

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА 21.2.001.02,
СОЗДАННОГО НА БАЗЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО
БЮДЖЕТНОГО ОБРАЗОВАТЕЛЬНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ ВЫСШЕГО
ОБРАЗОВАНИЯ «АЛТАЙСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ
ФЕДЕРАЦИИ, ПО ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ
ДОКТОРА НАУК

аттестационное дело N _____
решение диссертационного совета от 13.06.2023 г. N 10

О присуждении Охоботову Дмитрию Александровичу, гражданину Российской Федерации, ученой степени доктора медицинских наук.

Диссертация «Оценка эффективности современных методов лечения мужского бесплодия и возможности использования обогащенных клеточных культур» по специальности 3.1.13 Урология и андрология (медицинские науки) принята к защите 13 февраля 2023г. (протокол № 5) диссертационным советом 21.2.001.02, созданным на базе Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (656031, Алтайский край, г. Барнаул, пр. Ленина, 40. Тел: +7(3852) 566-800, E-mail: rector@agmu.ru). Диссертационный совет 21.2.001.02 создан в соответствии приказом Министерства науки и высшего образования Российской Федерации от 11.07.2019 №652/нк на период действия номенклатуры специальностей научных работников, утвержденных приказом Минобрнауки России от 25.02.2009 №59; № 561/нк от 03 июня 2021г. на срок действия номенклатуры научных специальностей.

Соискатель Охоботов Дмитрий Александрович, 11.02.1977 года рождения.

В 2001 году соискатель окончил Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования Московскую медицинскую академию имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации по специальности «Лечебное дело» (диплом БВС №0738642).

В 2007 году освоил программу подготовки научных и научно-педагогических кадров в аспирантуре в ФГУ «Научно-исследовательский институт урологии Федерального агентства по высокотехнологичной медицинской помощи».

С 2010 года по настоящее время работает доцентом кафедры урологии и андрологии факультета фундаментальной медицины Федерального

государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова». С 2017 года является старшим научным сотрудником отдела урологии и андрологии клинических подразделений Медицинского научно-образовательного центра ФГБОУ ВО МГУ имени М.В. Ломоносова.

Диссертацию на соискание ученой степени кандидата медицинских наук «Влияние культур, обогащенных стволовыми клетками, на сперматогенез при экспериментальном двухстороннем крипторхизме» защитил «16» декабря 2008 г в диссертационном совете Д 208.056.01, созданном на базе ФГУ «Научно-исследовательский институт урологии Федерального агентства по высокотехнологичной медицинской помощи» по адресу 105425, Москва, 3-я Парковая ул., дом 51 (Приказ ВАК Минобрнауки России № 1к/109 от 16 января 2009 г; диплом серия ДКН № 073890).

Диссертация «Оценка эффективности современных методов лечения мужского бесплодия и возможности использования обогащенных клеточных культур» выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», Медицинский научно-образовательный центр Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова.

Научный консультант - доктор медицинских наук, профессор, академик РАН Камалов Армаис Альбертович, Обособленное подразделение Медицинский научно-образовательный центр Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», директор.

Официальные оппоненты:

Кузьменко Андрей Владимирович – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра урологии, профессор.

Кызласов Павел Сергеевич - доктор медицинских наук, доцент, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна» ФМБА России, г. Москва; кафедра урологии и андрологии Медико-биологического университета инноваций и непрерывного образования, доцент. Руководитель центра урологии и андрологии.

Калинина Светлана Николаевна - доктор медицинских наук,

профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-западный Государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра урологии, профессор.

дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация - Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Санкт-Петербург) в своем положительном отзыве, подписанным заведующим кафедрой урологии с курсом урологии с клиникой ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации Аль-Шукри Сальманом Хасуновичем, доктором медицинских наук, профессором, и утвержденным Полушиным Юрием Сергеевичем, доктором медицинских наук, профессором, академиком РАН, проректором по научной работе, указал, что по актуальности, новизне исследования и научной значимости, а также по объему и уровню проведенного исследования диссертационная работа Охоботова Дмитрия Александровича полностью соответствует п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней» от 24.09.2013 г. № 842 (с изменениями от 26.09.2022, №1690) утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора медицинских наук, а её автор Охоботов Дмитрий Александрович заслуживает присуждения искомой степени доктора медицинских наук по специальности - 3.1.13 - «Урология и андрология» (медицинские науки).

Соискатель имеет 236 печатных работ, в том числе, по теме диссертации опубликовано 76 печатных работ, из них 19 статей в рецензируемых научных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации и 9 в журналах, индексируемых в международных базах данных Scopus и PubMed, получено 3 патента на изобретение.

