

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА Д 208.092.01,
СОЗДАННОГО НА БАЗЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО
БЮДЖЕТНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ «САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ НАУЧНО-
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ ФТИЗИОПУЛЬМОЛОГИИ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ПО ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ
КАНДИДАТА НАУК**

аттестационное дело № _____

решение диссертационного совета от 25.12.2020 г. №7

О присуждении Гореловой Анне Андреевне, гражданину Российской Федерации, ученой степени кандидата медицинских наук.

Диссертация «Заместительная уретропластика тканеинженерными конструкциями (экспериментальное исследование)», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.17 хирургия, 14.01.23 – урология (медицинские науки), принята к защите 20.10.2020 года, протокол №4 диссертационным советом Д 208.092.01 на базе федерального государственного бюджетного учреждения «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (191036, г. Санкт-Петербург, Лиговский проспект, д. 2-4), созданного приказом Министерства образования и науки Российской Федерации №105/нк от 11.04.2012 г., с внесением изменений в состав приказами № 574н/к от 15.10.2014 г. и № 1192/нк от 06.12.2017 г. и № 523 н/к от 21.06.2019 г.

Соискатель Горелова Анна Андреевна, 1990 года рождения.

В 2014 году соискатель с отличием окончила Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет» по специальности «лечебное дело». С сентября 2017 года по август 2020 года обучалась в очной аспирантуре федерального государственного бюджетного учреждения «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии»

Министерства здравоохранения Российской Федерации по специальности 14.01.17 «хирургия». Работает в должности младшего научного сотрудника по направлению «Урология, гинекология и абдоминальная хирургия» в федеральном государственном бюджетном учреждении «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (с января 2020 года по настоящее время).

Диссертация выполнена на базе федерального государственного бюджетного учреждения «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научные руководители:

доктор медицинских наук, профессор **Яблонский Петр Казимирович**, федеральное государственное бюджетное учреждение «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, директор;

кандидат медицинских наук **Муравьев Александр Николаевич** федеральное государственное бюджетное учреждение «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ученый секретарь, руководитель направления «Урология, гинекология и абдоминальная хирургия».

Официальные оппоненты:

Зиновьев Евгений Владимирович – доктор медицинских наук, профессор, государственное бюджетное учреждение «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе» Комитета по здравоохранению Правительства Санкт-Петербурга, отдел термических поражений, руководитель;

Котов Сергей Владиславович – доктор медицинских наук, доцент, федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский

медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра урологии и андрологии лечебного факультета, заведующий кафедрой дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация – федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И.Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Санкт-Петербург) в своем положительном отзыве, подписанном Земляным Вячеславом Петровичем, доктором медицинских наук, профессором, заведующим кафедрой факультетской хирургии им. И.И. Грекова и Комяковым Борисом Кирилловичем, доктором медицинских наук, профессором, заведующим кафедрой урологии, указала, что диссертация Гореловой Анны Андреевны является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании проведенных автором исследований решена актуальная научная задача, имеющая существенное значение для хирургии и урологии – улучшение результатов уретропластики путем применения новых тканеинженерных конструкций. Предложенные рекомендации по использованию тканеинженерных конструкций могут быть применены в дальнейших экспериментальных исследованиях, моделирующих патологические процессы, требующих реконструктивных вмешательств на желчевыводящей системе и уретре. Разработанные тканеинженерные конструкции рекомендуются к дальнейшему экспериментальному исследованию в качестве имплантируемого материала для реконструкции других органов мочевыделительной системы, а также для реконструкции внепеченочных желчных протоков и главного панкреатического протока. Материалы диссертационного исследования Гореловой Анны Андреевны рекомендуются к использованию в учебном процессе при преподавании хирургии и урологии студентам, ординаторам и аспирантам. Результаты исследования внедрены в учебную деятельность ФГБУ «СПб НИИФ» Минздрава России, Института цитологии Российской академии

