

федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина» Министерства здравоохранения Российской Федерации
(ФГБУ «НМИЦ им. ак. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России)

З А С Е Д А Н И Е
ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА Д 208.063.01
20.12. 2017 года, протокол № **48** /2017- 31

Повестка дня:

Разовая защита выполненной на стыке двух научных специальностей диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук Саая Шораана Биче-ооловича на тему: «Изготовление и изучение в эксперименте клеточно-заселенного сосудистого протеза», научные специальности: 14.01.26 Сердечно-сосудистая хирургия; 03.03.04 Клеточная биология, цитология, гистология

Научный руководитель:

д-р медицинских наук, профессор Карпенко Андрей Анатольевич

Научный руководитель:

д-р биологических наук, профессор, Закиян Сурен Минасович

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор, заслуженный врач РФ
Фокин Алексей Анатольевич;

доктор биологических наук, профессор

Гуляева Людмила Федоровна

Ведущая организация:

Федеральное Государственное Бюджетное Учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России).

Диссертация принята к защите 18.10.2017 г.

Дата размещения автореферата и объявления о защите диссертации в сети Интернет:
19.10.2017.

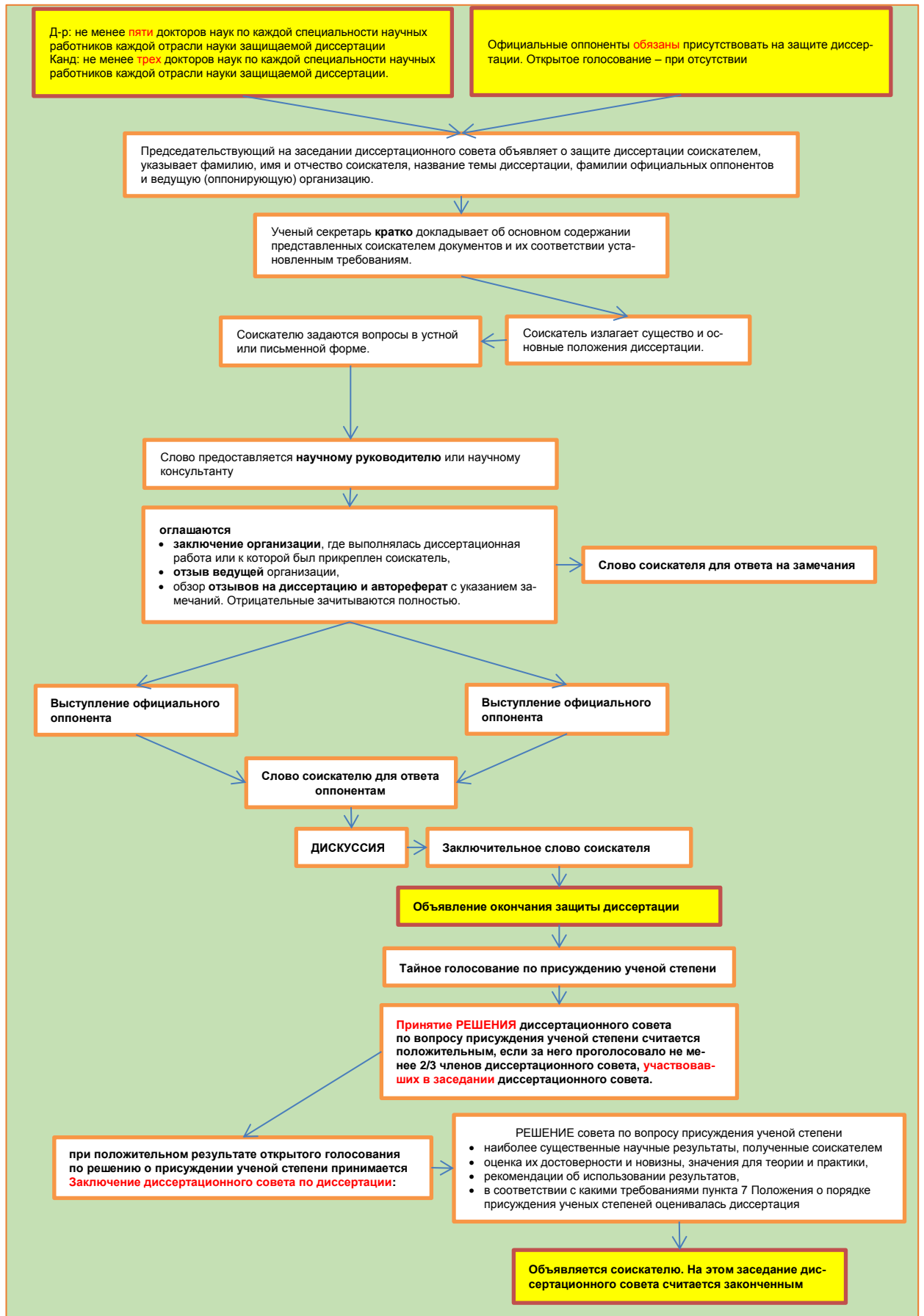


Рис. 1. Структура заседания диссертационного совета при защите диссертации

З А С Е Д А Н И Е
ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА Д 208.063.01
20.12. 2017 года, протокол № 48 /2017- 31

По письменному распоряжению председателя Совета (приложено в аттестационное дело №2), заседание проводит заместитель председателя совета

ПРЕДСЕДАТЕЛЬ – доктор мед. наук, профессор ЛОМИВОРОТОВ Владимир Владимирович

УЧЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ – доктор мед. наук, профессор Ленъко Е.В.

