

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА Д 208.055.01,
СОЗДАННОГО НА БАЗЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО
БЮДЖЕТНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ «НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР ТРАНСПЛАНТОЛОГИИ И
ИСКУССТВЕННЫХ ОРГАНОВ ИМЕНИ АКАДЕМИКА В.И. ШУМАКОВА»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ ПО
ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ КАНДИДАТА
БИОЛОГИЧЕСКИХ НАУК**

аттестационное дело № _____

решение диссертационного совета от 10.09.2019 г. № 2

О присуждении Гониковой Залине Залимгериевне, гражданке Российской Федерации, ученой степени кандидата биологических наук.

Диссертация «Исследование регенераторной активности общей РНК клеток костного мозга на экспериментальных моделях печеночной недостаточности» по специальностям 14.01.24 – трансплантология и искусственные органы, 14.03.03 – патологическая физиология принята к защите 25 июня 2018 года, протокол №3/к диссертационным советом Д 208.055.01, созданным на базе Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, адрес: 123182, г. Москва, ул. Щукинская, д. 1, действующего на основании приказа Минобрнауки РФ № 105/нк от 11 апреля 2012 года.

Соискатель Гоникова Залина Залимгериевна, 1993 года рождения, в 2015 году окончила фармацевтический факультет Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации г. Москва по специальности «Фармация». С 2016 года по настоящее время является аспирантом отдела биомедицинских технологий и тканевой

инженерии Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (приказ о зачислении в аспирантуру с 01.10.2016 г. по 30.09.2019 г. № 33-ул от 18.08.2016 г.).

Диссертация выполнена в отделе биомедицинских технологий и тканевой инженерии Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научные руководители:

– доктор биологических наук, профессор **Севастьянов Виктор Иванович**, заведующий отделом биомедицинских технологий и тканевой инженерии Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

– доктор медицинских наук, профессор **Онищенко Нина Андреевна**, главный специалист отдела биомедицинских технологий и тканевой инженерии Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Официальные оппоненты:

Кирпатовский Владимир Игоревич - доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник Научно-исследовательского института урологии и интервенционной радиологии имени Н.А. Лопаткина - филиал Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации;

Трубицына Ирина Евгеньевна - доктор медицинских наук, заведующая лабораторией доклинических исследований Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Московский Клинический Научно-практический центр имени А.С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы»;

дали положительные отзывы о диссертации.

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна» (г. Москва), в своем **положительном** отзыве, подписанном **Астрелиной Татьяной Алексеевной**, доктором медицинских наук, руководителем центра биомедицинских технологий, заведующей кафедрой регенеративной медицины, гематологии, молекулярной цитогенетики с курсом педиатрии Медико-биологического университета инноваций и непрерывного образования Федерального государственного бюджетного учреждения «Государственный научный центр Российской Федерации - Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна», указала, что диссертационная работа З.З. Гониковой является актуальной. Впервые доказана способность оРНК из клеток костного мозга донора с резекцией печени, осуществлять адресный перенос регенерационных сигналов в печень интактного реципиента. Автором на разработанной модели хронического токсического повреждения печени впервые показано, что однократное введение оРНК из клеток костного мозга и клеток костного мозга в биологически активных дозах способствуют ускоренному восстановлению функции печени, однако оРНК обеспечивает также ускорение процессов дефибрирования печени и восстановления её нормальной структуры. Автором создана новая модель хронического фиброзирующего повреждения печени для скрининговой оценки эффективности биотехнологических методов коррекции хронической печеночной недостаточности и фиброза печени. Доказана эффективность корригирующего воздействия оРНК, как

принципиально нового типа медицинского продукта из клеток костного мозга для регенеративной медицины.

Диссертационная работа Гониковой З.З. «Исследование регенераторной активности общей РНК клеток костного мозга на экспериментальных моделях печеночной недостаточности», представленная к защите 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, 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 г, (в редакции Постановления Правительства № 335 от 21 апреля 2016 года), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а сама автор - Гоникова Залина Залимгериевна достойна присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальностям 14.01.24 – трансплантология и искусственные органы, 14.03.03 – патологическая физиология.

Соискатель имеет **6 опубликованных работ**, из них по теме диссертации – **6 работ**, в том числе **2 статьи в рецензируемых научных изданиях**, входящих в перечень ВАК РФ, получено **3 патента РФ на изобретение**.