Наиболее значимые научные работы по теме диссертации:

1. Estimation of leydig cell population under experimental therapy by fortified cell culture in abdominal cryptorchidism / A. Kamalov, D. Ohobotov, Y. Kudryavtsev et al. // *American Journal of Men's Health*. — 2009. — Vol. 6, no. 3. — P. 273–273;

2. Стволовые клетки и их использование в современной клинической практике / Камалов А. А., Охоботов Д. А. // *Урология*. — 2012. — № 5. — С. 105–114.

3. Сравнение репаративных особенностей тестикулярной ткани у молодых и половозрелых животных на модели двухстороннего абдоминального крипторхизма (экспериментальная работа / И. Д. Кирпатовский, Д. Л. Титаров, В. А. Бычков и др. // *Вестник Российского университета дружбы народов. Серия Медицина*. — 2012. — Т. 1, № 4. — С. 11–15.

4. Анализ неудач консервативного лечения клинических форм мужской infertility / А. А. Камалов, Д. А. Охоботов, В. К. Дзитиев и др. // *Уральский медицинский журнал*. — 2018. — Т. 164, № 9. — С. 133–136.

5. Mesenchymal stromal cell secretome as a promising tool for male infertility treatment / G. D. Sagaradze, N. A. Basalova, V. I. Kirpatovsky et al. // *Human Gene Therapy*. — 2019. — P. A218.

6. Application of rat cryptorchidism model for the evaluation of mesenchymal stromal cell secretome regenerative potential / G. D. Sagaradze, N. A. Basalova, V. I. Kirpatovsky et al. // *Biomedicine and Pharmacotherapy*. — 2019. — Vol. 109. — P. 1428–1436.

7. A magic kick for regeneration: role of mesenchymal stromal cell secretome in spermatogonial stem cell niche recovery / G. Sagaradze, N. Basalova, V. Kirpatovsky et al. // *Stem cell research & therapy*. — 2019. — Vol. 10, no. 1. — P. e342.

Общий объем публикаций составил 19, 53 печатных листа и содержит 64 % авторского вклада.

На автореферат поступило 5 отзывов:

1. Медицинский институт ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», доктора медицинских наук, профессора кафедры урологии и оперативной нефрологии с курсом онкоурологии Епифановой Майи Владимировны.

2. ФГБОУ ВО «Ростовского государственного медицинского университета» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктора медицинских наук, доцента, профессора кафедры урологии и репродуктивного здоровья человека (с курсом детской урологии - андрологии) Белоусова Игоря Ивановича.

3. НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, ведущего научного сотрудника отдела андрологии и репродукции человека, кандидата медицинских наук Красняк Степана Сергеевича.

4. ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ассистента кафедры урологии; старшего научного сотрудника лаборатории эндокринологии ФГБНУ «Федерального исследовательского центра фундаментальной и трансляционной медицины», кандидата медицинских наук Епанчинцевой Елены Александровны.

5. Акционерное Общество Медицинский центр «Авиценна», доктора медицинских наук, врача уролога, хирурга, онкоуролога, заведующего хирургическим отделением Холтобина Дениса Петровича.

Все отзывы положительные, критических замечаний и вопросов не содержат.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается их компетентностью в изучаемой соискателем области клинической медицины, наличием не менее 5 рецензируемых научных работ, посвященных лечению мужского бесплодия и отсутствием совместного авторства в публикациях с соискателем.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

- *разработана* научная концепция использования секрета мезенхимальных стволовых клеток жировой ткани для активизации регенерирующих процессов в поврежденных тканях яичка, причем, используемая технология, позволила создать на основе секрета новый лекарственный препарат, который в настоящее время проходит регистрационный этап 1 и 2 фазы клинических испытаний, что способствует внедрению данной методики в клиническую практику.

- *введена* методика комплексной оценки иммуногистохимических маркеров контроля активности различных фаз жизнедеятельности стволовых клеток в тестикулярной нише, что позволило, наряду с традиционными методами получить новые и высоко актуальные данные по функционированию главных процессов жизнедеятельности стволовых и прогениторных клеток, в условиях поврежденной клеточной ниши.

- *доказано*, что секретом стволовых клеток обладает репродуктивным восстановительным потенциалом, сравнимым с самими клеточными культурами, но при этом более безопасен и предсказуем.

- *предложены* оригинальные технологические решения, подтвержденные тремя патентами РФ (Патент №2408378 «Способ лечения хронического простатита» заявл. 15.02.2008: опубл. 10.01.11; Патент №2652902 «Способ стимуляции сперматогенеза» заявл. 26.12.2016: опубл. 03.05.2018; Патент

№2653779 «Способ стимуляции сперматогенеза» заявл. 26.12.2016 : опубл. 14.05.2018), что подчеркивает перспективность использования этих новых идей в науке.

Теоретическая значимость исследования: обоснована тем, что:

- *доказаны* клинические эффекты терапии обогащенными клеточными культурами, а также сравнительные эффекты кондиционированных культуральных сред с факторами роста на экспериментальных животных моделях, что значительно расширяет представление об изучаемом заболевании. Полученные данные по изучению прогностической эффективности методов лечения, расширяют границы применимости полученных результатов, дают понятие об их успешности в зависимости от провоцирующих причин и их сочетания.

