

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА 21.2.058.07 НА БАЗЕ
ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО АВТОНОМНОГО
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ Н.И. ПИРОГОВА»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ ПО
ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ КАНДИДАТА
НАУК

аттестационное дело № _____
решение диссертационного совета от 23.12.2021 № 3

О присуждении Губскому Илье Леонидовичу, гражданину Российской Федерации ученой степени кандидата медицинских наук.

Диссертация «Импульсные МРТ-последовательности, взвешенные по магнитной восприимчивости, в исследовании геморрагической трансформации при острой фокальной ишемии мозга (клинико-экспериментальное исследование)» по специальностям 1.5.2 – Биофизика, 3.1.25. – Лучевая диагностика принята к защите 14.10.2021г., протокол № 3, диссертационным советом 21.2.058.07 на базе Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, (приказ № 1135/нк от 23.09.2015г.), почтовый адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, д.1.

Соискатель Губский Илья Леонидович 1988 года рождения, окончил отделение медицинской биофизики медико-биологического факультета ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Министерства здравоохранения Российской Федерации в 2013 году по специальности «Медицинская биофизика» (по окончании присвоена квалификация врач-биофизик). С 2015 по 2018 гг. обучался в очной аспирантуре по специальности 14.01.13 - Лучевая диагностика, лучевая терапия в НИИ цереброваскулярной патологии и инсульта ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Министерства здравоохранения Российской Федерации. В настоящее время работает

старшим научным сотрудником научно-исследовательского центра радиологии и клинической физиологии Федерального государственного бюджетного учреждения «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» Федерального медико-биологического агентства.

Диссертация выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» Федерального медико-биологического агентства.

Научные руководители:

Осипов Анатолий Николаевич - член-корреспондент РАН, доктор биологических наук, профессор, заведующий кафедрой общей и медицинской биофизики медико-биологического факультета ФГАОУ ВО "Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова" Минздрава России;

Лелюк Владимир Геннадьевич - доктор медицинских наук, профессор, руководитель научно-исследовательского центра радиологии и клинической физиологии Федерального государственного бюджетного учреждения «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» Федерального медико-биологического агентства.

Официальные оппоненты:

Петряйкин Алексей Владимирович - кандидат медицинских наук, доцент, ведущий научный сотрудник сектора стандартизации и контроля качества отдела инновационных технологий государственного бюджетного учреждения здравоохранения г. Москвы «Научно-практический клинический центр диагностики и телемедицинских технологий Департамента здравоохранения города Москвы»;

Синицын Валентин Евгеньевич - доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделом лучевой диагностики медицинского научно-образовательного центра Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова».

Оппонентами даны положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России) в своем положительном заключении, подписанном Носаревым Алексеем Валерьевичем – доктором медицинских наук, доцентом, профессором кафедры биофизики и функциональной диагностики Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России) и утвержденном Ратькиным Александром Валентиновичем – доктором медицинских наук, доцентом, и.о. ректора Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол №11 от 17 ноября 2021 года) отметила, что работа имеет важное фундаментальное и прикладное значение; показано, что импульсная последовательность SWI, взвешенная по магнитной восприимчивости, обладает лучшим уровнем чувствительности в сравнении с другими 5 последовательностями, взвешенными по магнитной восприимчивости, в свою очередь, чувствительность последних возрастает с увеличением магнитной индукции; проведенное исследование позволило разработать модель и охарактеризовать (качественно и количественно) процесс биodeградации внутримозгового кровоизлияния с использованием МР-методов, взвешенных по магнитной восприимчивости, и расширить представления о биологических процессах, определяющих МРТ-изменения при данной патологии; практическая значимость работы заключается в обосновании рекомендаций по использованию МРТ-методов, взвешенных по магнитной восприимчивости, для визуализации геморрагической трансформации у экспериментальных животных с моделью церебрального инфаркта и у людей с инфарктом мозга;