На заседании диссертационного совета Д 208.063.01 присутствовали следующие члены совета:

Ломиворотов Владимир Владимирович	зам. председателя , д-р мед наук, профессор	14.01.20
Покушалов Евгений Анатольевич	зам. председателя , д-р мед наук, профессор	14.01.05
Ленъко Евгений Владимирович	ученый секретарь , д-р мед наук, профессор	14.01.26
Альсов Сергей Анатольевич	член совета, д-р мед наук	14.01.26
Богачев-Прокофьев Александр Владимирович	член совета, д-р мед наук	14.01.26
Ефремов Сергей Михайлович	член совета , д-р мед наук	14.01.20
Железнев Сергей Иванович	член совета , д-р мед наук, профессор	14.01.05
Иванов Сергей Николаевич	член совета , д-р мед наук, профессор	14.01.05
Карпенко Андрей Анатольевич	член совета , д-р мед наук, профессор	14.01.26
Ломиворотов Владимир Николаевич	член совета , д-р мед наук, профессор	14.01.20
Мироненко Светлана Павловна	член совета , д-р мед наук, профессор	14.01.05
Нарциссова Галина Петровна	член совета, д-р мед наук	14.01.05
Непомнящих Валерий Анатольевич	член совета, д-р мед наук	14.01.20
Постнов Вадим Георгиевич	член совета , д-р мед наук, старший научный сотрудник	14.01.20
Романов Александр Борисович	член совета, д-р мед наук	14.01.26
Стародубцев Владимир Борисович	член совета, д-р мед наук	14.01.26
Струнин Олег Всеволодович	член совета, д-р мед наук	14.01.20
Чернявский Александр Михайлович	член совета , д-р мед наук, профессор	14.01.26
Широкова Наталия Васильевна	член совета, д-р мед наук	14.01.05
Серов Олег Леонидович	д.б.н., профессор, член дисс. совета Д 003.011.01	03.03.04
Жданова Наталья Сергеевна	д.б.н., член дисс. совета Д 003.011.01	03.03.04
Гундерина Лариса Ивановна	д.б.н., член дисс. совета Д 003.011.01	03.03.04

– всего членов совета: 22, в том числе 7 докторов наук по специальности 14.01.26; 3 доктора наук по специальности 03.03.04.

ПРЕДСЕДАТЕЛЬ -

Уважаемые коллеги! Согласно письменному распоряжению директора Института, право председательствовать на заседании предоставлено... (Приказ по Институту ...)

Прошу членов совета расписаться в явочном листе (члены совета расписываются в явочном листе, подсчитывается кворум). Для правомочности заседания нашего диссертационного совета кворум должен быть не менее 18. Из 27 членов Совета на заседании присутствуют 22 человек, в том числе 7 докторов наук по специальности 14.01.26; 3 доктора наук по специальности 03.03.04. Кворум присутствует, наше заседание правомочно принимать решения по повестке дня.

Соискатель присутствует, официальные оппоненты дали положительные отзывы о диссертации и все присутствуют. Начинаем работу Совета.

(Приглашение диссертанта занять место за трибуной, а всех участников - места в демонстрационном зале, напоминая, что во время заседания диссовета могут по требованию объявляться технические перерывы).

На повестке дня защита диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук Саая Шораана Биче-ооловича на тему «Изготовление и изучение в эксперименте клеточно-заселенного сосудистого протеза». Научная специальность 14.01.26 Сердечно-сосудистая хирургия; 03.03.04 Клеточная биология, цитология, гистология.

Работа выполнена в центре сосудистой патологии и гибридных технологий ФГБУ «НМИЦ им. ак. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России

Научный руководитель: д-р медицинских наук, профессор Карпенко Андрей Анатольевич; научный руководитель: д-р биологических наук, профессор Закиян Сурен Минасович

Официальные оппоненты: доктор медицинских наук; профессор, заслуженный врач РФ Фокин Алексей Анатольевич,

доктор биологических наук, профессор Гуляева Людмила Федоровна

Ведущая организация: Федеральное Государственное Бюджетное Учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России).

Слово для краткого сообщения об основном содержании представленных соискателем документов и их соответствии установленным требованиям предоставляется ученому секретарю.

УЧЕНЬИ СЕКРЕТАРЬ -

Документы Саая Шораана Биче-ооловича поступили в Совет 06.09.2017 года. Саая Шораан Биче-оолович, 1988 года рождения, гражданин России, врач, диплом КА №47946 от 2011 г года. В - году закончил аспирантуру очную аспирантуру при ФГБУ «НИИПК им. ак. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России. Диссертант с 2014 года по настоящее время работает: врач сердечно-сосудистый хирург в центре сосудистой патологии и гибридных технологий ФГБУ «НМИЦ им. ак. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России. Диссертация подготовлена в центре сосудистой патологии и гибридных технологий ФГБУ «НМИЦ им. ак. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России за время обучения в аспирантуре.

