

УТВЕРЖДАЮ

И.о. директора федерального
государственного бюджетного учреждения
«Санкт-Петербургский научно-
исследовательский институт
фтизиопульмонологии» Министерства
здравоохранения Российской Федерации
Надежда Викторовна Кечаева



«02» 10 2020 г.

федерального государственного бюджетного учреждения «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Диссертация «Заместительная уретропластика тканеинженерными конструкциями (экспериментальное исследование)» выполнена в лаборатории экспериментального туберкулеза и новых медицинских технологий федерального государственного бюджетного учреждения «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

В период подготовки диссертации Горелова Анна Андреевна являлась аспирантом очной формы обучения по направлению клиническая медицина федерального государственного бюджетного учреждения «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

В 2014 году Горелова Анна Андреевна окончила федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский Государственный Университет», медицинский факультет по специальности «лечебное дело». С 2014 по 2015 гг. проходила обучение в интернатуре по специальности «акушерство и гинекология» на кафедре акушерства и гинекологии Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова», с 2015 по 2017 гг. – в ординатуре по специальности «урология» на кафедре госпитальной

хирургии медицинский факультета федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет». С 2017 г. по август 2020 г. обучалась в очной аспирантуре федерального государственного бюджетного учреждения «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Справка о сдаче кандидатских экзаменов № 24/20 выдана ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России 28 сентября 2020 года.

Научные руководители:

Яблонский Петр Казимирович, доктор медицинских наук, профессор, заслуженный врач Российской Федерации, Директор федерального государственного бюджетного учреждения «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации;

Муравьев Александр Николаевич, кандидат медицинских наук, ученый секретарь, руководитель направления «Урология, гинекология и абдоминальная хирургия» федерального государственного бюджетного учреждения «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

По итогам обсуждения принято следующее заключение:

Оценка выполненной соискателем работы

Диссертация Гореловой Анны Андреевны. является научно-квалификационной работой, в которой достигнута цель исследования по обоснованию возможности применения тканеинженерных конструкций для замещения дефектов уретры на основе: поли-L-лактид-капролактона (70/30) и поли-L-лактид-гликолида (85/15), содержащих клетки буккального эпителия, поли- (D, L)-лактида (ПЛ) и поликапролактона (ПК), содержащих мезенхимальные стволовые клетки. Доказано, что разработанная тканеинженерная конструкция сохраняет жизнеспособность *in situ* через 3 месяца после его имплантации в дефект уретры. Полученные результаты имеют существенное значение в развитии хирургии и урологии.

Личное участие соискателя в получении результатов, изложенных в диссертации

Тема и план диссертации утверждены на заседании Ученого совета федерального государственного бюджетного учреждения «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол № 5 от 26 сентября 2017 года). Исследование одобрено независимым локальным этическим комитетом при ФГБУ «СПб НИИФ» Минздрава России (протокол № 48 от 28.06.2018 г., выписка № 48.2).

Гореловой А.А. самостоятельно был проведен поиск и анализ литературы, определена цель, поставлены задачи работы, сформулирован дизайн исследования. Автор участвовала во всех этапах выполнения диссертационной работы, осуществляла обследование, оперативные вмешательства, ведение лабораторных животных, включенных в исследование согласно критериям включения. Горелова А.А. выполнила набор материала, разработала протокол оперативного вмешательства. Лично автором были проведены статистическая обработка, анализ и интерпретация материала, представленного в диссертации. При непосредственном участии автора подготовлены основные публикации и сделаны доклады на научно-практических мероприятиях.

Разработанные автором положения, сформулированные в результате выполненного исследования, вносят существенный вклад в развитие методов регенеративной медицины и тканевой инженерии в хирургии и урологии и могут способствовать не только улучшению результатов лечения многих патологических состояний, но и продвижению отечественной науки в мировом научном сообществе.

