

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА

Д 208.084.05 на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации по диссертации на соискание ученой степени доктора наук

Аттестационное дело № \_\_\_\_\_

решение диссертационного совета от 01 ноября 2017 г., протокол № 21

о присуждении Плехановой Ольге Сергеевне, гражданке Российской Федерации, ученой степени доктора медицинских наук.

Диссертация «Роль урокиназного активатора плазминогена в ремоделировании кровеносных сосудов» в виде рукописи по специальности 03.01.04 – Биохимия (медицинские науки) принята к защите 27 июня 2017 года, протокол № 16, диссертационным советом Д 208.084.05 на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (390026, г. Рязань, ул. Высоковольтная, д. 9; совет утвержден приказом Минобрнауки России № 1142/нк от 23.09.2015 г.).

Соискатель Плеханова Ольга Сергеевна, 1976 года рождения, в 1998 году окончила с отличием Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова по специальности «Лечебное дело».

Диссертацию на соискание ученой степени кандидата медицинских наук «Участие урокиназы в ремоделировании артерий при развитии экспериментального рестеноза» по специальностям 14.00.06 – Кардиология, 03.00.04 – Биохимия защитила в 2001 году в диссертационном совете на базе Российского кардиологического научно-производственного комплекса.

С 2015 года по настоящее время является соискателем кафедры биохимии и молекулярной медицины факультета фундаментальной медицины федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова».

Диссертация Плехановой Ольги Сергеевны «Роль урокиназного активатора плазминогена в ремоделировании кровеносных сосудов» выполнена на кафедре биохимии и молекулярной медицины факультета фундаментальной медицины федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова».

В настоящее время работает старшим научным сотрудником научно-исследовательской лаборатории генных и клеточных технологий кафедры биохимии и молекулярной медицины факультета фундаментальной медицины федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова».

Научный консультант – Парфенова Елена Викторовна, доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», заведующая лабораторией постгеномных технологий в медицине кафедры биохимии и молекулярной медицины факультета фундаментальной медицины.

Официальные оппоненты:

Морозов Сергей Георгиевич – член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии», директор, заведующий лабораторией общей и перинатальной нейроиммунопатологии;

Соодаева Светлана Келдибековна – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства России, заведующий лабораторией клинической и экспериментальной биофизики;

Покровский Вадим Сергеевич – доктор медицинских наук, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий лабораторией комбинированной терапии опухолей

дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация – Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, в своем положительном заключении, подписанном Закианом Суреном Минасовичем, доктором биологических наук, профессором, заведующим лабораторией молекулярной и клеточной медицины, указала, что диссертация Плехановой Ольги Сергеевны является самостоятельным законченным научно-квалификационным исследованием. В ней сформулированы основные положения о механизмах ремоделирования кровеносных сосудов, что можно квалифицировать как научное достижение и крупный вклад в развитие биомедицинской науки. Разработка данного научного направления имеет важное медико-социальное значение и способствует улучшению качества лечения и предотвращения сердечно-сосудистых заболеваний. Результаты диссертационной работы предлагают решение проблемы констриктивного неблагоприятного ремоделирования сосудов с помощью локального ингибирования протеолитической активности урокиназы, а также обеспечивают совершенствование прогнозирования рецидива стенокардии после баллонной ангиопластики.

Соискателем опубликовано 30 научных статей по теме диссертации, в том числе 17 - в рецензируемых научных изданиях Перечня ВАК при Минобрнауки России, 13 статей в рецензируемых зарубежных журналах, 1 патент РФ. Общий объем публикаций – 14,5 печатных листов; личный вклад автора составляет 80%. Публикации в полной мере отражают результаты и основные положения диссертации.

Наиболее значительные научные работы по теме диссертации:

1. Урокиназный активатор плазминогена стимулирует развитие экспериментального рестеноза [Текст] / Е.В. Парфенова [и др.] // Кардиология. - 2000. - № 9. - С. 69-77. - (Соавт.: О.С. Плеханова, Н.И. Калинина, Р.Ш. Бибилашвили, А. Бобик, В.А. Ткачук).

2. Urokinase plasminogen activator enhances intima and media growth and reduces lumen size in carotid arteries [Text] / O. Plekhanova [et al.] // J of Hypertension. - 2000. –

Vol. 18, № 8. - P. 1065-1069. - (Co-auth.: Ye. Parfyonova, R. Bibilashvily, V. Stepanova, A. Bobik, V. Tkachuk).

