

УТВЕРЖДАЮ

Директор

Федерального государственного  
бюджетного научного учреждения  
«Научно-исследовательский институт  
Комплексных проблем  
сердечно-сосудистых заболеваний»

академик РАН, д.м.н., профессор

Барбараш Ольга Леонидовна

«12» февраля 2024 г.



## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

**Федерального государственного бюджетного научного учреждения  
«Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-  
сосудистых заболеваний»**

Диссертация «Модель персонифицированного клеточнозаселенного протеза сосуда малого диаметра: разработка и тестирование in vitro» выполнена в лаборатории клеточных технологий отдела экспериментальной медицины Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний».

В период подготовки диссертации соискатель Ханова Марьям Юрисовна работала в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научно-исследовательский институт комплексных проблем

сердечно-сосудистых заболеваний» в должности младшего научного сотрудника лаборатории клеточных технологий отдела экспериментальной медицины.

В 2014 году окончила биологический факультет Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Кемеровский государственный университет» по специальности «Биология».

Справка о сдаче кандидатских экзаменов № 461 выдана 21.04.2023 года в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель: Антонова Лариса Валерьевна, доктор медицинских наук, заведующая лабораторией клеточных технологий отдела экспериментально медицины Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний».

Диссертационная работа выполнялась в рамках фундаментальной темы Научно-исследовательского института комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний № 0419-2022-0001 «Молекулярные, клеточные и биомеханические механизмы патогенеза сердечно-сосудистых заболеваний в разработке новых методов лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы на основе персонифицированной фармакотерапии, внедрения малоинвазивных медицинских изделий, биоматериалов и тканеинженерных имплантатов» (научный руководитель – доктор биологических наук, заведующая отделом экспериментальной медицины Юлия Александровна Кудрявцева). № госрегистрации 122011900095-2 от 19.01.2022. Утверждена решением Ученого совета Научно-исследовательского института комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний № 15 от 24.12.2021.

По итогам обсуждения диссертационного исследования «Модель персонифицированного клеточнозаселенного протеза сосуда малого диаметра: разработка и тестирование *in vitro*», представленного на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 3.1.14 – Трансплантология и искусственные органы, принято следующее заключение:

#### **Оценка выполненной соискателем работы**

Диссертационное исследование Хановой Марьям Юрисовны является самостоятельной завершенной научно-квалификационной работой, в результате которой была решена актуальная научная задача – разработана экспериментальная модель персонифицированного клеточнозаселенного сосудистого протеза малого диаметра на основе полигидроксibuтирата/валерата и поликапролактона с фибриновым покрытием, с воссозданным монослоем из аутологичных колониеформирующих эндотелиальных клеток в условиях прекондиционирования напряжением сдвига.

#### **Личное участие соискателя**

Автором лично получены результаты, изложенные в диссертации, а именно состоит в разработке экспериментальной модели персонифицированного клеточнозаселенного сосудистого протеза на основе полигидроксibuтирата/валерата и поликапролактона с применением фибрина в качестве фидерного слоя и аутологичных эндотелиальных клеток с применением физиологически обусловленной технологии прекондиционирования напряжением сдвига, а также проведены исследования по оценке тромборезистентных свойств полученных сосудистых протезов. В ходе диссертационной работы проведены исследования по оценке эффективности заселения в условиях пульсирующего потока различными культурами эндотелиальных клеток, работы по определению оптимального режима для прекондиционирования, и последующая оценка клеточного ответа на механическую нагрузку, и влияние потока на формирование эндотелиальной выстилки. Личное участие автора в большинстве этапов диссертационного



исследования подтверждено Актом проверки первичной документации от 18.05.2023 г.