изучены частота геморрагической трансформации на экспериментальной модели инфаркта мозга у крыс при различных путях трансплантации стволовых клеток, что имеет большое практическое значение и должно учитываться при осуществлении дальнейших исследований терапевтической эффективности клеточной терапии при инфаркте мозга, а также трансляции разрабатываемой технологии в клинику; визуализация меченных суперпарамагнитной меткой стволовых клеток при высокопольной МРТ даже в малых количествах обосновывает возможность объективной оценки их миграции в экспериментальных и клинических исследованиях. Отзыв содержит два вопроса дискуссионного характера, касающихся термина «наночастицы» и коррекции режимов работы свехвысокопольных томографов в перспективе. В заключении отмечается, что диссертационная работа содержит новое решение актуальной научной задачи изучения особенностей диагностики церебральных изменений, выявляемых методами МРТ, взвешенными по магнитной восприимчивости, у пациентов с ишемическим инсультом и у экспериментальных животных с естественным течением острой фокальной церебральной ишемии и в условиях применения клеточной терапии, имеющей существенное значение для медицинской биофизики и лучевой диагностики; по своей актуальности, научной новизне, теоретической и научно-практической значимости, достоверности полученных результатов и обоснованности выводов диссертационная работа полностью отвечает требованиям на соискание ученой степени кандидата наук согласно п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утверждённого постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 29.09.2013 г. (с изменениями в редакции постановлений Правительства РФ № 335 от 21.04.2016 г. , № 748 от 02.08.2016 г., №650 от 29.05.2017г., № 1024 от 28.08.2017г., № 1168 от 01.10.2018г.), а сам автор И.Л. Губский заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям: 1.5.2. – Биофизика, 3.1.25. – Лучевая диагностика.

Соискатель имеет 17 опубликованных работ по теме диссертации, включая 5 статей в журналах, рекомендованных ВАК при Минобрнауки

России для публикации материалов диссертационных работ (из них 5 – в научных изданиях, индексируемых в международных базах Scopus и WoS) и 12 тезисов докладов на конгрессах и конференциях. Общий объем публикаций составил 3,9 печатных листов и содержит 84 % авторского вклада. Оригинальность работы, согласно системе «Антиплагиат», составляет 95,74%.

Наиболее значимые научные работы по теме диссертации:

1. Namestnikova D. Methodological aspects of MRI of transplanted superparamagnetic iron oxide-labeled mesenchymal stem cells in live rat brain / Gubskiy I., Kholodenko I., Melnikov P., Sukhinich K., Gabashvili A., Vishnevskiy D., Soloveva A., Abakumov M., Vakhrushev I., Lupatov A., Chekhonin V., Gubsky L., Yarygin K. // PLoS One. – 2017. – Т. 12, № 10. – С. e0186717. IF (JCR) – 3,24
2. Gubskiy I.L. MRI Guiding of the Middle Cerebral Artery Occlusion in Rats Aimed to Improve Stroke Modeling / Namestnikova D.D., Cherkashova E.A., Chekhonin V.P., Baklaushev V.P., Gubsky L.V., Yarygin K.N. // Transl Stroke Res. – 2018. – Т. 9, № 4. – С. 417-425. IF (Springer) – 6,247
3. Namestnikova D.D. Intra-Arterial Stem Cell Transplantation in Experimental Stroke in Rats: Real-Time MR Visualization of Transplanted Cells Starting With Their First Pass Through the Brain With Regard to the Therapeutic Action / Gubskiy I.L., Revkova V.A., Sukhinich K.K., Melnikov P.A., Gabashvili A.N., Cherkashova E.A., Vishnevskiy D.A., Kurilo V.V., Burunova V.V., Semkina A.S., Abakumov M.A., Gubsky L.V., Chekhonin V.P., Ahlfors J.E., Baklaushev V.P., Yarygin K.N. // Front Neurosci. – 2021. – Т.2, №15. – С. 641970. IF (Frontiers) – 4,677
4. Гудкова В.В. Геморрагическая трансформация инфаркта мозга в постинсультном периоде (клиническое наблюдение) / Губский Л.В., Губский И.Л., Панов Г.В., Волкова Н.Н., Никогосова А.К., Логунова Т.А., Гуцалюк А.Г., Подерина В.П., Кимельфельд Е.И., Усанова Е.В. // Consilium Medicum. – 2016. – Т. 18, № 2. – С. 27-30. IF (РИНЦ) – 0,625
5. Cherkashova E.A. Comparative Analysis of the Effects of Intravenous Administration of Placental Mesenchymal Stromal Cells and Neural Progenitor