Во исполнение пп.2, 10, 11 приказа Минобрнауки РФ от 16 апреля 2014 г. N 326 «Порядок размещения в информационно-телекоммуникационной сети... "интернет" информации, необходимой для обеспечения порядка присуждения ученых степеней, на сайте НИИПК размещены: полный текст диссертации (01.09.2017); скриншот объявления ВАК о защите и размещении автореферата (19.10.2017); за 10 дней до дня защиты размещены все поступившие отзывы, включая сведения об оппонентах и ведущей

организации. Все документы, представленные соискателем и поступившие в ходе подготовки к защите тщательно проверены и полностью соответствуют установленным требованиям процедуры. Комиссия диссертационного совета в составе: д-р мед наук Богачев-Прокофьев Александр Владимирович, руководитель центра (Центр новых хирургических технологий) (ФГБУ «НМИЦ им. ак. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России); д-р мед наук Романов Александр Борисович, ведущий научный сотрудник (Центр интервенционной кардиологии) (ФГБУ «НМИЦ им. ак. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России); д-р мед. наук Стародубцев Владимир Борисович; Центр сосудистой и гибридной хирургии; ведущий научный сотрудник (ФГБУ «НМИЦ им. ак. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России). провела регламентированные экспертизы, представила в Совет свое мотивированное заключение и проект заключения Совета по рассматриваемой диссертации. Таким образом, требования процедуры предварительного рассмотрения и принятия к защите полностью соблюдены. Препятствий для проведения публичной защиты нет.

ПРЕДСЕДАТЕЛЬ -

Есть ли вопросы к ученому секретарю? Нет.

Слово для изложения основных положений диссертационной работы предоставляется Саая Шораану Биче-ооловичу. Пожалуйста.

Саая Ш.Б. -

Уважаемые председатель и члены диссертационного совета, уважаемые оппоненты и присутствующие! Разрешите представить вашему вниманию работу «Изготовление и изучение в эксперименте клеточно-заселенного сосудистого протеза» (Зачитывает доклад).

ПРЕДСЕДАТЕЛЬ -

У кого возникли ВОПРОСЫ по ДОСТОВЕРНОСТИ результатов и ОБОСНОВАННОСТИ выводов и рекомендаций, содержащихся в диссертации? Прошу задавать в устной или письменной форме.

Вопросы д-ра мед. наук, проф. Чернявского Александра Михайловича:

Вопрос 1: Почему вы выбрали в качестве модели кусочки миокарда, для того чтобы сделать клеточно-заселенные сосудистые трансплантаты, а не, например, участки сосудов?

— Ответы соискателя: По литературным данным, в качестве источника получения эндотелиальных и гладкомышечных клеток миокард не использовался ранее. Поэтому мы впервые разработали протокол для получения данных клеток из миокарда. Во-вторых, в нашей клинике выполняется много операций с использованием техники инфундибулэктомии, при которой остается послеоперационный отходный материал (миокард), из которого мы выселяли и культивировали полученные клетки.

Вопрос 2: В дальнейшем это будет иметь прикладное значение? Например, для пациентов при выполнении шунтирования периферических артерий в качестве источника клеток тоже будете добывать миокард путем ее биопсии?

— Ответ: В нашем исследовании мы предполагаем использование биопсии миокарда, однако данный источник рассматривается как один из возможных источников для создания клеточно-заселенных сосудистых протезов.

Вопрос 3: Какой вес или объем миокарда необходимо получить для того, чтобы заселить трансплантат с длиной 30-40 сантиметров?

— Ответ: в нашем эксперименте для заселения поверхности площадью 10 см^2 нам хватало миокарда объемом примерно $0,5 \text{ см}^3$.

1. Вопросы д.б.н. Ждановой Натальи Сергеевны:

Вы исследовали деление клеток *in vitro* или *in vivo*? Например, митоз?

— Ответы соискателя: Благодарю за вопрос, полученные нами клетки делились, более того они функционировали в течение 20 пассажей.

2. Вопрос д.м.н. Нарциссовой Галины Петровны:

Вопрос: Чем объясняется выбор миокарда правого желудочка в качестве источника? Или это связано с тем, что в клинике часто выполняются операции с иссечением миокарда? Ведь если это инфундибулэктомия, то речь идет о гипертрофированном миокарде?

Ответ: Да, поскольку у нас проводятся много операций, которые сочетают с инфундибулэктомией, у нас была возможность получения именно миокарда выходного отдела правого желудочка. Во-вторых, мы забирали миокард после операций, которые проводили пациентам малого возраста, примерно 2-4 месяца. Как правило, у пациентов в таком возрасте выраженной гипертрофии миокарда еще не наблюдается.

ПРЕДСЕДАТЕЛЬ -

Слово о диссертации и диссертанте предоставляется научному руководителю.

– д-р медицинских наук, профессор Карпенко Андрей Анатольевич оглашает отзыв, прилагаемый к стенографическому отчету.

ПРЕДСЕДАТЕЛЬ -

Ученому секретарю предоставляется слово для зачитания заключения организации, где была выполнена работа.

УЧЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ -

В аттестационном деле имеется Заключение, составленное в центре сосудистой патологии и гибридных технологий ФГБУ «НМИЦ им. ак. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России, где была выполнена работа, утвержденное руководителем организации. В указанном Заключении отражены: личное участие автора в получении результатов, изложенных в диссертации, степень достоверности результатов проведенных исследований, их новизна и практическая значимость, ценность научных работ соискателя, специальность, которой соответствует диссертация, полнота изложения материалов диссертации в работах, опубликованных соискателем (зачитывается заключение). Организация, где была выполнена работа, проведя предварительную экспертизу диссертации, свидетельствует, что диссертационная работа соответствует установленным требованиям.

