

Заключение диссертационного совета ДСУ 208.001.07 при федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) по диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

аттестационное дело № 74.01- 24/153-2021

решение диссертационного совета от 16 декабря 2021 года № 50

О присуждении Свистушкину Михаилу Валерьевичу, гражданину РФ, ученой степени кандидата медицинских наук.

Диссертация «Экспериментальное обоснование применения мезенхимных стромальных клеток в лечении рубцовых повреждений голосового отдела гортани» в виде рукописи по специальности 14.01.03 – Болезни уха, горла и носа принята к защите 21 октября 2021 года, протокол № 42/3 диссертационным советом ДСУ 208.001.07 при федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, дом 8, строение 2 (Приказ ректора № 0455/Р от 28.05.2020г.).

Свистушкин Михаил Валерьевич 1993 года рождения, в 2016 году окончил ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России по специальности «Лечебное дело».

В 2021 году окончил очную аспирантуру на кафедре болезней уха, горла и носа Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Свистушкин Михаил Валерьевич работает в должности ассистента кафедры болезней уха, горла и носа Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), с 2019 года по настоящее время.

Диссертация на тему «Экспериментальное обоснование применения мезенхимных стромальных клеток в лечении рубцовых повреждений голосового отдела гортани» по специальности 14.01.03 – Болезни уха, горла и носа выполнена на кафедре болезней уха, горла и носа Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Научный руководитель:

– доктор медицинских наук, профессор Старостина Светлана Викторовна, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Институт клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, кафедра болезней уха, горла и носа, профессор кафедры.

Научный консультант:

– доктор химических наук, доцент Тимашев Пётр Сергеевич, ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), директор Научно-технологического парка биомедицины.

Официальные оппоненты:

Гаращенко Татьяна Ильинична – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр оториноларингологии Федерального медико-биологического агентства», учёный секретарь; Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации,

факультет дополнительного профессионального образования, кафедра оториноларингологии, профессор кафедры

Кирасирова Елена Анатольевна – доктор медицинских наук, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Научно-исследовательский клинический институт оториноларингологии имени Л.И. Свержевского» Департамента здравоохранения города Москвы, научно-исследовательский отдел реконструктивной хирургии полых органов шеи заведующий отделом – дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация: Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М. Ф. Владимирского», в своем положительном заключении, составленном доктором медицинских наук, доцентом Егоровым Виктором Ивановичем, руководителем отделения оториноларингологии, заведующим кафедрой оториноларингологии факультета усовершенствования врачей указала, что диссертационная работа Свистушкина Михаила Валерьевича на соискание учёной степени кандидата медицинских наук на тему «Экспериментальное обоснование применения мезенхимных стромальных клеток в лечении рубцовых повреждений голосового отдела гортани» является научно-квалификационной работой, в которой содержится новое решение актуальной научной задачи – оценки потенциала мезенхимных стромальных клеток в восстановлении морфологических и биомеханических характеристик голосовых складок при рубцовых повреждениях в эксперименте *in vivo*, что имеет существенное значение для оториноларингологии.

По своей актуальности, новизне, методологии, научно-практической значимости диссертация Свистушкина Михаила Валерьевича на тему «Экспериментальное обоснование применения мезенхимных стромальных клеток в лечении рубцовых повреждений голосового отдела гортани» соответствует требованиям п. 16 Положения о присуждении ученых степеней

в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), утвержденного приказом ректора №0094/Р от 31. 01.2020 года, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор, Свистушкин Михаил Валерьевич, заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.03 - Болезни уха, горла и носа.

На автореферат диссертации поступили отзывы от: доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой хирургической стоматологии, оториноларингологии и челюстно-лицевой хирургии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Екатеринбург – Абдулкеримова Хийира Тагировича; Заслуженного врача РФ, доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой оториноларингологии Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» – Попадюка Валентина Ивановича; доктора медицинских наук, профессора, руководителя оториноларингологической службы Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения города Москвы» – Солдатского Юрия Львовича.

Отзывы положительные, критических замечаний не содержат.

Выбор официальных оппонентов обосновывается тем, что оппоненты являются специалистами в данной области и имеют публикации по теме диссертации в рецензируемых журналах.

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М. Ф. Владимирского» выбран в качестве ведущей организации в связи с тем, что одно из научных направлений, разрабатываемых данным учреждением, соответствует профилю представленной диссертации.