### **Степень достоверности результатов проведенных исследований**

Достоверность и обоснованность полученных результатов обеспечена достаточным объемом экспериментальных исследований (3 линии клеток, идентификация фенотипа клеточных культур комплексом методов с использованием комбинации различных маркеров, сравнительная оценка эффективности 2 типов белков). Применен комплекс современных лабораторных и инструментальных методов исследования и анализа (метод электроспиннинга, сканирующая электронная, световая, флуоресцентная, лазерная сканирующая конфокальная микроскопия, культуральные методы, проточная цитометрия, метод оценки тромборезистентности поверхности полученных сосудистых протезов, метод иммуноблоттинга и дот-блоттинга, полнотранскриптомное секвенирование). Полученные данные обработаны соответствующими методами статистического анализа. Выводы, представленные в настоящей работе, не получили критических замечаний и были опубликованы в рецензируемых изданиях.

### **Научная новизна результатов проведенных исследований**

Диссертационная работа Хановой Марьям Юрисовны является первым отечественным научным исследованием, посвященным разработке экспериментальной модели персонифицированного клеточнозаселенного биodeградируемого сосудистого протеза малого диаметра, с использованием аутологичной биологической составляющей, фибрина и культуры колониеформирующих эндотелиальных клеток, полученных из крови пациента с ишемической болезнью сердца. Впервые Хановой Марьям Юрисовной изучена возможность получения культуры колониеформирующих эндотелиальных клеток от пациентов с ишемической болезнью сердца и в сравнительном аспекте исследована в качестве биологической составляющей для создания персонифицированного клеточнозаселенного сосудистого протеза с фибриновым покрытием в условиях пульсирующего потока. Впервые в

сравнительном аспекте исследована возможность использования фибрина, полученного из крови пациентов с ишемической болезнью сердца, в качестве фидерного слоя для создания сосудистого протеза, его способность обеспечивать адгезию, поддерживать целостность эндотелиальной выстилки при культивировании в условиях пульсирующего потока, а также тромборезистентные свойства исследуемого сосудистого протеза.

### **Практическая значимость проведенных исследований**

Создание модели персонифицированного клеточнозаселенного протеза сосуда малого диаметра из полигидроксибутирата/валерата и поликапролактона и определение оптимальных условий заселения аутологичными эндотелиальными клетками в условиях пульсирующего потока станет основой для разработки эффективных персонифицированных сосудистых протезов, готовых к имплантации в кровеносное русло.

### **Ценность научных работ соискателя ученой степени**

В научных работах автором представлен обзор литературы с представлением современных подходов и методов создания персонифицированных клеточнозаселенных сосудистых протезов малого диаметра, клеточных культур и различных материалов. В публикациях представлены результаты оценки возможности получения культуры колониеформирующих эндотелиальных клеток, характеризующейся полноценной функциональной активностью и высоким пролиферативным потенциалом от пациентов с ишемической болезнью сердца. Ценность данной работы заключается в том, что впервые разработана экспериментальная модель персонифицированного клеточнозаселенного сосудистого протеза малого диаметра с применением аутологичной биологической составляющей от пациентов с предположительной эндотелиальной дисфункцией. Экспериментально подтверждена функциональность колониеформирующих эндотелиальных клеток, полученных из крови пациентов с ишемической болезнью сердца, для создания клеточно-инженерных сосудистых протезов.



Содержание диссертации полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 № 842 (в редакции Постановления Правительства РФ от 21.04.2016 года № 335); п. 17 «Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова министерства здравоохранения Российской Федерации», утвержденным Приказом директора от 12.02.2021 г. № 70/8, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук.

Работа полностью соответствует требованиям, установленным п. 14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 № 842 (в редакции Постановления Правительства РФ от 21.04.2016 года № 335); п. 20 «Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова министерства здравоохранения Российской Федерации», утвержденным Приказом директора от 12.02.2021 года № 70/8, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук и не содержит заимствованного материала без ссылки на авторов.

#### **Научная специальность, которой соответствует диссертация**

Все цели диссертационного исследования «Модель персонифицированного клеточнозаселенного протеза сосуда малого диаметра: разработка и тестирование *in vitro*» Хановой Марьям Юрисовны соответствуют 5 пункту паспорта специальности 3.1.14 – Трансплантология и искусственные органы.

#### **Внедрение результатов диссертационного исследования в практику**

Полученные данные внедрены в исследовательскую деятельность отдела экспериментальной медицины Федерального государственного бюджетного

научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» в качестве протоколов.