ПРЕДСЕДАТЕЛЬ -

Ведущая организация - Федеральное Государственное Бюджетное Учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России),- прислала положительный отзыв (зачитывается отзыв ведущей организации).. Замечаний у ведущей организации .

ПРЕДСЕДАТЕЛЬ -

На диссертацию и автореферат поступили отзывы. Для зачитания отзывов слово предоставляется ученому секретарю.

УЧЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ -

Из Института регенеративной медицины Медицинского научно-образовательного центра МГУ имени М.В. Ломоносова (119192, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 27, корп. 10) от к.б.н., младшего научного сотрудника Макаревич О.А. Отзыв положительный, критических замечаний нет. (Отзыв прилагаются к стенографическому отчету).

ПРЕДСЕДАТЕЛЬ -

Слово имеет первый официальный оппонент - доктор медицинских наук, профессор, заслуженный врач РФ Фокин Алексей Анатольевич.

Доктор медицинских наук, профессор, заслуженный врач РФ Фокин Алексей Анатольевич оглашает отзыв, прилагаемый к отчету.

ПРЕДСЕДАТЕЛЬ -

Слово для ответа предоставляется Саая Шораану Биче-ооловичу.

Саая Ш.Б. -

Я хотел бы выразить благодарность за внимание уважаемого официального оппонента к моей работе, указанные погрешности, имеющиеся в тексте диссертации, постараюсь учесть в дальнейшей работе.

ПРЕДСЕДАТЕЛЬ -

Слово имеет второй официальный оппонент доктор биологических наук, профессор Гуляева Людмила Федоровна

– доктор биологических наук, профессор Гуляева Людмила Федоровна оглашает отзыв, прилагаемый к отчету.

ПРЕДСЕДАТЕЛЬ -

Слово для ответа предоставляется Саая Шораану Биче-ооловичу.

Саая Ш.Б. -

Прежде всего, позвольте выразить благодарность уважаемому официальному оппоненту за внимание к моей работе и доброжелательное отношение к ней.

Вопросы оппонента: 1: Оценивалось ли «репликативное старение» созданных клеточных культур

для прогноза количества делений в условиях *in vivo*?

Ответ: Нет, в рамках данной работы не оценивалось, т.к. клеточное заселение необходимо не столько для того, чтобы клетки сохранялись на имплантированном скэффолде, сколько для создания ниши для правильного заселения собственными клетками с течением времени.

Вопрос 2: Хотелось бы знать мнение автора о возможных клинических осложнениях при применении тканеинженерных конструкций с клеточным заселением.

Ответ: На мой взгляд, это зависит от типа клеток, которые будут использованы для заселения. Например, донорские клетки или аутологичные клетки. В нашем исследовании мы предполагаем заселение трансплантатов аутологичными клетками, при использовании которых будут исключаться такие осложнения как индукция иммунного ответа, развитие отторжения трансплантата. Одним из возможных осложнений при использовании аутологичных клеток является малигнизация. Во-вторых, осложнения могут быть связаны с синтетической частью тканеинженерных конструкций. Например, локальное воспаление, аллергические реакции, а также быстрая биодеградация синтетических каркасов могут приводить к нарушению структурной целостности трансплантатов с развитием кровотечения и фатальных осложнений.

Вопрос 3: Так как целью исследования являлось использование разработанной технологии в будущем для протезирования сосудов, возникает вопрос получения клеток из миокарда: всегда ли это будет возможно для пациента?

Ответ: Учитывая то, что для получения миокарда используется биопсия, как любая другая инвазивная манипуляция, она имеет свои противопоказания такие как тромбоцитопения, тромбофилии, пороки сердца с право-левым сбросом, тромбозы правых отделов сердца и тромбозы глубоких вен конечностей, препятствующие доступу к проведению данной манипуляции.

ПРЕДСЕДАТЕЛЬ -

Переходим к научной дискуссии О СПОРНЫХ ВЫВОДАХ И РЕКОМЕНДАЦИЯХ, которая, согласно требованиям должна быть посвящена «анализу их достоверности и обоснованности». Проведем дискуссию в обстановке требовательности и принципиальности, но соблюдения научной этики. Кто из членов совета или из присутствующих в зале хотел бы выразить свое мнение по поводу ДОСТОВЕРНОСТИ РЕЗУЛЬТАТОВ И ОБОСНОВАННОСТИ ВЫВОДОВ / РЕКОМЕНДАЦИЙ, содержащихся в диссертации?

Захарова И.С., к.б.н.: Я имела и имею отношение к этой работе, и мне хотелось бы сказать три вещи. Первое, я как биолог могу сказать, что очень важно, хотя, это, пожалуй, не новая мысль, но, возможно, она не так развита в нашем российском обществе, что это

очень важно иметь взаимодействие между клиническими специалистами и специалистами, работающими в области клеточной биологии, для того, чтобы иметь комплексное представление многих серьезных медицинских проблем. И я очень рада, что в рамках нашего взаимодействия мы сделали такую работу в России, в Новосибирске. Второе, это, пожалуй, касается дискуссионных вопросов, которые, собственно, были обозначены уже предварительно оппонентами и другими коллегами. Я могу сказать, что многие эти вопросы решаются в рамках нашего дальнейшего проекта, который не вошел в диссертацию Саая Ш.Б., но вошел в наше дальнейшее совместное исследование. И первое, конечно, действительно, мы будем останавливать деление клеток с помощью нарушения веретена деления, снижать вероятность иммортализации, проверять их функциональность. И еще я хочу сказать по поводу выбора источника получения клеток. Этот вопрос в той научной литературе, в рамках которой выполнена эта работа, стоит несколько по-другому. Это не выбор источника как выбор, выбор источника из тех возможных источников, из которых легко можно получить нужные клетки. Действительно, это большая проблема, какие клетки взять для заселения. Поскольку это отходный послеоперационный материал, и те пациенты, которым проводились такие операции, по мнению клиницистов, имеют повышенную вероятность реопераций, хотя бы для этих пациентов такой источник, действительно, можно использовать. И еще что касается про гипертрофированного миокарда. Дело в том, что в данном случае мы выделяем ЭК и ГМК, т.е. мы не имеем дело с кардиомиоцитами. Тотальные маркеры, которыми мы традиционно характеризуем эти клетки, показывают, что эти клетки абсолютно функциональны и абсолютно адекватны.

