

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА 21.2.004.03,
СОЗДАННОГО НА БАЗЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО
БЮДЖЕТНОГО ОБРАЗОВАТЕЛЬНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ ВЫСШЕГО
ОБРАЗОВАНИЯ «БАШКИРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ» МИНИСТЕРСТВА
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ ПО ДИССЕРТАЦИИ
НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ ДОКТОРА МЕДИЦИНСКИХ НАУК

Аттестационное дело № _____

Решение диссертационного совета от «28» октября 2023 г. №9

О присуждении Бутнару Денису Викторовичу, гражданину Российской Федерации, ученой степени доктора медицинских наук. Диссертация «Место тканевой инженерии в хирургическом лечении стриктур уретры у мужчин» по специальности 3.1.13 – Урология и андрология принята к защите 06 июля 2023 г., протокол № 8 диссертационным советом 21.2.004.03 на базе Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации 450008, город Уфа, ул. Ленина д.3, тел. +7-347-272-41-73, сайт www.bashgmu.ru, приказ Минобрнауки России о создании диссертационного совета № 93/нк от 26.01.2018 г.

Соискатель Бутнару Денис Викторович, 28.06.1978 года рождения. В 2002 году окончил Государственный Университет Медицины и Фармации им. Н. Тестемицану по специальности «Лечебное дело», Республика Молдова.

Диссертацию на соискание ученой степени кандидата медицинских наук на тему «Влияние витаминов, антиоксидантов и фитоэстрогенов на риск развития рака простаты» по специальности 14.01.23 «Урология» защитил в 2008 году, в диссертационном совете, созданном на базе ГОУ ВПО Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова Росздрава России.

В период подготовки диссертации являлся соискателем Института урологии и репродуктивного здоровья человека ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

В ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) с 2008 г. последовательно занимал должности: старшего

лаборанта курса урологии кафедры хирургии факультета послевузовского профессионального образования врачей; старшего лаборанта кафедры урологии лечебного факультета; ассистента кафедры урологии лечебного факультета; заведующего операционным блоком врача – уролога оперблока 4/5 Университетской клинической больницы №2 Клинического Центра; заместителя директора по научной работе НИИ Уронефрологии и репродуктивного здоровья человека; директора научно-технологического парка биомедицины; проректора по научно-исследовательской работе, проректора по международной деятельности, проректора по научной и международной деятельности.

В настоящее время в ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) занимает должности: начальника Управления по научному развитию, заместителя директора по научной работе Института урологии и репродуктивного здоровья человека, врача – уролога урологического отделения №3 УКБ№2.

Диссертация выполнена на базе Университетской клинической больницы №2 Клинического центра ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) в Институте урологии и репродуктивного здоровья человека.

Научный консультант: Глыбочко Петр Витальевич - доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, ректор Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

Официальные оппоненты: 1) Коган Михаил Иосифович - доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ростовский

государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра урологии и репродуктивного здоровья человека (с курсом детской урологии- андрологии), заведующий кафедрой;

2) 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, лечебный факультет, кафедра урологии и андрологии, заведующий кафедрой;

3) Кызласов Павел Сергеевич - доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Государственный научный центр Российской Федерации - Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна», центр урологии и андрологии, руководитель Центра, дали положительные отзывы о диссертации.

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Санкт-Петербург в своем положительном отзыве, подписанном Мосоян Мкртичом Семеновичем, доктором медицинских наук, профессором, заведующим кафедрой урологии с курсом роботической хирургии с клиникой лечебного факультета Института медицинского образования, указала, что диссертационная работа Бутнару Дениса Викторовича на тему: «Место тканевой инженерии в хирургическом лечении стриктур уретры у мужчин», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.13 – Урология и андрология, является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании собственных исследований автором решена актуальная научная проблема улучшения результатов лечения пациентов со стриктурой уретры, что вносит существенный вклад в развитие урологии и важно для практического здравоохранения. По своей актуальности, научной новизне, теоретической и

практической значимости, степени реализации полученных результатов, работа Бутнару Дениса Викторовича полностью соответствует требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013 г. (в редакции Постановлений Правительства РФ от 30.07.2014 N 723, от 21.04.2016 N 335, от 02.08.2016 N 748, от 29.05.2017 N 650, от 28.08.2017 N 1024, от 01.10.2018 N 1168, от 20.03.2021 N 426, от 11.09.2021 N 1539, от 26.09.2022 N 1690, от 26.01.2023 N 101, от 18.03.2023 N 415, с изм., внесенными Решением Верховного Суда РФ от 21.04.2014 N АКПИ14-115, Постановлением Правительства РФ от 26.05.2020 N 751), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора медицинских наук, а её автор заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.13 – Урология и андрология.

