогенеза, с целью создания генотерапевтического лекарственного средства.

Соискатель имеет 8 опубликованных работ, в том числе, 3 статьи в журналах, индексируемых международной библиографической и реферативной базой данных Scopus и/или Web of Science, получен патент Российской Федерации на изобретение Патент РФ No2737481 C1, 01.12.2020, Бюл. No34. В диссертации отсутствуют недостоверные сведения об опубликованных работах. Наиболее значимые из них следующие:

1. Slobodkina E. Therapeutic Angiogenesis by a “Dynamic Duo”: Simultaneous Expression of HGF and VEGF165 by Novel Bicistronic Plasmid Restores Blood Flow in Ischemic Skeletal Muscle / E. Slobodkina, M. Boldyreva, M. Karagyaour, R. Eremichev, N. Alexandrushkina, V. Balabanyan, Zh.Akopyan, Ye. Parfyonova, V. Tkachuk, P. Makarevich // *Pharmaceutics*. 2020. Vol. 12, No 12. P. 1231; <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics12121231> (авторский вклад составил 50%)
2. Слободкина Е.А. Генная терапия в регенеративной медицине: последние достижения и актуальные направления развития / Е.А. Слободкина, М.Н. Карагяур, В.Ю. Балабаньян, П.И. Макаревич // *Гены и клетки*. 2020. Т. 14, No 1. С. 6-15; 1 <https://doi.org/0.23868/202003001> (авторский вклад составил 80%)
3. Слободкина Е.А. Разработка генотерапевтических лекарственных препаратов / Е.А. Слободкина, П.И. Макаревич, А.О. Долинкин // *Биофармацевтический Журнал*. 2018. Т. 10, No 5. С. 3-14 (авторский вклад составил 80%)

4. Патент. Слободкина Е.А. Патент РФ No2737481 C1. Генно-инженерная конструкция для стимуляции ангиогенеза / Е.А. Слободкина, М.Н. Карагяур, В.Ю. Балабаньян, Е.В. Парфенова, П.И. Макаревич, Ж.А. Акопян, В.А. Ткачук. заявл. 06.11.2019; опубл. 01.12.2020, Бюл. No34 (авторский вклад составил 65%)

На диссертацию и автореферат поступили отзывы:

1. Галагудзы Михаила Михайловича, доктора медицинских наук, профессора, член-корр. РАН, директора Института экспериментальной медицины, главного научного сотрудника НИО микроциркуляции и метаболизма миокарда, заведующего кафедрой патологии Института медицинского образования Центра Алмазова. Отзыв положительный вопросов и замечаний не содержит.
2. Ризванова Альберта Анатольевича, доктора биологических наук, профессора, член-корр. Академии Наук Республики Татарстан, главного научного сотрудника института фундаментальной медицины и биологии, научно-клинического центра прецизионной и регенеративной медицины, НИЛ OpenLab Генные и клеточные технологии Федерального государственного учреждения высшего образования «Казанский (Приволжский) федеральный университет». Отзыв положительный вопросов и замечаний не содержит.
3. Яснецова Виктора Владимировича, доктора медицинских наук, ведущего научного сотрудника лаборатории экспериментальной и клинической фармакологии ФГБУ ГНЦ РФ Институт медико-биологических проблем. Отзыв положительный вопросов и замечаний не содержит.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается наличием публикаций в соответствующей сфере исследований, широкой известностью и достижениями в рассматриваемой области биологических наук.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

созданы бицистронные плазмидные конструкции различного строения с генами фактора роста гепатоцитов (HGF) и фактора роста эндотелия сосудов (VEGF165) для стимуляции ангиогенеза;

показано, что различия в биологической активности и эффективности экспрессии целевых белков HGF и VEGF165 определяются строением бицистронной плазмидной конструкции;

доказано, что бицистронная плазмидная конструкция рHGF/VEGF с двумя различными промоторами для генов HGF и VEGF165 способна восстанавливать перфузию, уменьшать площадь некроза и стимулировать васкуляризацию в ишемизированной ткани на модели ишемии задней конечности у мышей.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