Cells Derived from Induced Pluripotent Cells on the Course of Acute Ischemic Stroke in Rats / Burunova V.V., Bukharova T.B., Namestnikova D.D., Gubskii I.L., Salikhova D.I., Galitsina E.V., Leonov G.E., Chekhonin V.P., Gubskii L.V., Kisevlev S.L., Goldstein D.V., Yarygin K.N. // Bull Exp Biol Med. – 2019. – T. 166, № 4. – С. 558-566. IF (Springer) – 0,804

На автореферат поступили отзывы от:

Ланкина Вадима Зиновьевича, доктора биологических наук, профессора, руководителя Отдела биохимии свободнорадикальных процессов Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

В отзыве отмечено, что автором в работе разработан и реализован алгоритм автоматического определения содержимого гематомы с использованием количественного МР-исследования и таких подходов как T1-, T2-, T2*-релаксация и измерение коэффициента диффузии молекул воды; разработанная математическая модель позволила автоматически отличать друг от друга участки гематомы, содержащие дезоксигемоглобин и метгемоглобин, а также определять агрегатное состояние крови в гематоме; работа соискателя выполнена с применением актуальных методов исследования и анализа полученных данных, выводы соответствуют поставленным задачам и содержат количественные параметры, подтверждающие их; автореферат полностью отражает основное содержание диссертационной работы и соответствует требованиям ВАК; работа является актуальной, завершённой научно-квалификационной работой, содержащей новое решение актуальной научной задачи, имеющей существенное значение для медицинской биофизики и лучевой диагностики. Отзыв критических замечаний не содержит.

Коновалова Родиона Николаевича, кандидата медицинских наук, старшего научного сотрудника, врача-рентгенолога Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный центр неврологии».

Отзыв на автореферат содержит оценку актуальности работы и научной новизны исследования. Отмечается, что впервые с применением магнитно-резонансной томографии у экспериментальных животных с моделью острой фокальной церебральной ишемии продемонстрированы различия частоты геморрагической трансформации ишемического очага в зависимости от способа трансплантации мезенхимальных стволовых клеток и при естественном течении инфаркта мозга. Работа полностью соответствует требованиям, предъявляемым к диссертационным работам на соискание ученой степени кандидата наук. Отзыв критических замечаний не содержит.

Панасенко Олега Михайловича, доктора биологических наук, профессора, заведующего лабораторией Федерального государственного бюджетного учреждения «Федеральный научно-клинический центр физико-химической медицины Федерального медико-биологического агентства».

В отзыве на автореферат отмечено, что полученные диссертантом данные, свидетельствующие о том, что модель на основании градиентного бустинга на деревьях решений способна автоматически определять состав экспериментальной гематомы, но не позволяет установить содержимое очагов петехиальной геморрагической трансформации при экспериментальном инфаркте мозга у крыс; работа выполнена с применением современных методов исследования и анализа полученных данных, выводы исследования соответствуют поставленным задачам и содержат количественные параметры, подтверждающие их. Принципиальных замечаний к автореферату нет, кроме неуместного использования термина «наночастицы» для частиц оксида железа диаметром 0,50-0,99 мкм, правильнее было бы использовать термин «микрочастицы»;

Кондакова Антона Кирилловича, кандидата медицинских наук, врача - рентгенолога Федерального государственного бюджетного научного учреждения здравоохранения Центральная клиническая больница Российской академии наук.