3. Urokinase plasminogen activator augments cell proliferation and neointima formation in injured arteries via proteolytic mechanisms [Text] / O. Plekhanova [et al.] // *Atherosclerosis*. - 2001. - Vol. 159, № 2. - P. 297-306.- (Co-auth.: Ye. Parfyonova, R. Bibilashvily, S. Domogatskii, V. Stepanova, D.C. Gulba, A. Agrotis, A. Bobik, V. Tkachuk).

4. Экспрессия урокиназы, ее рецептора и ингибитора активаторов плазминогена 1-го типа в стенке аорты человека при разных типах атеросклеротического поражения [Текст] / М.А. Соломатина [и др.] // *Цитология*. - 2004. – Т.46, № 4. - С. 352-360. - (Соавт.: О.С. Плеханова, О.П. Ильинская, Н.И. Калинина, Е.В. Михайлова, З.И. Цоколаева, Э.М. Тарарак, В.Г. Наумов, Е.В. Парфенова).

5. Contrasting effects of urokinase and tissue-type plasminogen activators on neointima formation and vessel remodeling early after arterial injury [Text] / Ye. Parfyonova [et al.] // *Journal of Vascular Research*. - 2004. - Vol. 41, № 3. - P. 268-276. - (Co-auth.: O. Plekhanova, M. Solomatina, V. Naumov, A. Bobik, B. Berk, V. Tkachuk).

6. Strain-dependent expression of proteolytic molecules during vascular remodeling in the mice [Text] / V. Korshunov [et al.] // *Journal of Vascular Research*. - 2004. - Vol. 41, №6. - P. 481-489. - (Co-auth.: M. Solomatina, O. Plekhanova, Ye. Parfyonova, V. Tkachuk, B. Berk).

7. Активаторы плазминогена и матриксные металлопротеиназы в экспериментальном ремоделировании артерий [Текст] / О.С. Плеханова [и др.] // *Кардиология*. - 2006. – Т.46, №9. - С. 47-56. - (Соавт.: М.А. Соломатина, М.Ю. Меньшиков, П.П. Баштрыков, В.А. Коршунов, Б.С. Берк, В.А. Ткачук, Е.В. Парфенова).

8. Urokinase plasminogen activator in injured adventitia increases the number of myofibroblasts and augments early proliferation [Text] / O. Plekhanova [et al.] // *Journal of Vascular Research*. - 2006. - Vol. 43, №5. - P. 437-446. - (Co-auth.: V. Stepanova, E. Ratner, A. Bobik, V. Tkachuk, Ye. Parfyonova).

9. Urokinase plasminogen activator stimulates vascular smooth muscle cell proliferation via redox-dependent pathways [Text] / M. Menshikov [et al.] // *Arteriosclerosis Thrombosis Vascular Biology*. - 2006. - Vol. 26. - P. 801-807.- (Co-auth.: O. Plekhanova, H. Cai, K. Chalupsky, Y. Parfyonova, P. Bashtrikov, V. Tkachuk, B.C. Berk).

10. Урокиназа стимулирует воспалительную реакцию в поврежденной сосудистой стенке при ремоделировании артерий *in vivo* [Текст] / О.С. Плеханова [и др.] // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. – 2008. – Т.145, № 1. - С. 15-20. - (Соавт.: М.А. Соломатина, Е.И. Ратнер, В.А. Ткачук, Е.В. Парфенова).

11. Oligonucleotide microarrays reveal regulated genes related to inward arterial remodeling induced by urokinase plasminogen activator [Text] / O. Plekhanova [et al.] // *Journal of Vascular Research*. - 2009. - Vol. 46, № 3. - P. 177-187. - (Co-auth.: B.C. Berk, P. Bashtrykov, A. Brooks, V. Tkachuk, Ye. Parfyonova).

12. Regulation of blood vessel remodeling by urokinase-type plasminogen activator [Text] / V.A. Tkachuk [et al.] // *Canadian journal of physiology and pharmacology*. - 2009. - Vol. 87, № 4. - P. 231-251. - (Co-auth.: O.S. Plekhanova, Ye.V. Parfyonova).

13. Урокиназа стимулирует экспрессию матриксной металлопротеазы 9 в фибробластах через образование активных форм кислорода [Текст] / Е.С. Зубкова [и др.] // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. - 2014. - Т.157, № 1. - С. 23-27. - (Соавт.: М.Ю. Меньшиков, О.С. Плеханова, И.Б. Белоглазова, Е.И. Ратнер, В.А. Ткачук, Е.В. Парфенова).