показана принципиальная возможность создания нового класса генотерапевтических препаратов для стимуляции ангиогенеза на основе бицистронных плазмидных векторов, механизм действия которых обусловлен локальной экспрессией ангиогенных факторов роста HGF и VEGF165;

применительно к проблематике диссертации результативно использованы молекулярно-биологические, биохимические, цитологические, иммуногистохимические, фармакологические и статистические методы исследований;

изложена концепция о возможном усилении ангиогенного действия при одновременном применении нескольких ангиогенных факторов роста;

раскрыты подходы к созданию бицистронных плазмидных векторов различного строения, включая использование последовательностей сайтов внутренней посадки рибосомы (IRES), двунаправленного промотора или двух разных промоторов для осуществления одновременной экспрессии целевых генов;

изучена биологическая активность и фармакологические свойства полученных конструкций на модели ангиогенеза *in vitro*, модели эксплантной культуры скелетной мышцы *ex vivo* и на модели ишемии задней конечности мыши *in vivo*; полученные данные свидетельствуют об ангиогенной

активности бицистронной плазмидной конструкции с двумя различными промоторами для каждого из терапевтических генов;
исследовано плейотропное влияние HGF и VEGF165 на клетки эндотелия сосудов и его роль в стимуляции ангиогенеза.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что:

разработаны и внедрены на исследовательском уровне подходы к созданию бицистронных плазмидных векторов, кодирующих ангиогенные факторы роста;

определена наиболее подходящая для фармакологической разработки бицистронная плазмидная генотерапевтическая конструкция;

показано, что полученная бицистронная плазмидная генотерапевтическая конструкция с генами HGF и VEGF165 (pHGF/VEGF) способна стимулировать ангиогенез *in vitro* и *in vivo*;

созданная конструкция обладает свойствами, необходимыми для дальнейшего углубленного доклинического исследования и разработки генотерапевтического лекарственного средства, предназначенного для стимуляции ангиогенеза.

Оценка достоверности результатов исследования подтверждается:

результаты экспериментальных работ получены на современном сертифицированном оборудовании, с использованием методов, оптимально подобранных для решения поставленных задач, и обработаны корректными статистическими приёмами;

теория и идеи базируются на известных проверяемых данных, сформулированных на основе тщательного анализа большого количества современной отечественной и зарубежной научной литературы по теме диссертационного исследования;

установлено соответствие результатов изучения фармакологических свойств ангиогенных факторов роста HGF и VEGF165, синтезируемых при внутримышечном введении экспериментальным животным бицистронной плазмидной генотерапевтической конструкции с результатами,

представленными в независимых источниках по данной тематике, в тех случаях, когда такое сравнение является обоснованным; использованы современные молекулярно-биологические, биохимические, иммуногистохимические и фармакологические методы изучения.

Личный вклад соискателя состоит в: участии в постановке цели и задач исследования; составлении плана экспериментов, их проведении и получении исходных данных; статистической обработке и интерпретации полученных данных; апробации результатов исследования на всероссийских и международных конференциях; подготовке публикаций по выполненной работе.

На заседании 23.12.2021 диссертационный совет принял решение: за создание и фармакологическое изучение бицистронной плазмидной генотерапевтической конструкции для стимуляции ангиогенеза присудить Слободкиной Е.А. ученую степень кандидата биологических наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 27 человек, из них 6 докторов наук по специальности 3.3.6 - «Фармакология, клиническая фармакология» (биологические науки) и 13 докторов наук по специальности 1.5.4 - «Биохимия» (7 докторов биологических наук и 6 докторов медицинских наук), участвовавших в заседании, из 35 человек, входящих в состав совета, проголосовали: «за» - 27, «против» - 0, «недействительных бюллетеней» - 0.

Председатель диссертационного совета,
доктор медицинских наук, профессор



Васильев В.Б.

Ученый секретарь диссертационного совета,
доктор биологических наук

Хныченко Л.К.

23.12.2021