Степень достоверности результатов проведенных исследований

Методологической основой диссертационной работы явилось последовательное применение методов научного познания. Анализ научной литературы был проведен на основе формально-логических методов исследования с учетом доказательности имеющихся публикаций.

Для решения задач исследования использован комплекс аналитических методов: аналитический, математико-статистический, графико-аналитический, контент-анализ, последовательно используемых в соответствии с решаемыми задачами. Все результаты исследования получены с использованием сертифицированного оборудования.

Исследование проведено на репрезентативной выборке с использованием проспективного сравнительного исследования групп лабораторных животных. Общая выборка, включающая 31 взрослых половозрелых кроликов-самцов породы «шиншилла»

и 10 половозрелых нелинейных белых крыс-самцов, которые были обследованы и наблюдались в условиях вивария ФГБУ «СПб НИИФ» Минздрава России, сформирована путем сплошного набора материала на основании критериев включения в период с 2017 по 2020 гг.

Математическую обработку полученных клинико-морфологических данных проводили методами вариационной статистики при помощи программ Microsoft Excel и SPSS Statistics Version 22 с определением показателей среднего значения (M), ошибки среднего (m), достоверности различий между группами сравнения с вычислением критерия Стьюдента (t) и уровня значимости (α), доверительного интервала (p), различия считали достоверными при $p < 0,05$. Для оценки характера распределения количественных данных был применен критерий Колмогорова-Смирнова, при этом распределение данных рассматривалось как нормальное при уровне двусторонней значимости $p > 0,05$. Критерий Краскела-Уоллеса использовали при межгрупповом сравнении непараметрических данных с ненормальным распределением.

Методы оценки эффективности включали в себя, помимо обязательных общеклинических исследований, методы, уретрографии и гистологическое исследование, включающее конфокальную микроскопию криосрезов уретры.

Научная новизна

Впервые изучены механические свойства и биодegradация скаффолда на основе поли-L-лактид-капролактона (ПЛК) (70/30) и поли-L-лактид-гликолида (ПЛГ) (85/15), поли-(D, L)-лактида (ПЛ) и поликапролактона (ПК).

Созданы тканеинженерные конструкции на основе: поли-L-лактид-капролактона (70/30) и поли-L-лактид-гликолида (85/15), содержащие клетки буккального эпителия, поли-(D, L)-лактида (ПЛ) и поликапролактона (ПК), содержащие мезенхимальные стволовые клетки.

На экспериментальной модели острой травмы уретры обоснована возможность применения данных тканеинженерных конструкций для замещения дефектов уретры.

Доказана возможность применения изученных тканеинженерных конструкций в качестве альтернативы буккальному графту при уретропластике.

Теоретическая и практическая значимость результатов диссертационного исследования

В результате проведенного А.А. Гореловой экспериментального исследования разработаны тканеинженерные конструкции, содержащие мезенхимальные стволовые или

буккальные клетки, которые можно применять в качестве материала для реконструктивно-восстановительных операций на мочеиспускательном канале. Данный клеточный продукт является стерильным, биосовместимым и биodeградируемым, а также обладает рядом преимуществ по сравнению с буккальным графтом, наиболее широко применяемом на сегодняшний день в реконструктивной хирургии уретры. К преимуществам разработанного продукта относятся меньшее фиброзирование окружающей ткани, а также уменьшение объема и травматичности хирургического вмешательства.

Результаты исследования внедрены в учебную деятельность ФГБУ «СПб НИИФ» Минздрава России: основные положения диссертационной работы используются в образовательных программах высшего профессионального образования – программах подготовки научно-педагогических кадров в аспирантуре по дисциплине 14.01.17 «Хирургия» и ординатуре по специальности 31.08.67 «Хирургия»; в дополнительных образовательных программах – повышения квалификации и профессиональной переподготовки врачей-урологов, что позволяет повысить компетенции слушателей и сформировать самые современные знания о разработанных тканеинженерных конструкциях и возможностях их применения в качестве имплантируемого материала для заместительной уретропластики в эксперименте.