наук и ЧОУВО «Санкт-Петербургский медико-социальный институт». В отзыве отмечено, что по своей актуальности, объему выполненных исследований, глубине анализа полученных данных и их доказательности, научной и практической ценности выводов и практических рекомендаций, диссертация Гореловой Анны Андреевны полностью соответствует требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 (в ред. постановления Правительства РФ от 21.04.2016 № 335) с изменениями от 01.10.2018г. №1168, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а сам автор достоин присуждения искомой степени по специальностям: 14.01.17 – хирургия и 14.01.23 – урология. Отзыв обсужден на совместном заседании кафедры факультетской хирургии им. И.И. Грекова и кафедры урологии и утвержден единогласно «03» «декабря» 2020 года, протокол №11. Отзыв утвержден проректором по науке и инновационной деятельности федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктором медицинских наук, профессором Силиным Алексеем Викторовичем. Отзыв положительный, принципиальных замечаний по диссертационной работе нет, а имеющиеся немногочисленные стилистические неточности не влияют на общую положительную оценку работы. Вместе с тем, в отзыве на странице 5 имеются замечания непринципиального характера и три вопроса: 1) в научной литературе встречаются публикации, описывающие в ряде случаев спонтанную трансформацию мезенхимных стволовых клеток и проявление ими онкогенного потенциала. В связи с этим, вызывает неподдельный интерес поведение имплантированных тканеинженерных конструкций, содержащих данный тип клеток, на более поздних сроках; 2) планирует ли автор дальнейшее изучение разработанных тканеинженерных конструкций на более поздних сроках? 3)

каково участие автора в процессе приготовления тканеинженерных конструкций?

Члены диссертационного совета, вводимые на разовую защиту по специальности 14.01.23 – урология:

Все введенные на разовую защиту доктора наук являются членами диссертационного совета Д 215.002.14 по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук, созданного на базе федерального государственного бюджетного военного образовательного учреждения высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, по специальности 14.01.23 – урология:

Петров Сергей Борисович – доктор медицинских наук, профессор, руководитель научно-исследовательского центра урологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации;

Протошак Владимир Владимирович – доктор медицинских наук, профессор, начальник кафедры и клиники урологии федерального государственного бюджетного военного образовательного учреждения высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации;

Шпиленя Евгений Семенович – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры урологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Соискатель имеет 19 опубликованных работ, в том числе по теме диссертации опубликовано 14 работ, из них в рецензируемых научных изданиях опубликовано 4 работы (1 – в журнале «Инновационная медицина

Кубани» с соавторами, общий объем 7 страниц, авторский вклад – 5 страниц; 1 – в журнале «Урологические ведомости» с соавторами, общий объем 8 страниц, авторский вклад – 6 страниц; 1 – в журнале «Медицинский альянс», с соавторами, общий объем 8 страниц, авторский вклад – 5 страниц; 1 – в журнале «Цитология» с соавторами, общий объем 12 страниц, авторский вклад – 6 страниц), 1 работа опубликована в зарубежном журнале «Journal of Biomedical Materials Research», входящем в международные реферативные базы данных и системы цитирования WoS и Scopus (с соавторами, общий объем 12 страниц, авторский вклад – 5 страниц). Девять работ опубликованы в материалах всероссийских (8 работ) и международных (1 работа) конференций (общий объем 14 страниц, авторский вклад – 11 страниц). Опубликованные работы посвящены использованию тканеинженерных конструкций в качестве материала для уретропластики. В данных публикациях раскрыта суть выполненного исследования, демонстрируются результаты экспериментальной хирургической реконструкции уретры тканеинженерными конструкциями на основе поли- (D, L)-лактида и поликапролактона, содержащих мезенхимные стволовые клетки и поли-L-лактид-капролактона (70/30) и поли-L-лактид-гликолида (85/15), содержащих клетки буккального эпителия. Произведено сравнение результатов имплантации тканеинженерных конструкций с буккальной пластикой в эксперименте. Опубликованные работы отвечают тематике диссертационного исследования и в полной мере раскрывают ее содержание. Недостоверные сведения в работах, опубликованных соискателем, в диссертации отсутствуют.

Наиболее значимые работы по теме диссертации:

1. **Горелова, А.А.** Тканеинженерные технологии в реконструкции уретры / А.А. Горелова, А.Н. Муравьев, Т.И. Виноградова, А.И. Горелов, Н.М. Юдинцева, Н.В. Орлова, Ю.А. Нащекина, М.Г. Хотин, А.А. Лебедев, Н.О. Пешков, П.К. Яблонский // Медицинский Альянс. – 2018. – № 3. – С. 75-82.
2. **Горелова, А.А.** Современные подходы к диагностике и лечению стриктур уретры: обзор литературы и собственный опыт / А.А. Горелова, А.Н.