Соискатель имеет 12 опубликованных работ, все по теме диссертации, общим объемом 1,6 печатных листа; 3 статьи в отечественных рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России и Перечня рецензируемых изданий Университета, из них 1 статья индексируется в SCOPUS, (Q3); 2 статьи в зарубежных изданиях, индексируемых в SCOPUS, (Q1 и Q2); 7 тезисов в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций.

Наиболее значимые научные работы по теме диссертации:

1. Свистушкин В.М., Старостина С.В., Свистушкин М.В., Побиванцева А.А., Архипов М.В. Возможности регенеративной медицины в оториноларингологии (обзор литературы) / **Consilium Medicum**. 2019; 21 (11): 15–19. DOI: 10.26442/20751753.2019.11.190641

2. Возможности клеточных технологий в лечении рубцовых поражений голосовых складок. Свистушкин В.М., Старостина С.В., Люндуп А.В., Дедова М.Г., Будейкина Л.С., Свистушкин М.В., Крашенинников М.Е., Барановский Д.С. / **Вестник Российской академии медицинских наук**. 2016. Т. 71. № 3 – С. 190-199. [Scopus]

3. Vibration activity of the vocal folds and a new instrumental technique for their study. Mikhail I. Belovolov, Vladimir M. Paramonov, Mikhail M. Belovolov, **Mikhail V. Svistushkin**, Valery M. Svistushkin, Maxim V. Arkhipov, Zhanna T. Mokoyan, Viktoriya A. Timofeeva, Svetlana L. Kotova, Peter S. Timashev, Sergey F.

Timashev / **Optical Engineering**. 59(6), 061611 (2020), doi: 10.1117/1.OE.59.6.061611 [Scopus]

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований разработана новая научная идея, обогащающая научную концепцию клеточной терапии рубцовых повреждений голосового отдела гортани.

Ценность исследования определяется системным подходом в последовательном решении адекватно поставленных задач: усовершенствования экспериментальной модели рубцов голосовых складок, оценки характеристик клеточных продуктов мезенхимных стромальных клеток (МСК) костного мозга и возможности их имплантации в голосовые складки, глубокого изучения результатов регенерации морфологической структуры и вязко-упругих характеристик голосовых складок.

Работа Свистушкина М.В. является первым отечественным исследованием, показывающим возможности использования мезенхимных стромальных клеток костного мозга в восстановлении структуры и механических характеристик голосовых складок на экспериментальной модели *in vivo*. Впервые дана углублённая оценка регенерации коллагеновых структур и показано восстановление локальных биомеханических свойств голосовых складок с рубцовыми повреждениями под влиянием МСК костного мозга. Впервые оценена возможность использования клеточного носителя – полиэтиленгликоль фибринового геля.

В работе достоверно и наглядно обоснована концепция возможности восстановления голосовых складок с помощью имплантации МСК костного мозга в рану голосовой складки после иссечения рубца. Предложенные диссертантом параметры экспериментальной модели рубцового повреждения голосового отдела гортани, практические рекомендации о необходимости оценки характеристик клеточных продуктов в аспекте возможных прогнозируемых дыхательных нарушений и интраоперационного

кровотечения позволят повысить качество проведения доклинических исследований и могут способствовать дальнейшей экспериментальной разработке методов лечения рубцовой патологии голосовых складок с использованием методов регенеративной медицины.

Результаты проведённого эксперимента являются основой для последующей трансляции в клиническую оториноларингологию клеточной терапии рубцовых повреждений голосового отдела гортани с помощью МСК костного мозга, что позволит повысить эффективность лечения пациентов с данной патологией.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что: доказаны положения, вносящие вклад в расширение представлений о возможностях применения мезенхимных стромальных клеток для регенерации голосового отдела гортани при рубцовых повреждениях. В диссертационной работе Свистушкина М.В. применительно к проблематике диссертации, эффективно, с получением результатов, обладающих существенной научной новизной использован комплекс передовых, высокоинформативных методов оценки восстановления морфологических и вязко-упругих свойств голосовых складок: гистологического и морфометрического исследования, иммуногистохимии, атомно-силовой микроскопии, ноноиндентирования в жидкости, лазерной виброметрии. С помощью вышеуказанных методов автором получены и изложены доказательства регенерации дефектов голосовых складок под влиянием имплантированных МСК костного мозга. В замещенной ткани рубцовые процессы выражены слабее и морфологически она стоит ближе к нативной структуре голосовой складки по сравнению с дефектами, репарация которых проходила без введения клеток. Статистически значимо уменьшается толщина рубца, его площадь, снижается плотность упаковки коллагеновых структур, происходит восстановление их архитектоники и соотношения коллагена III и I типов. Восстановление морфологии голосовых складок подтверждается восстановлением механических характеристик: в рубцах голосовых складок

после имплантации МСК эластичность формируемой ткани выше, чем в рубцах без имплантации.