14. Application of molecular modeling to urokinase inhibitors development [Electronic resource] / V.B. Sulimov [et al.] // *Biomed Res Int*. - 2014. - P. 1-15.- (Co-auth.: E.V. Katkova, I.V. Oferkin, A.V. Sulimov, A.N. Romanov, A.I. Roschin, I.B. Beloglazova, O.S. Plekhanova, V.A. Tkachuk, V.A. Sadovnichiy).URL: <http://dx.doi.org/10.1155/2014/625176>

15. Plasma urokinase antigen and C-reactive protein predict angina recurrence after coronary angioplasty [Text] / Ye. Parfyonova [et al.] // *Heart and Vessels*. - 2014. - Vol. 29, № 5. - P. 611-618. - (Co-auth.: I. Alekseeva, O. Plekhanova, A. Deev, E. Titaeva, A. Dobrovolsky, Z. Gabbasov, A. Lyakishev, V. Tkachuk).

16. Механизмы ремоделирования сосудов после повреждения артерий [Текст] / О.С. Плеханова [и др.] // Кардиология. - 2015. - № 7. - С. 63-77. - (Соавт.: Е.В. Парфенова, В.А. Ткачук).

17. Патент 2528249 Рос. Федерация, МКИ C12N 15/00 (2006.01). Способ подавления ангиогенеза с помощью рекомбинантных форм урокиназы / Ж.А. Акопян [и др.]; патентообладатель: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования "Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова" (МГУ) (RU). - № 2012150078/10; заявл. 23.11.2012; опубл. 10.09.2014, Бюл. 25.- 27 с. - (Соавт.: И.Б. Белоглазова, Н.И. Калинина, О.С. Плеханова, Д.В. Стамбольский, Е.В. Тарасова, В.А. Ткачук).

На автореферат диссертации поступили отзывы из следующих организаций:

Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации за подписью профессора кафедры биохимии и молекулярной биологии с курсом клинической лабораторной диагностики, доктора медицинских наук, доцента Акбашевой О.Е.;

Научно-исследовательского института кардиологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» за подписью руководителя лаборатории молекулярно-клеточной патологии и генодиагностики, доктора медицинских наук, профессора Афанасьева С.А.;

Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации за подписью заведующей кафедрой биологической химии, доктора медицинских наук, профессора Вавиловой Т.П.;

Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации за подписью заведующего

лабораторией клинической биохимии, доктора медицинских наук, профессора, члена-корреспондента РАН Кушлинского Н.Е.;

Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации за подписью директора Института экспериментальной медицины, доктора медицинских наук, профессора, члена-корреспондента РАН Галагудзы М.М.

Отзывы носят положительный характер, критических замечаний не содержат.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обоснован их соответствием требованиям Положения и научному профилю диссертации О.С. Плехановой, а также наличием у них научных публикаций в области медицинской биохимии, в частности, роли ферментов и цитокинов в процессах перестройки и регенерации тканей при повреждении и заболеваниях, а также пролиферации и миграции клеток и окислительных процессах.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

показана предикторная значимость урокиназы для возобновления стенокардии у пациентов с ишемической болезнью сердца после транслюминальной баллонной ангиопластики;

определена роль урокиназы в ремоделировании кровеносных сосудов после повреждения *in vivo*; показано, что протеолитические свойства урокиназы играют доминирующую роль в реализации ранних процессов перестройки стенки артерии;

выявлено, что урокиназа способствует констриктивному ремоделированию артерии, а тканевой активатор плазминогена - положительному ремоделированию стенки сосуда на ранних этапах после экспериментального баллонирования общей сонной артерии; выяснено, что локально нанесенная урокиназа в отличие от тканевого активатора плазминогена стимулирует экспрессию группы провоспалительных генов, а также группы генов, участвующих в развитии оксидативного стресса в стенке артерии после повреждения; показано, что урокиназа способствует привлечению и аккумуляции моноцитов/макрофагов и повышению

экспрессии фактора некроза опухолей альфа и фермента, превращающего его в активную форму, в поврежденной стенке артерии *in vivo*;

обнаружено, что урокиназа способна стимулировать фенотипическую трансформацию фибробластов в миофибробласты и их аккумуляцию в адвентиции поврежденной сосудистой стенки;

обнаружен ранее неизвестный механизм стимуляции урокиназой деления гладкомышечных клеток сосуда через образование активных форм кислорода.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что

полученные результаты вносят существенный вклад в расширение фундаментальных знаний о механизмах ремоделирования артерий и способствуют более глубокому пониманию молекулярных механизмов действия активаторов плазминогена в этих процессах;

использование различных экспериментальных подходов и моделей *in vivo* и *in vitro* позволило получить свидетельства того, что урокиназа является обязательным участником развития атеросклероза, рестеноза и реакции сосуда на повреждение, а также важнейшим регулятором перестройки сосудистой стенки, опосредующим констриктивное ремоделирование сосудов.