- *показан* комплексный анализ качества и эффективности восстановления сперматогенеза и фертильности в эксперименте, с помощью культур, обогащенных стволовыми/ прогениторными клетками в ксеногенном, аллогенном и аутологичном вариантах на животной модели двухстороннего абдоминального крипторхизма.

- *раскрыты* возможности параллельного использования методик линейного контроля (сперматологические, гистологические, гормональные, иммуногистохимические и другие), обеспечивающие получение новых результатов на всех этапах проведения диссертационного исследования, что подтверждает стройность разрабатываемой гипотезы, и логично формирует выводы и практические рекомендации, связывая их с поставленными задачами.

- *изложенные* результаты, полученные в работе, позволили расширить научные знания о функции сперматогенной клеточной ниши, о механизмах репарационного ответа на введение просперматогенных факторов роста клеточного происхождения.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что в работе

- *разработан и внедрен* способ стимуляции сперматогенеза методом инъекционного введения под белочную оболочку яичка суспензии мультипотентных стромальных клеток жировой ткани человека (патент на изобретение № 2653779 С1, заявка 2016151258 от 26.12.2016, опубликовано 14.05.2018, бюл.№14).

- *разработан и внедрен* способ стимуляции сперматогенеза путем введения под белочную оболочку яичка биоматериала, содержащего смесь из активного компонента и основы (патент на изобретение № 2652902 С1, заявка

2016151259 от 26.12.2016, опубликовано 3.05.2018, бюл. №13).

- *разработана методика* иммуногистохимического анализа системы контроля за большинством функций стволовых клеток в яичке, которая позволяет оценить активность клеток, обладающих свойствами стволовости, их активную дифференцировку и пролиферацию.

- *определены* прогностические возможности современных методов лечения мужского бесплодия, включая вспомогательные репродуктивные технологии в зависимости от провоцирующих причин формирования мужского фактора и их совместногоотягощающего течения.

- *представлены* наиболее значимые факторы, угнетающие сперматогенез, даны рекомендации по их преодолению.

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

- *для экспериментальных работ* результаты получены на сертифицированном оборудовании, выполненные работы могут быть воспроизведены в различных условиях в учреждениях, имеющих необходимое оснащение и сертифицированное оборудование.

- *теория*, проверенная в работе, построена на известных, проверяемых данных, фактах и согласуется с опубликованными экспериментальными данными по теме диссертации или по смежным отраслям, например, в биологии и клеточной медицине. Полученные результаты освещены в ведущих международных печатных журналах и согласуются с данными, полученными другими, в том числе независимыми зарубежными авторами.

- *использованы* в работе современные методики сбора и обработки исходной информации. Высокая степень достоверности научных положений, выводов и заключений, сформулированных в диссертационном исследовании, определяется достаточным объемом исследований, обоснованным подбором материала, полученном на большом числе наблюдений.

Личный вклад соискателя состоит в:

- *разработке* дизайна исследования, проведении экспериментального и клинического этапа исследования,

- *проведение* лечения пациентов и оценки эффективности современной терапии мужского бесплодия,

- *формировании* расчетных таблиц и статистической обработке полученных результатов.

Автор лично рассчитывал индексы Астраханцева-Соловьева для всех групп экспериментальных животных, проводил оперативные пособия по формированию и устранению последствий модели двухстороннего абдоминального крипторхизма, проводил забор биообразцов для

гормонального, гистологического и иммуногистохимического контролей.

Принимал активное участие в написании и подготовке основных публикаций по результатам, полученных на всех этапах работы, апробировал работу на Российских и международных тематических форумах.

Все публикации по выполненной работе подготовлены лично автором или при его непосредственном участии.

Соискателем самостоятельно написана диссертация и автореферат, признаков недобросовестного заимствования не выявлено.

Соискатель Охоботов Д.А. ответил на все задаваемые ему в ходе заседания вопросы, и привел собственную аргументацию при возникновении дополнительных вопросов.

На заседании 13.06.2023 г. диссертационный совет принял решение - за решение научной проблемы по улучшению результативности терапии пациентов с мужским бесплодием и разработку альтернативных современных методов лечения с использованием мезенхимальных стволовых клеток и продуктов их секреции, имеющей важное социально-экономическое и медицинское значение, присудить Охоботову Дмитрию Александровичу ученую степень доктора медицинских наук по специальности 3.1.13 «Урология и андрология» (медицинские науки).

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 19 человек, из них 7 докторов наук, участвовавших в заседании, из 23 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за - 18, против - 1, недействительных бюллетеней - 0.

Председатель
диссертационного совета,
д.м.н. профессор

Цеймах Евгений Александрович

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

Дударева Юлия Алексеевна

Дата оформления заключения 14.06.2023