**Полнота изложения материалов диссертации в работах, опубликованных соискателем**

Основные положения диссертации были доложены и обсуждены на научных конференциях:

1) Всероссийский научно-образовательный форум с международным участием «Кардиология XXI века: альянсы и потенциал» (Томск, 2018);

2) IX Всероссийский съезд трансплантологов (Москва, 2018);

3) Инновационный конвент «Кузбасс: образование, наука, инновации – 2018» (Кемерово, 2018);

4) IX научно-практическая сессия молодых ученых «Наука-практике» (Кемерово, 2019);

5) X межрегиональная научно-практическая сессия молодых ученых «Наука-практике» (Кемерово, 2020);

6) Международная научно-техническая конференция «Перспективные материалы конструкционного и функционального назначения» (Томск, 2020);

7) Международная научно-практическая конференция молодых ученых и студентов «Проблемы фундаментальной медицины и биологии» (Кемерово, 2020);

8) XXVII ежегодная научно-практическая конференция «Актуальные вопросы кардиологии» (Тюмень, 2021);

9) Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний» (Кемерово, 2021);

10) Всероссийская конференция молодых ученых OpenBio (Новосибирск, 2021);

11) Российский национальный конгресс кардиологов (Санкт-Петербург, 2021);

12) X инновационный конвент «Кузбасс: образование, наука, инновации» (Кемерово, 2022);

13) V Национальный конгресс по регенеративной медицине (Москва, 2022).

По теме диссертации опубликовано 23 печатные работы, которые представлены 11 статьями, из них 7 статей в журналах, входящих в перечень рецензируемых научных изданий Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, в которых должны быть опубликованы основные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук (из них 2 статьи опубликованы в журналах, индексируемых в Scopus, 5 – в Scopus и Web of Science); 12 работ являются материалами конференций. Получено 2 патента РФ на изобретение.

Публикации в журналах, входящих в перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные результаты исследований в рамках диссертаций, представляемых к защите в диссертационном совете при Федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации:

1) Возможность получения и характеристика колониеформирующих эндотелиальных клеток из периферической крови пациентов с ишемической болезнью сердца / В. Г. Матвеева, М. Ю. Ханова, Е. А. Великанова, Л. В. Антонова, Е. С. Сардин, С. С. Крутицкий, О. Л. Барбараш // Цитология. – 2018. – Т. 60, № 8. – С. 598–608.

2) Эффективность использования эндотелиальных колониеформирующих клеток для создания тканеинженерного сосудистого протеза в условиях *in vitro* /



Е. А. Великанова, В. Г. Матвеева, Е. О. Кривкина, В. В. Севостьянова, М. Ю. Ханова, Ю. А. Кудрявцева, Л. В. Антонова // Современные технологии в медицине. – 2019. – Т. 11, № 4. – С. 44–51.

3) Фибрин – перспективный материал для тканевой сосудистой инженерии / В. Г. Матвеева, М. Ю. Ханова, Л. В. Антонова, Л. С. Барбараш // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2020. – Т. XXII, № 1. – С. 196–208.

4) Создание персонафицированного клеточнозаселенного сосудистого протеза *in vitro* / Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний / М. Ю. Ханова, Е. А. Великанова, Т. В. Глушкова, В. Г. Матвеева // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2021. – Т. 10, №2S. – С. 89–93.

5) Оценка возможности использования колониеформирующих эндотелиальных клеток для разработки тканеинженерных сосудистых графтов на основании анализа профиля генной экспрессии / Е. А. Великанова, М. Ю. Синицкий, А. В. Синицкая, В. Г. Матвеева, М. Ю. Ханова, Л. В. Антонова // Современные технологии в медицине. – 2022. – Т. 14, № 3. – С. 15–19.

6) Формирование монослоя эндотелиальных клеток на поверхности сосудистого протеза малого диаметра в условиях потока / М. Ю. Ханова, Е. А. Великанова, В. Г. Матвеева, Е. О. Кривкина, Т. В. Глушкова, В. В. Севостьянова, А. Г. Кутихин, Л. В. Антонова // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2021. – Том XXIII, № 3. – С. 101–114.