По теме диссертации соискатель имеет 41 научную работу, в том числе 31 работа в рецензируемых изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Российской Федерации для опубликования основных результатов на соискание учёной степени доктора медицинских наук, из них 28 работ в научных изданиях, индексируемых в международной базе данных SCOPUS, получено 2 патента РФ на изобретение.

Наиболее значимые научные работы по теме диссертации:

1. Vasyutin I., Butnaru D., Lyundup A. Timashev P., Vinarov A., Kuznetsov S., Atala A., Zhang Y. Frontiers in urethra regeneration: current state and future perspective // *Biomedical Materials (Bristol)*. – 2021. – Т. 16, № 4. – С. 042004 (Общий объём – 40 стр., авторский вклад – 15 стр.).

2. Barbagli G., Balò S., Bandini M., Fossati N., Montorsi F., Sansalone S., Butnaru D., Lazzeri M. Risk calculator for prediction of treatment-related urethroplasty failure in patients with penile urethral strictures // *International Urology and Nephrology*. – 2020. – Т. 52, № 6. – С. 1079-1085 (Общий объём – 6 стр., авторский вклад – 1 стр.).

3. Barbagli G., Bandini M., Balò S., Montorsi F., Sansalone S., Dominicis M.D., Butnaru D., Lazzeri M. Patient-reported outcomes for typical single cheek harvesting vs atypical lingual, labial or bilateral cheeks harvesting: a single-center analysis of more than 800 patients // *World Journal of Urology*. – 2020. – Т. 39, №6. – С. 2089-2097 (Общий объём – 8 стр., авторский вклад – 2 стр.).
4. Barbagli G., Balò S., Bandini M., Sansalone S., Butnaru D., Lazzeri M. Surgical treatment of bulbar urethral strictures: tips and tricks // *International Brazilian Journal of Urology*. – 2020. – Т. 46, № 4. – С. 511-518 (Общий объём – 7 стр., авторский вклад – 1,5 стр.).
5. Barbagli G., Balò S., Rimondi C., Fossati N., Montorsi F., Larcher A., Sansalone S., Butnaru D., Lazzeri M. Focus on internal urethrotomy as primary treatment for untreated bulbar urethral strictures: results from a multivariable analysis // *European Urology Focus*. – 2020. – Т. 6, № 1. – С. 164-169 (Общий объём – 5 стр., авторский вклад – 2 стр.).
6. Barbagli G., Balò S., Montorsi F., Sansalone S., Loreto C., Butnaru D., Bini V., Lazzeri M. Treatments of 1242 bulbar urethral strictures: multivariable statistical analysis of results // *World Journal of Urology*. – 2019. – Т. 37, № 6. – С. 1165-1171 (Общий объём – 6 стр., авторский вклад – 2 стр.).
7. Zurina I.M., Shpichka A.I., Saburina I.N., Kosheleva N.V., Gorkun A.A., Grebenik E.A., Kuznetsova D.S., Zhang D., Rochev Y.A., Butnaru D.V., Zharikova T.M., Istranova E.V., Zhang Y., Istranov L.P., Timashev P.S. 2D/3D buccal epithelial cell self-assembling as a tool for cell phenotype maintenance and fabrication of multilayered epithelial linings in vitro // *Biomedical Materials (Bristol)*. – 2018. – Т. 13, № 5. – С. 054104 (Общий объём – 24 стр., авторский вклад – 5 стр.).
8. Atala A., Danilevskiy M., Lyundup A., Glybochko P., Butnaru D., Vinarov A., Yoo J.J. The potential role of tissue-engineered urethral substitution: clinical and preclinical studies // *Journal of Tissue Engineering and Regenerative Medicine*. – 2017. – Т. 11, № 1. – С. 3-19 (Общий объём – 16 стр., авторский вклад – 8 стр.).

9. Шехтер А.Б., Гуллер А.Е., Истранов Л.П., Истранова Е.В., Бутнару Д.В., Винаров А.З., Захаркина О.Л., Курков А.В., Кантимеров Д.Ф., Антонов Е.Н., Марисов Л.В., Глыбочко П.В. Морфология коллагеновых матриц для тканевой инженерии (биосовместимость, биодegradация, тканевая реакция) // Архив патологии. – 2015. – Т. 77. – № 6. – С. 29-38 (Общий объём – 9 стр., авторский вклад – 1 стр.).