Муравьев, Т.И. Виноградова, А.И. Горелов, Н.М. Юдинцева, Ю.А. Нащекина, М.Г. Хотин, Н.В. Орлова, А.А. Лебедев, Е.Г. Соколович, П.К. Яблонский // Инновационная медицина Кубани. – 2020. – Т. 17, № 1. – С. 71-77. doi: 10.35401/2500-0268-2020-17-1-71-77

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

4. **Горелова, А.А.** Заместительная уретропластикатканеинженерными конструкциями в эксперименте / А.А. Горелова, А.Н. Муравьев, Т.И. Виноградова, А.И. Горелов, Н.М. Юдинцева, Ю.А. Нащекина, И.А. Самусенко, П.К. Яблонский // Урологические ведомости. – 2020. – Т. 10, № 3 – С. 201-208. doi: 10.17816/uroved46031

5. Yudintceva, N.M. Urethroplasty with a bilayered poly-D, L-lactide-co-ε-caprolactones caffoldseeded with allogenic mesenchymals tem cells / N.M. Yudintceva, Y.A. Nashchekina, N.A. Mikhailova, T.I. Vinogradova, P.K. Yablonsky, **A.A. Gorelova**, A.N. Muraviov, A.I. Gorelov, I.A. Samusenko, B.P. Nikolaev, L.Y. Yakovleva, M.A. Shevtsov // J Biomed MaterRes. – 2020. – Vol. 108, Issue 3. – P. 1010-1021. <https://doi.org/10.1002/jbm.b.34453>

На автореферат диссертации поступили отзывы от:

1. Зубаня Олега Николаевича – доктора медицинских наук, профессора, заместителя главного врача по медицинской части государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулёзом Департамента здравоохранения города Москвы»
2. Варзина Сергея Александровича – доктора медицинских наук, доцента, профессора кафедры факультетской хирургии медицинского факультета

федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет» Правительства Российской Федерации.

3. Дубермана Бориса Львовича – доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой хирургии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северный государственный медицинский университет (г. Архангельск)» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

В поступивших на автореферат отзывах указывается, что диссертационная работа Гореловой Анны Андреевны выполнена на высоком методическом уровне, свидетельствует о личном вкладе автора в науку и содержит решение одной из актуальных и сложных задач современной хирургии и урологии по разработке и доклиническому исследованию новых пластических материалов на основе тканевой инженерии. Все отзывы положительные, вопросов и критических замечаний не содержат.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается их широкой известностью и достижениями по рассматриваемой в диссертационном исследовании области уретральной хирургии, наличием большого количества публикаций, посвященных проблеме совершенствования реконструктивно-восстановительных хирургических вмешательств на мочеиспускательном канале, разработке и внедрению новых реконструкции уретры, а также полученных согласий на рецензирование и оппонирование данной диссертации.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

разработана новая научная концепция о возможности заместительной уретропластики с использованием тканеинженерных конструкций, содержащих клетки различного тканевого происхождения;

предложены наиболее благоприятные для замещения дефекта уретры тканеинженерные конструкции на основе поли-L-лактид-капролактона (70/30) и

поли-L-лактид-гликолида (85/15), содержащие клетки буккального эпителия, а также поли-(D, L)-лактида и поликапролактона, содержащие мезенхимные стволовые клетки;

доказана перспективность применения в составе тканеинженерной конструкции мезенхимных стволовых клеток и клеток буккального эпителия, введенных в область дефекта уретры, сохраняющих в течение 3 месяцев жизнеспособность.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

доказано, что замещение дефекта уретры возможно с помощью тканеинженерной конструкции, состоящей из разработанных скаффолдов и мезенхимных стволовых клеток или клеток буккального эпителия;

применительно к проблематике диссертации результативно использованы современные высокоспецифичные методы лабораторных и инструментальных исследований, а также статистическая обработка результатов, что позволило доказать безопасность и эффективность применения разработанных тканеинженерных конструкций для реконструкции уретры;

изложены аргументы и доказательства, обосновывающие эффективность применения тканеинженерных конструкций для хирургической коррекции дефектов уретры; факты, доказывающие их преимущества по сравнению с буккальным графтом, наиболее широко применяемом на сегодняшний день в реконструктивной хирургии уретры в виде меньшего фибрирования окружающей ткани и уменьшения объема и травматичности хирургического вмешательства;

раскрыта проблема иммуногистохимической идентификации имплантированных в составе тканеинженерных конструкций мезенхимных стволовых клеток и клеток буккального эпителия, решение которой даст полное понимание процессов клеточной миграции и дифференцировки в зоне имплантации;

изучены сроки биодegradации скаффолдов и тканеинженерных конструкций с позиции сопоставимости скорости degradation материала и восстановления поврежденной ткани.

