

«УТВЕРЖДАЮ»

Генеральный директор
ФГБУ «Государственный научный центр
Российской Федерации –
Федеральный медицинский биофизический
центр имени А.И. Бурназяна»
доктор медицинских наук
Самойлов А.С.
«19» августа 2019 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Федерального государственного бюджетного учреждения «Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна» о научно-практической значимости диссертации Гониковой Залины Залимгериевны «Исследование регенераторной активности общей РНК клеток костного мозга на экспериментальных моделях печеночной недостаточности», представленной к защите на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальностям 14.01.24 – трансплантология и искусственные органы, 14.03.03 – патологическая физиология.

Актуальность темы выполненной работы

В последние 30 лет клеточная терапия с использованием стволовых/прогениторных клеток костного мозга (ККМ) стала новой многообещающей стратегией совершенствования регенерационной терапии. Однако неуверенность в безопасности ее применения из-за возможности проявления мутагенных и онкогенных свойств имплантируемых стволовых ККМ, а также из-за быстрого снижения индукционной активности ККМ в патологически измененной среде организма пациента - способствовали развитию исследований по терапевтическому применению вместо ККМ, комплекса тех биологически активных факторов, которые секретируют эти клетки. Между тем, изготовление высокоэффективного медикаментозного препарата из факторов секретируемых ККМ для лечения различных острых и хронических заболеваний, в том числе печени, предполагает идентификацию химического переносчика биологических эффектов, его выделение и последующее терапевтическое применение, что пока не было кем - либо предпринято. В настоящей работе автор впервые связала эффективность регенерационных процессов в поврежденной печени с общей РНК (oРНК), выделенной из несортированной моноклеарной фракции ККМ и применила ее в качестве переносчика и индуктора восстановительных процессов в поврежденной печени. На основании выше изложенного считаю, что актуальность диссертационной

работы 3.3. Гониковой не вызывает сомнения, т.к. она посвящена разработке и применению нового безопасного и эффективного способа применения клеточного продукта для регенерационной терапии, в широком применении которой нуждается клиника.

Новизна исследования и полученных результатов диссертации

Учитывая современные представления о том, что переносчиками регенерационных сигналов в организме являются многочисленные и разнообразные молекулы белок-некодирующих РНК и, прежде всего микро-РНК, автор предположила, что оРНК, содержащая все типы РНК (белок-некодирующие и белок-кодирующие) также будет способствовать индукции и переносу регенерационных сигналов. Однако этот факт необходимо было доказать. На модели адоптивного переноса автором была впервые доказана способность оРНК из несортированных моноклеарных ККМ донора с резекцией печени, осуществлять адресный перенос регенерационных сигналов (усиление митотической активности) в печень интактного реципиента. На модели обширной резекции печени была выявлена более высокая и более ранняя активация митотической активности гепатоцитов, а также более быстрое восстановление исходной массы печени при введении оРНК из ККМ по сравнению с ККМ, используемых в эквивалентных дозах. Автором на разработанной модели хронического токсического повреждения печени впервые было показано, что однократное введение оРНК из ККМ и ККМ в биологически активных дозах способствуют ускоренному восстановлению функции печени, однако оРНК обеспечивает также ускорение процессов дефиброзирования печени и восстановления нормальной структуры ее. Новизна полученных результатов подтверждена выдачей 3.3. Гониковой трех авторских свидетельств на изобретения.

Значимость для науки и практической деятельности полученных результатов

Автором обработана модель острой печеночной недостаточности и создана новая модель хронического фиброзирующего повреждения печени для скрининговой оценки эффективности различных биотехнологических методов коррекции хронической печеночной недостаточности и фиброза печени. На моделях острой и хронической печеночной недостаточности доказана эффективность корректирующего воздействия оРНК как принципиально нового типа медицинского продукта из ККМ для регенерационной медицины, способного обеспечить эффективную регуляцию восстановительных процессов в поврежденном органе при отсутствии рисков, возникающих в случае применения клеточных продуктов. Немаловажное значение для практического

применения оРНК будет иметь также технологическая простота и экономическая доступность выделения оРНК из ККМ здоровых доноров, а также отсутствие антигенных свойств у оРНК.

Обоснованность и достоверность научных положений и выводов диссертации

Конкретная постановка цели и задач исследования явившиеся результатом глубокого анализа современной литературы позволили автору также детально спланировать экспериментальную работу: было выполнено три серии опытов на различных моделях, а в каждой серии выделено по три группы экспериментов с включением в каждую из них достаточного количества животных. Эксперименты были проведены на 453 крысах, причем на отработку и разработку методов моделирования острой и хронической печеночной недостаточности, на оптимизацию технологии выделения несортированных моноклеарных ККМ и получения из них оРНК было использовано 101 крыса. Для достижения поставленной цели автором были привлечены адекватные морфологические и биохимические методы исследования. Тщательный анализ большого массива данных проведен с использованием современных методов статистической обработки.