Наиболее значимые научные работы по теме диссертации:

1. З.З. Гоникова, А.О. Никольская, Л.А. Кирсанова, Н.А. Онищенко, В.И. Севастьянов / Исследование регенераторной и тканеспецифичной активности общей РНК клеток костного мозга. // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2018. – Т.ХХ (3). – С.64-69.

2. З.З. Гоникова, А.О. Никольская, Л.А. Кирсанова, М.Ю. Шагидулин, Н.А. Онищенко, В.И. Севастьянов / Сравнительный анализ эффективности стимуляции процессов регенерации печени клетками костного мозга и общей РНК этих клеток. // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2019. – Т.ХХI (1). – С.113-121.

3. А.О. Никольская, З.З. Гоникова, Л.А. Кирсанова, М.Ю. Шагидулин, Н.А. Онищенко, В.И. Севастьянов / Способ моделирования спонтанно необратимого повреждения печени. // Патент РФ № 2633296.- дата регистрации 11.10.2017 год - заявка № 2016140690 от 17.10.2016.

4. Н.А. Онищенко, А.О. Никольская, З.З. Гоникова, Л.А. Кирсанова, М.Ю. Шагидулин, В.И. Севастьянов / Способ коррекции печеночной недостаточности в эксперименте. // Патент РФ № 2650209.- дата регистрации 11.04.2018 год - заявка на изобретение №2017128290 от 08.08.2017.

5. А.О. Никольская, З.З. Гоникова, Л.А. Кирсанова, М.Ю. Шагидулин, Н.А. Онищенко, В.И. Севастьянов / Применение суммарной рибонуклеиновой кислоты (РНК) из мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток костного мозга млекопитающих в качестве средства для коррекции печеночной недостаточности. // Патент РФ № 2655761.- дата регистрации 29.05.2018 год - заявка №2017128292 от 08.08.17.

Работы раскрывают перспективность данного направления для клинической регенерационной медицины в трансплантологии и клинической патофизиологии, посвящены исследованию способности общей РНК, полученной из несортированной фракции моноклеарных клеток костного мозга, обеспечивать адресный перенос регенерационных сигналов и стимулировать восстановительные процессы в печени при ее остром и

хроническом повреждении. Все работы написаны в соавторстве, содержат подлинные и подтвержденные данные. Недостоверные сведения об опубликованных работах в диссертации отсутствуют.

На диссертацию и автореферат поступили отзывы от:

- доктора медицинских наук, заведующей лабораторией клеточных технологий Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (г. Кемерово), **Антоновой Ларисы Валерьевны;**

- доктора медицинских наук, профессора, академика РАН, заведующего лабораторией центра биомедицинских технологий Федерального государственного бюджетного учреждения «Государственный научный центр Российской Федерации - Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна» (г. Москва), **Мороза Бориса Борисовича;**

- кандидата биологических наук, научного сотрудника Отдела передовых клеточных технологий Научно-технологического парка биомедицины Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) (г. Москва), **Клабукова Ильи Дмитриевича.**

Отзывы подтверждают, что данные исследования регенераторной активности общей РНК из клеток костного мозга для лечения печеночной недостаточности являются теоретически и методически обоснованными и открывают перспективу для получения и применения нового биотехнологического продукта из клеток костного мозга.

Все отзывы положительные, принципиальных замечаний не имеют.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается следующим:

Кирпатовский Владимир Игоревич - доктор медицинских наук, профессор, имеет большой опыт применения клеточных технологий с целью индукции восстановительных процессов в тканях, автор многочисленных научных работ по проблематике исследования.

Трубицына Ирина Евгеньевна - доктор медицинских наук, имеет большой опыт применения мезенхимальных стволовых клеток костного мозга для регенерации органов брюшной полости, автор многочисленных научных работ по проблематике исследования.

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна» - один из крупнейших высокотехнологичных научных медицинских центров России, в котором имеется большой опыт исследований клеточных технологий и альтернативных биотехнологических методов в области регенеративной медицины.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

разработаны: экспериментальные подходы к технологии выделения общей РНК из клеток костного мозга и к созданию экспериментальных моделей повреждения печени;

предложена: концепция регуляции восстановительных процессов в поврежденных органах, основанная на регенераторной активности общей РНК клеток костного мозга;

доказана: на моделях острой и хронической печеночной недостаточности способность общей РНК осуществлять адресный перенос регенерационных сигналов, а также и более эффективно стимулировать восстановительные процессы в поврежденной печени по сравнению с клетками костного мозга, использованными в эквивалентных биологически активных дозах;