д.м.н. проф. Ломиворотов В.В. Мы сегодня прослушали одну из немногих работ, выполненных на стыке биологии и медицины. На мой взгляд, эта работа имеет преимущества. Во-первых, работа выполнена на очень высоком уровне с использованием МРТ и, собственно, соискатель сам выполнял все эти операции, так как сложно у мышей провести сосудистые вмешательства. Очень ценится то, что эта работа выполнена на стыке специальностей, так как это сейчас очень приветствуется и намного увеличивает ее значимость, даже если эта работа экспериментальная.

ПРЕДСЕДАТЕЛЬ –

Если больше нет желающих выразить свое мнение по существу дискуссии, диссертанту предоставляю заключительное слово.

Саая Ш.Б.

Разрешите выразить слова искренней признательности членам диссертационного совета, председателю совета за проводимую государственную аттестацию моей диссертации, за доброжелательное отношение и создание всех условий. Я также хотел бы поблагодарить моих уважаемых официальных оппонентов и ведущую организацию за внимание к моей работе и высказанные замечания и выразить глубокую благодарность моим научным руководителям за помощь и поддержку в работе, а также моему коллективу, в котором диссертация была подготовлена, и всем присутствующим в этом зале. Спасибо.

ПРЕДСЕДАТЕЛЬ -

Объявляю окончание защиты диссертации. Переходим к процедуре выработки РЕШЕНИЯ диссертационного совета по вопросу присуждения ученой степени путем тайного голосования, для проведения которого предлагается счетная комиссия в следующем составе:

д-р мед. наук, профессор Железнев С.И., д-р мед. наук Иванов С.Н., д-р мед. наук Альсов С.А.

Кто за то, чтобы избрать счетную комиссию в названном составе? (Голосование). Кто против? – Нет. Кто воздержался? – Нет. Счетная комиссия избрана единогласно. Счетной комиссии приступить к работе. Обсудим проект ЗАКЛЮЧЕНИЯ по диссертации, которое,

в случае положительного РЕШЕНИЯ примем открытым голосованием простым большинством голосов членов диссовета.

Напоминаю комиссии, что кворум - не менее 18 и что члены совета, опоздавшие к началу защиты диссертации, ушедшие до ее окончания или временно отсутствовавшие на заседании диссертационного совета, кроме времени объявленного перерыва, в определении кворума не учитываются и в тайном голосовании не участвуют!

(Ученый секретарь диссертационного совета готовит бланки бюллетеня. Счетная комиссия осматривает и опечатывает урну для тайного голосования. Получение бюллетеней экспертами совета под роспись, проведение тайного голосования. Члены счетной комиссии в присутствии членов диссертационного совета вскрывают урну для тайного голосования, подсчитывают бюллетени и составляют по итогам голосования протокол счетной комиссии. Не розданные бюллетени остаются у счетной комиссии с соответствующей пометкой, сделанной ими ДО НАЧАЛА ПОДСЧЕТА ГОЛОСОВ. Опечатывание бюллетеней в конверт и передача ученому секретарю).

ПРЕДСЕДАТЕЛЬ (председателю счетной комиссии): Во время оглашения результатов тайного голосования прошу Вас проинформировать совет о присутствии кворума на этапе тайного голосования - по числу розданных бюллетеней.

ПРЕДСЕДАТЕЛЬ - Слово для оглашения результатов тайного голосования имеет председатель счетной комиссии д-р мед. наук, профессор Железнев С.И.

Председатель счетной комиссии д-р мед. наук, профессор Железнев С.И. - (Оглашает протокол заседания счетной комиссии): Состав диссертационного совета Д 208.063.01 на данное заседание утвержден в количестве 27 экспертов. Присутствовало на заседании 22 члена совета, в том числе 7 докторов наук по специальности 14.01.26; 3 доктора наук по специальности 03.03.04. Количество подготовленных к защите бюллетеней 27. Роздано бюллетеней 22. Количество нерозданных бюллетеней 5. Все присутствовавшие члены совета приняли участие в тайном голосовании. В урне оказалось бюллетеней 22.

Результаты тайного голосования: за присуждение Саая Шораану Биче-ооловичу ученой степени кандидата медицинских наук подано голосов: ЗА – 22, ПРОТИВ – 0, НЕДЕЙСТВИТЕЛЬНЫХ бюллетеней – 0. Прошу утвердить протокол.