7) Влияние напряжения сдвига на свойства колониеформирующих эндотелиальных клеток в сравнении с эндотелиальными клетками коронарных артерий / Е. А. Великанова, В. Г. Матвеева, М. Ю. Ханова, Л. В. Антонова // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2022. – Т. 11, № 4. – С. 90–97.

Публикации в изданиях, индексируемых в международных наукометрических базах данных (Web of Science, Scopus, PubMed, MathSciNet, zbMATH, Chemical Abstract, Springer):

1) Endovascular Interventions Permit Isolation of Endothelial Colony-Forming Cells from Peripheral Blood / V. Matveeva, M. Khanova, E. Sardin, L. Antonova, O.

Barbarash // International Journal of molecular sciences. – 2018. – Vol. 19, № 11. – P. 3453.

2) Development of a polymeric scaffold for vascular tissue engineering / E. A. Velikanova, V. G. Matveeva, E. O. Krivkina, V. V. Sevostianova, M. Yu. Khanova, T. V. Glushkova, Yu. A. Kudryavtseva, L. V. Antonova // AIP Conference Proceedings. – 2019. – Vol. 2167, № 1. – P. 020381.

В иных изданиях:

1) Модификация поверхности полимерных сосудистых графтов фибрином не уменьшает их тромборезистентность Т. В. Глушкова, Т. Н. Акентьева, В. Г. Матвеева, М. Ю. Ханова, Е. О. Кривкина, Ю. А. Кудрявцева, Л. В. Антонова // Фундаментальная и клиническая медицина. – 2020. – Т. 5, № 2. – С. 22–29.

2) Основные аспекты создания *in vitro* клеточнозаселенных сосудистых протезов / М. Ю. Ханова, Л. В. Антонова // Фундаментальная и клиническая медицина. – 2022. – Т. 7, № 4. – С. 100-109.

Патенты:

1) Пат. RU № 2758260 Способ изготовления аутологичного фибрина с регулируемым содержанием фибриногена без использования экзогенного тромбина / Антонова Л. В., Глушкова Т. В., Матвеева В. Г., Ханова М. Ю., Барбараш О. Л., Барбараш Л. С.; заявитель и патентообладатель: Федеральное государственное бюджетное научное учреждение "Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний" (НИИ КПССЗ) (RU). – № 2020143003, дата регистрации: 27.10.21; опубл. 24.12.2020.

2) Пат. RU 2764051 Способ изготовления *in vitro* персонифицированного клеточнозаселенного сосудистого протеза / Антонова Л. В., Матвеева В.Г., Ханова М. Ю., Барбараш О. Л., Барбараш Л. С., Севостьянова В. В., Великанова Е. А.; заявитель и патентообладатель: Федеральное государственное бюджетное научное учреждение "Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых

заболеваний" (НИИ КПССЗ) (RU). – № 2021112402, дата регистрации: 13.01.2022; опублик. 28.04.2021.

Диссертационная работа «Модель персонифицированного клеточнозаселенного протеза сосуда малого диаметра: разработка и тестирование in vitro» Хановой Марьям Юрисовны рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 3.1.14 – Трансплантология и искусственные органы.

Заключение принято на заседании Проблемной комиссии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний».

Присутствовало на заседании 20 человек, в том числе с правом решающего голоса 20 человек.

Результаты голосования: «за» – 20 чел., «против» – 0 чел., «воздержалось» – 0 чел., протокол № 13 от 21.06.2023 г.

**Председатель проблемной комиссии**  
заместитель директора по научной работе  
Федерального государственного  
бюджетного научного учреждения  
«Научно-исследовательский институт  
комплексных проблем  
сердечно-сосудистых заболеваний»

д.м.н., профессор



Артамонова Галина Владимировна

Подпись Артамоновой Г. В. заверяю  
начальник отдела кадров



Терехова Ольга Анатольевна