В отзыве отмечено, что экспериментальное моделирование различных состояний распада гемоглобина и их спектрофотометрическая и магнитно-

резонансная характеристика позволили автору разработать алгоритм автоматизированной классификации продуктов деградации гемоглобина в гематоме; в работе определены показания и возможности МР-последовательности, чувствительной к магнитной восприимчивости, в выявлении и дифференцировании геморрагической трансформации при фокальной церебральной ишемии, а также возможности применения этой последовательности для оценки проводимой высокотехнологичной клеточной терапии; представленные практические рекомендации изложены четко и подробно, и могут быть имплементированы в клиническую практику врачей-рентгенологов, неврологов, нейрохирургов и смежных специалистов. Отзыв содержит рекомендацию в качестве дискуссионного вопроса при защите диссертации обсудить проверку возможности классификации продуктов распада гемоглобина в клинической практике. Принципиальных замечаний к автореферату и диссертации нет.

Рамазанова Ганипы Рамазановича, кандидата медицинских наук, заведующего научным отделением неострой неврологии и восстановительного лечения Государственного бюджетного учреждения здравоохранения г. Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи имени Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения г. Москвы».

В отзыве отмечается, что работа выполнена с применением современных биофизических и радиологических методов, подробно описанными в разделе «Материал и методы». Автором использованы адекватные методы анализа. Данные, полученные диссертантом, являются достоверными и воспроизводимыми, выводы соответствуют поставленным цели и задачам. Автореферат отражает основное содержание диссертационной работы И.Л. Губского, написан литературным языком и соответствует требованиям ВАК, оформлен традиционно. Отзыв критических замечаний не содержит.

Михайлова Азата Игоревича, кандидата медицинских наук, заведующего отделом лучевой диагностики Государственного бюджетного

учреждения здравоохранения «Городская клиническая больница имени С.П. Боткина Департамента здравоохранения города Москвы».

В отзыве отмечена актуальность, методология и результаты исследования. Отмечен оптимальный дизайн исследования, включающий большое количество различных данных, что позволило объективно оценить клинические результаты, получить статистически достоверную информацию и на этом основании сделать обоснованные выводы и предположить практические рекомендации. Отзыв не содержит замечаний и вопросов.

Выбор официальных оппонентов обосновывается наличием у них публикаций в рецензируемых отечественных и международных журналах по тематике, представленной к защите диссертации, выбор ведущей организации – широко известными прикладными и научными достижениями в области медицинской биофизики и лучевой диагностики.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

- выявлено, что изображения, взвешенные по магнитной восприимчивости SWI, обладают наилучшей визуализацией геморрагических изменений по сравнению с другими импульсными последовательностями, взвешенными по магнитной восприимчивости, на МР-системе с магнитной индукцией поля 1,5 Тл. На экспериментальной МР-системе с магнитной индукцией поля 7 Тл SWI демонстрирует схожие показатели с импульсными последовательностями MEDIC и FLASH.

- установлено, что геморрагическая трансформация у пациентов с инфарктом мозга чаще развивается в конце первых суток в 14,3% случаев и на 5–7 сутки – в 23,3% случаев. Наиболее частым типом геморрагической трансформации инфаркта мозга явилось петехиальное кровоизлияние, суммарная частота которого составила 81%.

- показано, что геморрагическая трансформации экспериментального церебрального инфаркта у крыс достоверно чаще встречается при стереотаксическом введении мезенхимальных стволовых клеток на 14 сутки в

сравнении с контрольной группой животных с естественным течением смоделированного ишемического инсульта. Геморрагическая трансформация ишемического очага при внутриартериальном и внутривенном введении мезенхимальных стволовых клеток встречается с одинаковой частотой в опытной и контрольной группах.

- продемонстрировано, что с использованием количественного МР-исследования, алгоритмов машинного обучения и математической модели возможно отличать друг от друга участки гематомы, содержащие дезоксигемоглобин и метгемоглобин, а также определять агрегатное состояние крови в гематоме.

- показано, что импульсная последовательность SWI обладает наилучшей визуализацией мезенхимальных стволовых клеток, меченных суперпарамагнитной меткой, трансплантированных стереотаксически, в сравнении с T2- и T2*-взвешенными изображениями. Последовательность SWI позволяет достоверно визуализировать меченные мезенхимальные стволовые клетки при их стереотаксическом введении в минимальной концентрации 102 клеток в 20 мкл физиологического раствора.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

разработана модель и охарактеризован (качественно и количественно) процесс биodeградации внутримозгового кровоизлияния с использованием МР-методов, взвешенных по магнитной восприимчивости, что позволяет расширить представления о биологических процессах, определяющих МРТ-изменения при данной патологии; показано, что импульсная последовательность, взвешенная по магнитной восприимчивости SWI, обладает лучшим уровнем соотношения регистрируемого сигнала к окружающему фону по сравнению с другими последовательностями, взвешенными по магнитной восприимчивости – более чем в три раза, в свою очередь чувствительность последних возрастает с увеличением магнитной индукции.