ПРЕДСЕДАТЕЛЬ – Есть ли вопросы к председателю счетной комиссии? – Нет. Выявлены ли какие либо нарушения процедуры защиты диссертации, в тайном голосовании или в работе счетной комиссии? – Нет. Есть предложение. Кто за то, чтобы открытым голосованием утвердить протокол счетной комиссии, прошу проголосовать. (Голосование) Кто против? – Нет. Кто воздержался? – Нет. Протокол счетной комиссии утверждается единогласно. Кворум для правомочности вынесения Решения на нашем заседании - 18. Итак, на основании результатов тайного голосования членов диссертационного совета (за – 22; против – 0; недействительных бюллетеней – 0) и на основании открытого голосования по вопросу утверждению протокола счетной комиссии (за – 22; против – нет; воздержавшихся – нет) считать, что диссертационная работа Саая Шораана Биче-ооловича «Изготовление и изучение в эксперименте клеточно-заселенного сосудистого протеза» соответствует нормативным требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата мед. наук, и присудить Саая Шораану Биче-ооловичу ученую степень кандидата медицинских наук по специальности 14.01.26 Сердечно-сосудистая хирургия; 03.03.04 Клеточная биология, цитология, гистология.

Принято положительное Решение о присуждении ученой степени. Какие будут замечания, дополнения по проекту Заключения диссертационного совета по диссертации? Нет замечаний.

Кто за то, чтобы принять Заключение? (Голосование). Кто против? – Нет. Кто воздержался? - Нет. Принимается единогласно.

УВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ! Диссертационный совет провел государственную экспертизу диссертационной работы и решил присудить Саая Шораану Биче-ооловичу ученую степень кандидата медицинских наук по специальности 14.01.26 Сердечно-сосудистая хирургия; 03.03.04 Клеточная биология, цитология, гистология. Ученая степень кандидата наук присуждается решением нашего Совета по результатам публичной защиты диссертации соискателем, имеющим высшее профессиональное образование. Решение о присуждении ученой степени кандидата наук является основанием для выдачи диплома кандидата наук и вступает в силу со дня принятия Министерством образования и науки Российской Федерации решения о выдаче диплома. Поздравляю с успешной защитой!

Секретарю: в течение 10 дней со дня заседания диссовета, pdf-файл Заключения диссовета по диссертации разместить на сайте Института. Копию выдать Соискателю в течение 1 месяца со дня защиты. На этом заседании диссертационного совета объявляю закрытым.

решение диссертационного совета от 20.12. 2017 № 31

О присуждении СААЯ Шораану Биче-ооловичу, гражданину России, ученой степени кандидата медицинских наук.

Диссертация «Изготовление и изучение в эксперименте клеточно-заселенного сосудистого протеза» по специальностям: 14.01.26 - Сердечно-сосудистая хирургия; 03.03.04 - Клеточная биология, цитология, гистология принята к защите 18.10.2017 г (протокол заседания № 1) диссертационным советом Д 208.063.01, созданным на базе ФГБУ «НМИЦ им. ак. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России, 630055, Новосибирск, ул. Речкуновская, 15, приказ Минобрнауки России о создании диссертационного совета от 16 декабря 2013 г. № 974/нк.

Соискатель СААЯ Шораан Биче-оолович, 1988 года рождения, в 2011 году окончил ГОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации, выдавший диплом о высшем образовании. В 2016 году окончил очную аспирантуру при ФГБУ «НИИ ИПК им. ак. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России, работает врачом-сердечно-сосудистым хирургом в центре сосудистой патологии и гибридных технологий ФГБУ «НМИЦ им. ак. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России. Диссертация выполнена в центре сосудистой патологии и гибридных технологий ФГБУ «НМИЦ им. ак. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России.

Научный руководитель – д-р медицинских наук, профессор Карпенко Андрей Анатольевич, работает в Центре сосудистой патологии и гибридных технологий ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 630055, г. Новосибирск, ул. Речкуновская, 15, руководитель центра сосудистой патологии и гибридных технологий.

Научный руководитель – д-р биологических наук, профессор Закиян Сурен Минасович, работает в лаборатории эпигенетики развития ФИЦ Институт Цитологии и Генетики СО РАН; 630090, Новосибирск, Россия, пр.ак.Лаврентьева, 10, заведующий лабораторией.

Официальные оппоненты:

Фокин Алексей Анатольевич, доктор медицинских наук, профессор, заслуженный врач РФ, основное место работы: факультет послевузовского и дополнительного профессионального образования ГБОУ ВПО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Челябинск), заведующий кафедрой хирургии