Основные положения диссертационного исследования используются в лекционных курсах для аспирантов федерального государственного бюджетного учреждения науки Института цитологии Российской академии наук (ИНЦ РАН) по направлению подготовки 06.06.01 «Биологические науки» и программам дисциплин «Введение в биологию стволовых клеток» и «Клеточная биология, цитология, гистология».

Результаты исследования внедрены в учебную деятельность кафедры хирургических болезней Частного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский медико-социальный институт» по учебной дисциплине «Урология» направления подготовки 31.05.01 – «Лечебное дело», квалификация «врач-лечебник».

Ценность научных работ соискателя, полнота изложения материалов диссертации в работах, опубликованных соискателем

По теме диссертации Гореловой А.А. опубликовано 14 научных работ, из них 2 статьи в журналах, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки Российской Федерации для публикации результатов диссертационных исследований по специальностям 14.01.17 – «Хирургия» (медицинские науки) и 14.01.23 – «Урология»

(медицинские науки) и 1 – в зарубежном журнале, индексируемом в международных системах WoS и Scopus. Авторский вклад – 15 страниц.

Наиболее значимые работы по теме диссертации:

1. Горелова А.А., Муравьев А.Н., Виноградова Т.И., Горелов А.И., Юдинцева Н.М., Орлова Н.В., Нащкина Ю.А., Хотин М.Г., Лебедев А.А., Пешков Н.О., Яблонский П.К. Тканеинженерные технологии в реконструкции уретры // Медицинский Альянс. – 2018. – № 3. – С. 75-82.

2. Горелова А.А., Муравьев А.Н., Виноградова Т.И., Горелов А.И., Юдинцева Н.М., Нащкина Ю.А., Хотин М.Г., Орлова Н.В., Лебедев А.А., Соколов Е.Г., Яблонский П.К. Современные подходы к диагностике и лечению стриктур уретры: обзор литературы и собственный опыт // Инновационная медицина Кубани. – 2020. – Т. 17, № 1. – С. 71-77. DOI: 10.35401/2500-0268-2020-17-1-71-77

3. Горелова А.А., Муравьев А.Н., Виноградова Т.И., Горелов А.И., Юдинцева Н.М., Нащкина Ю.А., Самусенко И.А., Яблонский П.К. Заместительная уретропластика тканеинженерными конструкциями в эксперименте // Урологические ведомости. – 2020. – Т. 10, № 3 – С. 200-208. doi: 10.17816/uroved46031

4. Yudincheva N.M., Nashchekina Y.A., Mikhailova N.A., Vinogradova T.I., Yablonsky P.K. Gorelova A.A., Muraviov A.N., Gorelov A.I., Samusenko I.A., Nikolaev B.P., Yakovleva L.Y., Shevtsov M.A. Urethroplasty with a bilayered poly-D, L-lactide-co-ε-caprolactone scaffold seeded with allogenic mesenchymal stem cells // J Biomed Mater Res. – 2020. – Vol. 108, Issue 3. – P. 1010-1021. <https://doi.org/10.1002/jbm.b.34453>

5. Юдинцева Н.А., Нащкина Ю.А., Шевцов М.А., Михайлова Н.А., Виноградова Т.И., Горелова А.А., Самусенко И.А., Муравьев А.Н. Использование тканеинженерной конструкции, заселенной клетками букального эпителия, для заместительной уретропластики // Цитология. – 2020. – Т. 62, № 4. – С. 266-277. DOI: 10.31857/S0041377120040082

В опубликованных Гореловой А.А. работах в полной мере освещены все поставленные задачи. Результаты собственных исследований подробно изложены в статьях «Urethroplasty with a bilayered poly-D, L-lactide-co-ε-caprolactone scaffold seeded with allogenic mesenchymal stem cells», «Современные подходы к диагностике и лечению стриктур уретры: обзор литературы и собственный опыт», «Использование тканеинженерной конструкции, заселенной клетками букального эпителия, для заместительной уретропластики», «Заместительная уретропластика тканеинженерными конструкциями в эксперименте». Анализ существующей литературы приведен в статье «Тканеинженерные технологии в реконструкции уретры».