10. Глыбочко П.В., Аляев Ю.Г., Николенко В.Н., Шехтер А.Б., Винаров А.З., Истранов Л.П., Истранова Е.В., Абоянц Р.К., Люндуп А.В., Данилевский М.И., Гуллер А.Е., Елистратов П.А., Бутнару Д.В., Кантимеров Д.Ф., Машин Г.А., Титов А.С., Проскура А.В., Кудричевская К.В. Экспериментальное обоснование создания матрицы на основе децеллюляризированной сосудистой стенки с целью последующей заместительной уретропластики // Урология. – 2014. – № 6. – С. 41-46 (Общий объём – 5 стр., авторский вклад – 2 стр.).

11. Глыбочко П.В., Аляев Ю.Г., Николенко В.Н., Шехтер А.Б., Винаров А.З., Истранов Л.П., Истранова Е.В., Абоянц Р.К., Люндуп А.В., Данилевский М.И., Гуллер А.Е., Елистратов П.А., Бутнару Д.В., Кантимеров Д.Ф., Машин Г.А., Титов А.С., Проскура А.В., Кудричевская К.В. Заместительная уретропластика с использованием тканеинженерной конструкции на основе децеллюляризированной сосудистой матрицы и аутологичных клеток слизистой оболочки щеки: первый опыт // Урология. – 2015. – № 3. – С. 4-10 (Общий объём – 6 стр., авторский вклад – 3 стр.).

12. Глыбочко П.В., Аляев Ю.Г., Шехтер А.Б., Винаров А.З., Истранов Л.П., Истранова Е.В., Абоянц Р.К., Люндуп А.В., Крашенинников М.Е., Гуллер А.Е., Бутнару Д.В., Марисов Л.В., Кантимеров Д.Ф., Курков А.В., Сафронова Е.И., Воробьева Е.А., Ирицян М.М. Экспериментальное обоснование создания гибридной матрицы и тканеинженерной конструкции на основе сетки из полилактогликолида и реконструированного коллагена с целью последующей заместительной уретропластики // Урология. – 2015. – № 6. – С. 5-13 (Общий объём – 8 стр., авторский вклад – 3 стр.).

На диссертацию и автореферат поступили 5 положительных отзывов от:

- 1) заведующего кафедрой урологии, андрологии и сексологии ФГБОУ ВО «Красноярского государственного медицинского университета им. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, кандидата медицинских наук Фирсова Михаила Анатольевича, г. Красноярск,
- 2) ведущего научного сотрудника Отдела урологии и андрологии обособленного подразделения Медицинский научно-образовательный центр ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», доктора медицинских наук Сорокина Николая Ивановича, г. Москва,
- 3) заведующего кафедрой урологии ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, главного внештатного уролога и трансплантолога министерства здравоохранения Краснодарского края, доктора медицинских наук, профессора Медведева Владимира Леонидовича, г. Краснодар,
- 4) детского уролога-андролога отделения уро-андрологии Российской детской клинической больницы – филиал РНИМУ им Н.И. Пирогова, доктора медицинских наук Козырева Германа Владимировича, г. Москва,
- 5) заведующего отделением андрологии и урологии ФГБУ «НМИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии им ак. В.И.Кулакова» Минздрава России, доктора медицинских наук, доцента Гамидова Сафаила Исраил оглы, г. Москва.

Все отзывы положительные, вопросов и замечаний не содержат.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается их широкой известностью своими достижениями в данной отрасли науки; наличием публикаций в соответствующей сфере исследований; способностью определить научную, практическую ценность диссертации.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований разработана и внедрена техника создания и применения персонализированных тканеинженерных решений при хирургическом лечении пациентов со стриктурами уретры; разработан алгоритм выбора оперативного метода для оптимизации результатов

хирургического лечения пациентов со стриктурами уретры; определены оптимальные оперативные пособия в зависимости от этиологии, локализации и протяжённости стриктуры уретры, предшествовавшего лечения и соматического статуса пациента.

Разработаны и запатентованы новые подходы, используемые при лечении пациентов со стриктурами уретры за счет персонализированного подхода и тканеинженерных конструкций.

1. Способ получения мультипотентных мезенхимных стромальных клеток из пупочного канатика новорожденного (патент на изобретение 2744301 С1, 05.03.2021. Заявка № 2020124246 от 21.07.2020 г.).

2. Способ получения суспензии единичных жизнеспособных клеток из клеточных сфероидов (патент на изобретение 2779742 С1, 13.09.2022, Заявка: 2021123808, 10.08.2021 г.).