введены: новый способ моделирования хронической печеночной недостаточности и модель адоптивного переноса для доказательства адресного переноса регенерационных сигналов.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

доказана: целесообразность использования метода адоптивного переноса для обоснования адресного переноса регенерационных сигналов из организма донора с поврежденной печенью в организм реципиента с интактной печенью;

применительно к проблематике диссертации результативно использован комплекс гистологических, гистохимических, морфометрических, биохимических, статистических методов;

изложены доказательства высокой регенерационной активности общей РНК клеток костного мозга, как принципиально нового типа потенциального биомедицинского продукта, способного обеспечить эффективную регуляцию восстановительных процессов в поврежденной печени при отсутствии рисков, возникающих в случае применения клеточных продуктов;

раскрыта способность общей РНК обеспечивать, в отличие от клеток костного мозга, ускорение процессов дефиброзирования печени и восстановления её нормальной структуры;

изучены на примере печени преимущества применения общей РНК клеток костного мозга, по сравнению с клетками костного мозга, для стимулирования восстановительных процессов в поврежденных органах;

проведена модернизация существующей методики моделирования хронической печеночной недостаточности путем сочетанного применения четыреххлористого углерода и неполного адьюванта Фрейнда.

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

разработан и внедрен в практику отдела биомедицинских технологий и тканевой инженерии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России **метод адоптивного переноса регенерационных сигналов общей РНК клеток**

костного мозга; а также в учебно-методическую работу кафедры трансплантологии и искусственных органов ФГАОУ ВО Первый медицинский государственный университет им. И.М. Сеченова Минздрава России, что подтверждено соответствующими актами внедрения;

определены перспективы использования общей РНК клеток костного мозга для создания инновационного биомедицинского продукта в целях регенеративной медицины;

создана модель хронической печеночной недостаточности, которая может быть использована для скрининговой оценки эффективности биомедицинских продуктов для стимулирования восстановительных процессов в поврежденной печени;

представлены практические рекомендации по предпочтительному использованию общей РНК клеток костного мозга по сравнению с клетками костного мозга в эквивалентных биологически активных дозах.

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

результаты получены на сертифицированном оборудовании с использованием современных методик сбора и статистической обработки полученных данных;

теория применения нового биотехнологического продукта основывается на анализе экспериментальных результатов и согласуется с опубликованными данными по теме диссертации;

идея создания модели адоптивного переноса **базируется** на анализе и обобщении результатов исследований, полученных отечественными учеными;

использовано сравнение собственных данных с результатами, полученными ранее зарубежными и отечественными авторами по рассматриваемой проблематике;

установлено качественное и количественное соответствие полученных результатов предложенной концепции регуляции восстановительных процессов в поврежденных органах, на примере печени, основанное на регенераторной активности общей РНК клеток костного мозга;

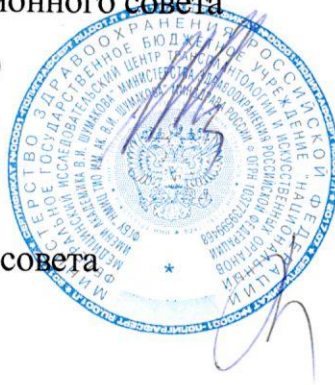
использованы современные методики сбора и статистической обработки полученных данных; объём исследования достаточен для получения детальной и объективной информации, необходимой для обоснования выводов и практических рекомендаций.

Личный вклад соискателя состоит в: участии в разработке концепции, постановке цели и задач исследования, в составлении плана экспериментальных исследований, а также в создании моделей адаптивного переноса, острой и хронической печеночной недостаточности. Автором разработан протокол выделения общей РНК из клеток костного мозга, самостоятельно проведена статистическая обработка, анализ и интерпретация полученных результатов.

На заседании 10 сентября 2019 г. диссертационный совет принял решение присудить Гониковой З.З. ученой степень кандидата биологических наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 25 человек, из них 15 докторов наук по специальности 14.01.24 – трансплантология и искусственные органы, 3 доктора наук по специальности 14.03.03 – патологическая физиология, в том числе 6 докторов биологических наук, участвовавших в заседании, из 29 человек, входящих в состав совета и 3 человек из введенных на разовую защиту, проголосовали: «за» – 25 человек, «против» – нет, недействительных бюллетеней – нет.

Заместитель председателя диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор



Шевченко О.П.

Учёный секретарь диссертационного совета
кандидат ветеринарных наук

Волкова Е.А.

11.09.2019 г.