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

разработаны и внедрены в учебную деятельность федерального государственного бюджетного учреждения «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации новые образовательные программы высшего профессионального образования – программы подготовки научно-педагогических кадров в аспирантуре по дисциплине 14.01.17 «Хирургия» и ординатуре по специальности 31.08.67 «Хирургия»; а также дополнительные образовательные программы – повышения квалификации врачей-урологов; разработаны и внедрены в учебную деятельность кафедры хирургических болезней Частного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский медико-социальный институт» рабочие программы по учебной дисциплине «Урология» направления подготовки 31.05.01 – «Лечебное дело», квалификация «врач-лечебник», в которых используются основные положения диссертационного исследования, а также новые лекционные курсы для аспирантов федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт цитологии Российской академии наук (ИИЦ РАН) по направлению подготовки 06.06.01 «Биологические науки» и программам дисциплин «Введение в биологию стволовых клеток» и «Клеточная биология, цитология, гистология», что подтверждено соответствующими актами внедрения;

определены перспективы применения разработанных тканеинженерных конструкций в качестве альтернативы буккальному графту при уретропластике; **создана** оригинальная методика хирургического вмешательства, позволяющая заместить дефект уретры в эксперименте, даже в условиях дефицита аутологичного пластического материала;

представлены предложения по применению разработанных тканеинженерных конструкций в экспериментах, моделирующих различные патологические процессы, требующих замещения пораженных тканей уретры, а также для создания экспериментальных тканеинженерных аналогов полых эпителиальных органов.

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

для экспериментальных работ – результаты получены в лицензированном федеральном государственном научно-исследовательском учреждении «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации в условиях сертифицированного вивария, а также на сертифицированном оборудовании с использованием комплекса валидизированных методов исследования, обеспечивающих воспроизводимость результатов исследования;

теория использования в качестве тканеинженерных конструкций скаффолдов на основе поли-L-лактид-капролактона (70/30) и поли-L-лактид-гликолида (85/15), содержащих клетки буккального эпителия, а также поли-(D, L)-лактида и поликапролактона, содержащих мезенхимные стволовые клетки, построена на известных, проверяемых данных и согласуется с опубликованной информацией по теме диссертации;

идея базируется на подробном анализе отечественного и зарубежного опыта выполнения уретропластики с использованием как собственных тканей организма, так и различных клеточных и тканеинженерных продуктов;

использованы сравнения собственных данных и результатов, ранее полученных отечественными и зарубежными специалистами по рассматриваемой проблематике диссертации;

установлено качественное совпадение авторских результатов с результатами, представленными в независимых источниках по данной тематике, при этом получены принципиально новые экспериментальные данные. Впервые изучены механические свойства и биодеградация 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 мезенхимные 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;

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 непосредственном участии на всех этапах исследования: самостоятельной разработке дизайна исследования, постановке задач исследования; автор самостоятельно осуществляла сбор материала для исследования, самостоятельно работала с лабораторными животными, выполняла хирургические вмешательства и осуществляла послеоперационное ведение, проводила систематизацию полученных данных, статистическую обработку, анализ и интерпретацию результатов, подготовку публикаций по выполненной работе.

Диссертационный совет пришел к выводу, что диссертация «Заместительная уретропластика тканеинженерными конструкциями (экспериментальное исследование)» на соискание ученой степени кандидата наук по специальностям 14.01.17 – хирургия и 14.01.23 – урология, выполненная Гореловой А.А., представляет собой научно-квалификационную работу, в которой содержится решение задачи – улучшение результатов уретропластики с применением новых тканеинженерных конструкций, что имеет существенное значение для развития науки в области хирургии и урологии, соответствует критериям пункта 9 и 10 «Положения о порядке

присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 года № 842, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук.

На заседании 25 декабря 2020 года диссертационный совет принял решение присудить Анне Андреевне Гореловой ученую степень кандидата медицинских наук.

При проведении открытого голосования диссертационный совет в количестве 22 человек (очно – 14 человек, дистанционно – 8 человек), из них 9 докторов наук по специальности 14.01.17 «хирургия» (очно – 7, дистанционно – 2) и 3 доктора наук по специальности 14.01.23 "урология" (очно – 2; дистанционно – 1), участвовавших в заседании, из 24 человек, входящих в состав совета (дополнительно введены на разовую защиту – 3 доктора наук по специальности 14.01.23 "урология"), проголосовали: за – 22, против – нет, воздержавшихся – нет.

Председатель диссертационного
совета Д 208.092.01, директор
ФГБУ "СПб НИИФ" Минздрава России,
доктор медицинских, наук, профессор



П.К. Яблонский

Ученый секретарь
диссертационного совета Д 208.092.01,
доктор медицинских наук, профессор

Т.И. Виноградова

25 декабря 2020 г.