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

изучены частоты геморрагической трансформации на экспериментальной модели инфаркта мозга у крыс при различных путях трансплантации стволовых клеток, что имеет практическое значение и может учитываться при осуществлении дальнейших исследований терапевтической эффективности клеточной терапии при инфаркте мозга, а также трансляции разрабатываемой технологии в клинику; визуализация меченных суперпарамагнитной меткой стволовых клеток при высокопольной МРТ даже в малых количествах обосновывает возможность объективной оценки их миграции в экспериментальных и клинических исследованиях, что может использоваться в трансляционных исследованиях; обоснованы рекомендации по использованию МРТ-методов, взвешенных по магнитной восприимчивости, для визуализации геморрагической трансформации у экспериментальных животных с моделью церебрального инфаркта и у людей с инфарктом мозга.

Результаты диссертационной работы внедрены в повседневную клиническую практику отделения общей рентгенологии, рентгеновской компьютерной и магнитно-резонансной томографии НИЦ радиологии и клинической физиологии ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» ФМБА России, рентгенологического отделения ГБУЗ города Москвы «Городская клиническая больница имени С.С. Юдина Департамента здравоохранения города Москвы», применяются при осуществлении научно-исследовательских разработок НИЦ радиологии и клинической физиологии ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» ФМБА России, в центре коллективного пользования "Медицинские и биотехнологические нанотехнологии" Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Оценка достоверности результатов исследования выявила ее высокий уровень, который был достигнут благодаря использованию современных и высокотехнологичных методов исследования и статистических методов, в том числе – математических методов машинного обучения; выводы аргументированы, научно обоснованы и полностью вытекают из результатов проведенных автором исследований. Оригинальность работы, согласно системе «Антиплагиат», составляет 95,74%.

Личный вклад соискателя состоит в его непосредственном участии на всех этапах проведения исследования, получении и обработке экспериментальных данных, создании дизайна исследования, разработке и имплементации методов машинного обучения, статистической обработке и теоретическом обобщении полученных результатов. Основные результаты диссертационной работы представлены лично автором на 12-ти российских и международных конференциях.

Диссертационным советом сделан вывод о том, что диссертация представляет собой научно-квалификационную работу, которая полностью соответствует требованиями п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24.09.2013г. (с изменениями в редакции постановлений Правительства Российской Федерации №335 от 21.04.2016г., №748 от 02.08.2016г., №650 от 29.05.2017г., №1024 от 28.08.2017г., №1168 от 01.10.2018г.), в ней отсутствуют недостоверные сведения об опубликованных соискателем ученой степени работах, в которых изложены основные научные результаты, в диссертации отсутствует заимствованный материал без ссылки на автора и (или) источник заимствования.

На заседании 23 декабря 2021 года диссертационный совет принял решение присудить Губскому Илье Леонидовичу ученую степень кандидата медицинских наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 25 человек, из них 7 докторов наук по специальности 1.5.2. – Биофизика (медицинские науки), 3 доктора наук по специальности 3.1.25. –

Лучевая диагностика (медицинские науки), участвовавших в заседании, из 34 человек, входящих в состав совета, дополнительно введены на разовую защиту 3 доктора наук по специальности 3.1.25. – Лучевая диагностика (медицинские науки) проголосовали: за присуждение ученой степени – 25 , против присуждения ученой степени - нет, недействительных бюллетеней - нет.

Председатель диссертационного
совета, доктор биологических наук,
профессор

Кузнецов Дмитрий Анатольевич

Учёный секретарь диссертационного
совета, доктор медицинских наук,
профессор

Кягова Алла Анатольевна

24.12.2021г.