Диссертация написана по традиционному плану на 118 страницах компьютерного текста и оформлена в соответствии с требованиями ВАК. Работа содержит разделы: введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, главу результатов собственных исследований, которая состоит из трех частей, главу обсуждения результатов и пяти выводов. Выводы соответствуют поставленным задачам и логично вытекают из результатов проведенного исследования, достоверность которых не вызывает сомнений. Практические рекомендации приемлемы и полезны для проведения экспериментальной работы по дальнейшему совершенствованию методов регенерационной терапии. Список литературы включает современные библиографические данные, содержит 185 источников, 25 отечественных и 160 зарубежных. Диссертация иллюстрирована 7 таблицами и 16 рисунками. По материалам проведенных исследований опубликовано 6 научных работ, которые отражают основные положения диссертации, из них 2 статьи в центральных рецензируемых журналах, рекомендуемых ВАК РФ для публикации результатов диссертационных работ. Получено 3 патента РФ на изобретения. Автореферат в полном объеме отражает содержание диссертации, по его содержанию и оформлению замечаний нет.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Результаты, полученные автором, должны использоваться для изучения и теоретического обоснования возможных путей дальнейшего совершенствования клеточной регенерационной терапии в экспериментальных лабораториях. Установлено, что для эффективной регуляции восстановительных процессов в поврежденных органах, предпочтение следует отдавать не ККМ, а оРНК, выделенной из них; причем оРНК следует использовать в средней эффективной дозе 30 ± 5 мкг/100 грамм веса животного, которая обеспечивает высокий темп восстановления структуры, функции и массы печени у экспериментальных животных. Показана целесообразность использования метода адоптивного переноса для определения эффективной регенерационной дозы оРНК, а модели хронического токсического фиброзирующего повреждения печени – для скрининговой оценки эффективности различных биомедицинских методов коррекции функциональных и структурных нарушений в печени животных.

Замечания

При анализе диссертации Гониковой З.З. принципиальных замечаний не возникло.

Вопросы

При изучении диссертации возникли следующие вопросы:

1. Оценивали ли вы популяцию ядросодержащих клеток мононуклеарной фракции костного мозга после выделения с помощью проточного цитофлюориметра?
2. Введение оРНК из ядросодержащих клеток мононуклеарной фракции костного мозга лабораторным животным было аутологичное или аллогенное?

Поставленные вопросы носят дискуссионный характер и не влияют на оценку диссертации в целом.

Заключение

Диссертационная работа Гониковой З.З. «Исследование регенераторной активности общей РНК клеток костного мозга на экспериментальных моделях печеночной недостаточности», представленная на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальностям 14.01.24 – трансплантология и искусственные органы, 14.03.03 – патологическая физиология, является законченной научно-квалификационной работой, в которой решена важная научно-практическая задача, имеющая существенное значение для трансплантологии, регенеративной

медицины и патофизиологии: определен новый путь для создания безопасного и эффективного биотехнологического метода регенерационной терапии, основанного на применении клеточного продукта – общей РНК из клеток костного мозга.

По актуальности, научной новизне и практическому значению диссертационная работа Гониковой З.З. на тему «Исследование регенераторной активности общей РНК клеток костного мозга на экспериментальных моделях печеночной недостаточности», соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ №842 от 24 сентября 2013 года (в редакции Постановления Правительства №335 от 21 апреля 2016 года), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а сама автор - Гоникова Залина Залимгереевна достойна присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальностям 14.01.24 – трансплантология и искусственные органы, 14.03.03 – патологическая физиология.

Отзыв обсужден на заседании Секции по клиническим и биомедицинским технологиям Ученого совета Федерального государственного бюджетного учреждения «Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна» протокол №76 Б от 12.08.2019 г.

Руководитель Центра биомедицинских технологий,
заведующая кафедрой регенеративной медицины,
гематологии, молекулярной цитогенетики с курсом педиатрии МБУ ИНО
Федерального государственного бюджетного учреждения
«Государственный научный центр Российской Федерации –
Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна»
доктор медицинских наук, доцент

Т.А. Астрелина

Подпись доктора медицинских наук, Т.А. Астрелиной - заверяю:

Ученый секретарь – заведующий организационно методическим отделом
Федерального государственного бюджетного учреждения
«Государственный научный центр Российской Федерации –
Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна»
Федерального медико-биологического агентства России,
кандидат медицинских наук



Е.В. Голобородько

Почтовый адрес: 123182, Москва, ул. Живописная, дом 46
Телефон: +7(499) 190 85 55, Электронная почта: Адрес в сети интернет:
<http://ippofmbc.ru/>

« 19 » августа 2019г.