Гуляева Людмила Федоровна, доктор биологических наук, профессор, основное место работы: лаборатория молекулярных механизмов канцерогенеза, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт молекулярной биологии и биофизики» (г. Новосибирск); кафедра молекулярной биологии и кафедра химии окружающей среды ФЕН Новосибирского Государственного университета, руководитель лаборатории; профессор кафедры дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России), город Москва в своем положительном заключении, подписанном Акчуриным Ренатом Сулеймановичем, доктором медицинских наук, профессором, академиком РАН, заместителем генерального директора по хирургии, руководителем Отдела сердечно-сосудистой хирургии, указала, что диссертационная работа является экспериментальной и посвящена разработке технологии изготовления персонализированного клеточно-заселенного сосудистого трансплантата. В результате выполненного научно-экспериментального исследования автор доказал возможность изготовления тканеинженерного сосудистого протеза, заселенного эндотелиальными и гладкомышечными клетками, выделенными из миокарда человека. Результаты являются принципиально не только новыми, но и значимыми для мировой медицинской науки и тканевой инженерии. Выводы представляют собой фундаментальные знания, которые позволяют использовать их при усовершенствовании сосудистых трансплантатов, исследованные типы сосудистых протезов рекомендовать для дальнейшего доклинического и клинического исследования. Даны практические рекомендации по выделению функциональных сосудистых клеток из миокарда человека, типов синтетических материалов, подходящих для заселения клетками. Работа является первым отечественным исследованием по разработке клеточно-заселенного сосудистого протеза, в которой заявлен способ заселения эндотелиальными и гладкомышечными клетками синтетических матриц и их оценка на биологической модели. Замечаний нет. Основные положения, результаты и практические рекомендации диссертационной работы следует использовать при разработке и изготовлении персонализированных клеточно-заселенных сосудистых протезов. Заплату из поликапролактона с желатином и малопроницаемым внутренним слоем, заселенную эндотелиальными клетками на внутренней стороне и гладкомышечными – на наружной целесообразно рекомендовать для продолжения доклинического и клинического исследований как трансплантат, позволяющий длительно сохранять функциональную стабильность в артериальной позиции. Теоретические положения диссертации можно рекомендовать для использования в преподавательской деятельности по частным вопросам сердечно-сосудистой хирургии, касающейся раздела разработки, усовершенствования конструкции и способа изготовления протеза кровеносного сосуда, студентам медицинских вузов и курсантам факультетов усовершенствования врачей.

На автореферат диссертации поступил отзыв из Института регенеративной медицины Медицинского научно-образовательного центра МГУ имени М.В. Ломоносова (119192, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 27, корп. 10) от к.б.н., младшего научного сотрудника Макаревич О.А. Отзыв положительный, критических замечаний нет.

Соискатель имеет 5 опубликованных работ, в том числе по теме диссертации опубликовано 5, из них 5 работ опубликовано в рецензируемых научных изданиях, 1 работа в зару-

бежном научном издании, общим объемом 5,75 печатных листов. В диссертации отсутствуют недостоверные сведения об опубликованных соискателем работах. Краткая характеристика научных работ: научных статей в соавторстве – 5 (2 из них первым автором). Опубликованные работы в достаточной мере отражают основные научные результаты, полученные автором. Авторский вклад в работах, написанных в соавторстве, по отношению к объему научного издания оценен "в равных долях", по числу соавторов.

Наиболее значимые научные работы по теме диссертации:

Zakharova I.S., Zhiven' M.K., Saaya S.B., Shevchenko A.I., Smirnova A.M., Strunov A., Karpenko A.A., Pokushalov E.A., Ivanova L.N., Makarevich P.I., Parfyonova Y.V., Aboian E., Zakian S.M. Endothelial and smooth muscle cells derived from human cardiac explants demonstrate angiogenic potential and suitable for design of cell-containing vascular grafts. // *Journal of Translational Medicine*. 2017;15(1):54.

Захарова И.С., Разработка клеточных технологий для создания клеточно-наполненных сосудистых трансплантатов. Живень М.К., Саая Ш.Б., Карпенко А.А., Шевченко А.И., Струнов А.А., Покушалов Е.А., Закиян С.М.// *Патология кровообращения и кардиохирургия* (2015) Т. 19. № 4–2. С. 43–54.

Саая Ш.Б. Оценка функциональных свойств человеческих эндотелиальных и гладкомышечных клеток после заселения на поверхности из естественных и синтетических материалов. Захарова И.С., Живень М.К., Шевченко А.И., Карпенко А.А., Покушалов Е.А., Иванова Л.Н., Закиян С.М.// *Вестник трансплантологии и искусственных органов том XVIII № 3–2016*. С. 94-101.

Саая Ш.Б., Био- и гемосовместимость тканеинженерных конструкций из поликапролактона, заселенных человеческими эндотелиальными и гладкомышечными клетками, после имплантации в брюшную аорту мышам SCID. Захарова И.С., Живень М.К., Шевченко А.И., Смирнова А.М., Лактионов П.П., Степанова А.О., Ромащенко А.В., Волков А.М., Завьялов Е.Л., Покушалов Е.А., Иванова Л.Н., Закиян С.М., Карпенко А.А. // *КОМПЛЕКСНЫЕ ПРОБЛЕМЫ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ*. 2017.-N 3.-С.47-63.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается компетентностью в рассматриваемых научных вопросах и подтверждается известным научным вкладом в сфере исследования:

Фокин А.А. Важность выбора материала заплаты для пластики артериотомического отверстия при каротидной эндартерэктомии [Электронный ресурс] / А.В. Куватов // *Современные проблемы науки и образования*. – 2013. – № 6. – Режим доступа: <http://www.science-education.ru/113-11080>.

Фокин А.А., Куватов А.В. Отдаленные результаты реконструкций сонных артерий с использованием заплаты. // *Вестник экспериментальной и клинической хирургии*. 2013. № 2. Т 4. С.239-243.;

Khvostova EP, Pustylnyak VO, Gulyaeva LF. Genetic polymorphism of estrogen metabolizing enzymes in Siberian women with breast cancer. // *Genet Test Mol Biomarkers*. 2012. V.16(3). P.167-73. doi: 10.1089/gtmb.2011.0131.

Артымук Н.В., Гуляева Л.Ф., Зотова О.А., Хвостова Е.П. Полиморфизм генов метаболизма эстрогенов у женщин с аденомиозом. // *Журнал акушерства и женских болезней*. 2012. Т. LXI. № 6. С. 18-24.;

Сочетанное хирургическое лечение онкологических больных с конкурирующими сердечно-сосудистыми заболеваниями при опухолевых поражениях легких и средостения./ Давыдов М.И., АКЧУРИН Р.С., Герасимов С.С., Дземешкевич С.Л., Бранд Я.Б., Долгов И.М., Шестопалова И.М. Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2010. № 8. С. 4-10.