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

определение уровня урокиназы крови у пациентов с ишемической болезнью сердца до проведения процедур эндоваскулярной реваскуляризации позволяет выявить пациентов с высоким риском возобновления стенокардии; на основании данных о корреляции уровня урокиназы с риском возобновления стенокардии после транслюминальной баллонной ангиопластики возможно создание диагностической системы для оценки риска возобновления стенокардии;

представленные результаты позволяют определить новые мишени для фармакологической и генно-терапевтической профилактики рестенозов, развивающихся после процедур эндоваскулярной реваскуляризации. Локальное ингибирование протеолитической активности урокиназы в сосудистой стенке является новым перспективным подходом к регуляции ремоделирования сосудов.



Результаты проведенного исследования внедрены в работу Медицинского научно-образовательного центра ФГБОУ ВО МГУ имени М.В. Ломоносова, ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, определены перспективы их дальнейшего использования в клинической практике. Основные положения диссертации используются в учебном процессе кафедры биохимии и молекулярной медицины факультета фундаментальной медицины ФГБОУ ВО МГУ имени М.В. Ломоносова.

Оценка достоверности результатов исследования выявила, что:

теория основана на проверяемых данных и фактах, согласуется с опубликованными результатами экспериментальных и клинических исследований по теме диссертации и смежным отраслям;

идея базируется на анализе практики, обобщении передового отечественного и зарубежного опыта; использованы сравнения авторских данных и результатов, полученных ранее по рассматриваемой тематике; результаты исследования О.С. Плехановой не противоречат результатам, представленным в независимых источниках по данной и близким тематикам;

объем исследования достаточен для получения детальной и объективной информации необходимой для обоснования выводов и практических рекомендаций; использованы современные методики исследования и обработки данных.

Личный вклад автора определяется его участием в выполнении всех разделов работы: планировании и разработке дизайна исследования, подборе и анализе литературы, наборе материала, личном проведении основных экспериментальных работ, анализе и статистической обработке результатов, подготовке публикаций и докладов по материалам исследования.

Диссертация охватывает основные направления исследуемой проблемы и реализована в соответствии с поставленными задачами. Работа характеризуется логичной структурой и внутренним единством в соответствии с использованной методологией комплексных исследований. Выводы диссертации соответствуют цели и задачам исследования и объективно отражают полученные результаты.

Диссертационным советом сделан вывод о том, что диссертация Плехановой Ольги Сергеевны «Роль урокиназного активатора плазминогена в ремоделировании кровеносных сосудов» представляет собой законченную научно-квалификационную

работу, которая вносит крупный вклад в медицинскую науку и предлагает новый подход к решению актуальной проблемы констриктивного ремоделирования кровеносных сосудов с использованием протеолитической активности урокиназы в качестве терапевтической мишени. Определение уровня урокиназы крови как предиктора возобновления стенокардии у пациентов после баллонной ангиопластики способствует развитию дифференцированного подхода к лечению и лучшей оценке риска эндоваскулярных процедур у больных со стенозирующим атеросклерозом сосудов. Данное исследование имеет большое медико-социальное значение и вносит существенный вклад в развитие биохимии и кардиологии.

Диссертация соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 (в редакции Постановления Правительства РФ от 21.04.2016 г. № 335), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук. В диссертации и автореферате отсутствуют недостоверные сведения об опубликованных соискателем ученой степени работах, в которых изложены основные научные результаты диссертации.

На заседании 01 ноября 2017 года диссертационный совет принял решение присудить Плехановой Ольге Сергеевне ученую степень доктора медицинских наук по специальности 03.01.04 – Биохимия (медицинские науки).

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 15 человек, из них 7 докторов наук по специальности 03.01.04 – Биохимия (медицинские науки) защищаемой диссертации, участвовавших в заседании, из 19 человек, входящих в состав совета, дополнительно введенных членов совета нет, проголосовали: за присуждение ученой степени – 15, против – нет, недействительных бюллетеней – нет.

Председатель  
диссертационного совета,  
д.м.н., профессор

Ученый секретарь  
диссертационного совета,  
к.м.н., доцент  
03.11.2017



Лалкин Михаил Михайлович

Фомина Мария Алексеевна