В исследовании впервые изучено восстановление коллагена голосовых складок с помощью МСК костного мозга: в рубце, созревающем при влиянии МСК, переплетение коллагеновых волокнистых структур выражено меньше, в большей степени имеется однонаправленность фибрилл в волокнах и волокон в пучках и самих коллагеновых пучков между собой. Это в значительной степени приближает архитектуру коллагеновых волокон, микро- и ультраструктуру голосовых складок после экспериментальной клеточной терапии к их нативному статусу.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что в работе усовершенствована экспериментальная модель рубцового процесса голосового отдела гортани на лабораторных животных и показана её воспроизводимость: определены параметры наносимого дефекта голосовой складки, приводящие через 3 месяца к образованию хорошо заметного рубца – удаление слизистой оболочки до голосовой мышцы на протяжении 1/3 голосовой складки с отступом 3 мм от передней комиссуры. Данная модель может использоваться в дальнейших экспериментальных разработках методов лечения рубцов голосовых складок.

В исследовании представлена необходимость оценки имплантируемых в голосовые складки клеточных продуктов в аспекте дыхательных нарушений и интраоперационного кровотечения, что имеет существенное практическое значение как ввиду важности сохранения клеток в месте введения, так и при распространении результатов на условия клиники в отношении прогноза осложнений.

Полученные результаты наглядно показывают механизмы восстановления дефектов голосовых складок при имплантации МСК костного мозга и определяют дальнейшие пути экспериментальной разработки клеточных технологий для лечения рубцовых повреждений голосового отдела

гортани и их внедрения в клиническую практику.

Материалы и методы исследования, его основные научные положения и выводы и практические рекомендации успешно внедрены в научно-исследовательские работы и учебный процесс кафедры болезней уха, горла и носа и Института регенеративной медицины ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова МЗ России (Сеченовский университет).

Оценка достоверности результатов исследования выявила: достоверность научных положений, выводов, заключений, сформулированных в диссертации, основывающуюся на корректной научной постановке задач исследования, соответствии дизайна исследования поставленным задачам, достаточном объёме экспериментального материала, тщательном соблюдении методик исследования. При разработке темы автором подробно рассмотрены и учтены особенности опубликованных работ по данной тематике, таким образом идея базируется на анализе и обобщении практики и передового опыта. В работе использован комплекс современных, высокоинформативных методов оценки результатов и адекватные способы их статистической обработки. Установлено, что результаты, полученные в исследовании, согласуются с данными о регенерации голосовых складок с помощью клеточной терапии, представленными в независимых источниках.

Личный вклад соискателя состоит в: проведении анализа литературы по теме диссертационного исследования, формулировании цели, задач исследования, определении дизайна и методологии проведения работы. Автор принимал непосредственное участие во всех этапах проведения исследования, самостоятельно проводил эксперименты, связанные с хирургическими методами на лабораторных животных, сбор материала, его анализ и статистическую обработку данных. Основные результаты диссертации автором оформлены в виде публикаций в отечественных и зарубежных научных рецензируемых изданиях и неоднократно представлялись автором на научных конгрессах, съездах и симпозиумах.

Диссертация не содержит недостоверных сведений об опубликованных соискателем ученой степени работах, в которых изложены основные научные результаты диссертации и полностью соответствует требованиям п. 16 Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) утвержденного приказом ректора №0094/Р от 31.01.2020 года, предъявляемым к кандидатским диссертациям.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 16 человек, присутствовавших на заседании, из них 5 докторов наук по специальности рассматриваемой диссертации, из 24 человек, входящих в состав совета, утвержденного приказом ректора, проголосовали: за присуждение ученой степени – 16, против присуждения ученой степени - нет, недействительных бюллетеней - нет.

На заседании 16 декабря 2021 года диссертационный совет принял решение присудить Свистушкину Михаилу Валерьевичу ученую степень кандидата медицинских наук.

Председатель
диссертационного совета
д.м.н., профессор

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

17 декабря 2021 года



Макеева Ирина Михайловна

Дикопова Наталья Жоржевна