Возможность оценки состояния микроциркуляторного русла и стенок крупных сосудов./ Канищева Е.М., Федорович А.А. Сердце: журнал для практикующих врачей. 2010. Т. 9. № 1. С. 65-70.

Современная хирургия коронарных артерий./ Акчурин Р.С., Васильев В.П., Галяутдинов Д.М., Королев С.В., Лепилин М.Г., Партигулов С.А., Ширяев А.А. Кардиологический вестник. 2010. Т. V. № 1 (XVII). С. 45-49.

Гибридная сердечно-сосудистая хирургия - интеграция специализации в хирургии сердца и сосудов на рубеже веков./ Акчурин Р.С., Имаев Т.Э., Комлев А.Е., Покидкин И.А. Кардиологический вестник. 2012. Т. VII. № 1 (XIX). С. 47-50.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований доказана перспективность использования новых идей в науке, в практике.

Опубликован (впервые) протокол получения эндотелиальных и гладкомышечных клеток из миокарда. В отличие от Roh JD (2008) выявлено, что заплаты из поликапролактона обеспечивают хорошую интеграцию, пролиферацию клеток. В отличие от Kaushal S. (2001) в эксперименте *in vivo* клеточно-заселенные матрицы сохраняли проходимость аорты мышей.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что проведена модернизация существующих алгоритмов, обеспечивающих получение новых результатов по теме диссертации.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что представлены перспективные для широкого внедрения рекомендации. Определена оптимальная технология подготовки клеток для ремоделирования просвета трансплантатов, разработана технология создания клеточно-заселенных конструкций, что позволяет рекомендовать данную технологию в качестве основы для создания персонализированных клеточно-наполненных трансплантатов.

Наиболее ценными признаны следующие выводы. Полученные из кардиоэкспланта эндотелиальные и гладкомышечные клетки обладают паракринным эффектом *in vivo* в зоне экспериментально-вызванной ишемии конечности и в составе матригельного трансплантата, помещенного подкожно экспериментальному животному. Заплаты из поликапролактона с малопроницаемым внутренним слоем с предварительно апплицированными эндотелиальными и гладкомышечными клетками при имплантации в брюшную аорту экспериментальному животному обеспечивают хорошую проходимость сосудистого просвета в течение 24 недель за счет новообразованного эндотелиального монослоя. С наружной стороны они характеризуются активной интеграцией с окружающими тканями, в отличие от матриксов без клеток. Синтетическая 3D матрица из поликапролактона с малопроницаемым внутренним слоем, заселенная с внутренней стороны эндотелиальными и с наружной стороны гладкомышечными клетками, обеспечивает образование функционального эндотелиального монослоя на внутренней поверхности и наружной фиброзной капсулы, содержащей участки микрососудов и клетки гладкомышечного и фибробластического типов, в отличие от аналогичных 3D матриксов без клеточного заселения, и может быть использована в качестве сосудистого трансплантата.

Наиболее ценными (полезными) практическими рекомендациями из тех, что приводятся в диссертации, признаны следующие. Миокард человека может быть источником получения эндотелиальных и гладкомышечных клеток для разработки клеточно-заселенных конструкций. Для повышения количества эндотелиальных клеток в популяции их следует культивировать в среде с факторами роста эндотелиальных клеток (EGM) после обогащения методом магнитного сортирования с антителами к эндотелиальному маркеру CD31. Для повышения количества гладкомышечных клеток в популяции их следует культивировать в среде с факторами роста гладкомышечных клеток (SmGM). Учитывая хорошее сохранение жизнеспособности и функциональных свойств апплицированных клеток на 3D матриксах из ПКЛ с МПВС и ПЛГА, полученных методом электроспиннинга, эти материалы могут быть применимы для производства клеточно-заселенных сосудистых протезов.

Оценка достоверности результатов исследования выявила, что результаты получены на сертифицированном оборудовании, показана воспроизводимость результатов исследования в различных условиях в центре сосудистой патологии и гибридных технологий ФГБУ «НМИЦ им. ак. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России. Концепция и вытекающая из неё гипотеза исследования базируются на известных, проверяемых фактах, согласуются с опубликованными клиническими данными по теме диссертации. Идея базируется на анализе практики, обобщении передового опыта. Использованы современные методики сбора и обработки исходной информации, представительные выборочные совокупности с обоснованием подбора объектов.

Личный вклад соискателя состоит в непосредственном участии в получении исходных данных, обработке и интерпретации полученных данных (обосновании выводов и основных положений), подготовке основных публикаций по выполненной работе.

На заседании 20.12. 2017 диссертационный совет принял решение присудить Саая Шораану Биче-ооловичу ученую степень кандидата медицинских наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 22 человек, из них 7 докторов наук по специальности 14.01.26; 3 доктора наук по специальности 03.03.04, участвовавших в заседании, из 27 человек, входящих в состав совета, дополнительно введены на разовую защиту 4 человека, проголосовали: за 22, против 0, недействительных бюллетеней 0.

Председатель

ЛОМИВОРОТОВ Владимир Владимирович

Ученый секретарь
диссертационного совета

Ленько Евгений Владимирович

20.12. 2017 г.

М.П.