Личный вклад соискателя в опубликованных в соавторстве работах состоит в постановке задач и в проведении исследований, расчетов, а также в обобщении полученных результатов и переводе на иностранный язык.

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на II Российско-китайской урологической конференции (30 марта – 1 апреля 2018 года, Харбин, КНР), VI Российском конгрессе по эндоурологии и новым технологиям (27-29 сентября 2018 года, Санкт-Петербург), 11th International Conference on Tissue Engineering & Regenerative Medicine (16-21 октября 2018 года, Рим, Италия), XVIII Конгрессе Российского Общества Урологов (8-10 ноября 2018 года, Екатеринбург), VII Конгрессе Национальной ассоциации фтизиатров (15-17 ноября 2018, Санкт-Петербург), международном Евразийском конгрессе урологов (24-25 мая 2019 года, Уфа), VII всероссийской конференции с международным участием (10-11 июня 2019 года, Санкт-Петербург), XIII и XIV междисциплинарной научно-практической конференции «Актуальные вопросы урологии и гинекологии» (3 декабря 2018 года и 4 декабря 2019 года, Санкт-Петербург).

Научная специальность, которой соответствует диссертация

Диссертационная работа Гореловой Анны Андреевны выполнена в соответствии с паспортами научных специальностей:

14.01.17 – «хирургия» (медицинские науки) в области исследований по пункту 4 – экспериментальная и клиническая разработка методов лечения хирургических болезней и их внедрение в клиническую практику.

14.01.23 – «урология» (медицинские науки) в области исследований по пункту 3 – экспериментальная и клиническая разработка методов лечения урологических заболеваний и внедрение их в клиническую практику.

Заключение

Диссертация «Заместительная уретропластика тканеинженерными конструкциями (экспериментальное исследование)» Гореловой Анны Андреевны оформлена в соответствии с ГОСТом Р 7.0-2011 и отвечает критериям, изложенным в пункте 9 и 10 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. №842 (в редакции Постановления Правительства РФ от 21.04.2016г. № 335). Текст диссертации был проверен в системе «Антиплагиат». Итоговая доля заимствований в тексте диссертации составила 7,09%, оригинальность текста – 92,91%.

Диссертация А.А. Гореловой является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение задачи, направленной на обоснование возможности применения тканеинженерных конструкций на основе ПЛ+ПК/ ПЛК+ПЛГ с аутологичными МСК/КБЭ кролика для замещения дефекта уретры, что имеет существенное значение для развития хирургии и урологии.

Диссертация «Заместительная уретропластика тканеинженерными конструкциями (экспериментальное исследование)» Гореловой Анны Андреевны рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.17 – «Хирургия», 14.01.23 – «Урология». Заключение принято на заседании Ученого совета федерального государственного бюджетного учреждения «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Присутствовало на заседании 22 члена Ученого совета из 30 по списочному составу, включая 11 докторов медицинских наук и 11 кандидатов медицинских наук. Результаты голосования: «за» – 22 человека, «против» – 0 человек, «воздержалось» – 0 человек. (Протокол № 4 от 29 сентября 2020 года).

Заместитель Директора по научной работе
ФГБУ «СПб НИИФ» Минздрава России
д.м.н., профессор

Е. Г. Соколович

Подпись Соколовича Евгения Георгиевича заверяю,
начальник отдела кадров

ФГБУ «СПб НИИФ» Минздрава России

02.10.2020

Л.С. Непряхова



федеральное государственное бюджетное учреждение «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

191036, Российская Федерация, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д.2-4

телефон: +7 (812) 5792554

e-mail: spbniif_all@mail.ru