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

применение междисциплинарного подхода позволяет разрабатывать биомедицинские решения в реконструктивной пластике уретры, способные расширить арсенал хирурга и подобрать оптимальную стратегию лечения пациента при стриктуре уретры;

проведён анализ эффективности широкого спектра хирургических техник (анастомотических, увеличивающих, заместительных, комбинированных) при стриктурах уретры различной этиологии, протяжённости, локализации, а также в зависимости от анамнеза пациента;

Практическая значимость проведенных исследований обоснована тем, что:

сформулированы и внедрены практические рекомендации по использованию масштабируемой технологии формирования биоэквивалента уретры для применения в клинической практике;

разработан дизайн биоэквивалента уретры, который имел многослойную эпителиальную выстилку благодаря применению клеточных сфероидов при заселении матриц и был успешно клинически апробирован.

Сформированный конструкт обладал биосовместимостью и потенциально может быть использован с целью восстановления других тканей.

Научная новизна и практическая ценность. Диссертация посвящена разработке нового метода лечения стриктур мочеиспускательного канала, который основан на использовании тканеинженерных конструкций для замещения дефектов уретры. В диссертации отражено два способа создания тканеинженерных матриц — бесклеточный и клеточный, которые были протестированы *in vitro* и *in vivo* на животных моделях, а также в клинических исследованиях. Исследования включали оценку физических свойств, биосовместимости, биodeградации и других характеристик новых материалов. Также была разработана технология заселения графтов клетками буккального эпителия при помощи клеточных сфероидов, что позволяет достичь высокой плотности живых клеток на поверхности матрицы. Эта разработка может иметь применение не только в урологии, но и во многих других областях реконструктивно-пластической медицины.

Ценность научных работ соискателя ученой степени обоснована тем, что разработан эффективный алгоритм выбора метода лечения и оптимальный набор хирургических техник, позволяющий добиться стабильно высоких показателей эффективности хирургического лечения пациентов с стриктурами уретры.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что в настоящее время междисциплинарные разработки в области регенеративной медицины для реконструктивно-пластической хирургии являются одними из наиболее перспективных с точки зрения эффективности и персонализированного подхода. Применение передовых технологий и материалов в лечении стриктуры уретры может значительно повысить качество жизни пациентов и улучшить результаты лечения.

Полученные данные внедрены в работу Клиники урологии им. Р.М. Фронштейна УКБ №2 ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Результаты исследования используются в курсе лекций и практических занятий для студентов, ординаторов, аспирантов и врачей-урологов Института урологии и репродуктивного здоровья человека и Института регенеративной медицины Первого МГМУ им. И.М. Сеченова.

Оценка достоверности результатов исследования выявила, что:

результаты получены в процессе тщательного отбора и группирования пациентов, стратификации выборки, использования современных клинических и статистических методов исследования;

теория, изложенная в диссертации, построена на известных, проверяемых данных, согласуется с опубликованными результатами научных исследований отечественных и зарубежных авторов по теме диссертации;

использованные авторские результаты, данные литературы по рассматриваемой тематике, современные методики сбора и статистической обработки полученной информации - определяют достоверность полученных результатов, выводов и практических рекомендаций;

авторские результаты качественно совпадают с результатами, представленными в независимых источниках по тематике исследования.

Личный вклад соискателя состоит в самостоятельной формулировке цели и задач исследования, разработки дизайна экспериментов, проведения обследования большинства пациентов со стриктурой уретры, выполнения оперативных вмешательств у животных и большинства пациентов, выполнения статистического анализа полученных результатов и подготовке материалов диссертационного исследования для печати в виде статей.

В ходе защиты диссертации критических замечаний, влияющих на положительную оценку диссертации, высказано не было.

Соискатель Бутнару Денис Викторович ответил на задаваемые ему в ходе заседания вопросы и привел собственную аргументацию.

На заседании «28» октября 2023 г. диссертационный совет принял решение за разработку положений, совокупность которых можно квалифицировать как решение научной проблемы – улучшения результатов лечения пациентов со стриктурой уретры, присудить Бутнару Денису Викторовичу учёную степень доктора медицинских наук по специальности 3.1.13. Урология и андрология.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 13 человек, из них 7 докторов наук по специальности 3.1.13. Урология и андрология, участвовавших в заседании из 19 человек, входящих в состав совета, проголосовали за - 13, против – нет, недействительных бюллетеней – нет .

Председатель диссертационного совета,
Академик РАН, д. м. н., профессор

В. Н. Павлов

Ученый секретарь диссертационного совета,
д. м. н.

Г. М. Хасанова

Хасанова

| | |
|------------------|---------------------|
| Подпись | <i>В. Н. Павлов</i> |
| Заверяю: | |
| Ученый секретарь | |
| Минздрава России | |
| | <i>28.10.2023</i> |

