



МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ
БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО
ОБРАЗОВАНИЯ
АЛТАЙСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
(ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России)
пр. Ленина, 40, г. Барнаул, 656038
Тел.(3852)368848, факс (3852) 366000
E-mail: rector@agmu.ru
ОКПО 01962853, ОГРН
ИНН 2225003156.

« _____ » _____

«УТВЕРЖДАЮ»

Ректор Федерального государственного
бюджетного образовательного
учреждения высшего образования
«Алтайский государственный
медицинский университет»
Министерства здравоохранения
Российской Федерации

аук, профессор
Игоревна

_____ 2022 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации – о научно-практической значимости диссертационной работы Шевелы Александра Андреевича на тему «Патоморфологические реакции на внедрение металлических имплантатов в костную ткань в условиях применения клеточных технологий (экзосом мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток) в эксперименте», представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.3.2 – патологическая анатомия (медицинские науки)

Актуальность проблемы. В настоящее время постоянно возрастает число больных с повреждениями, воспалительными и деструктивными процессами в различных костях. Травма и воспаление в костных тканях приводят к появлению дефектов, которые не всегда могут самостоятельно регенерировать и требуют проведения процедуры замещения утраченных тканей имплантатами. Определенные перспективы для улучшения результатов лечения костных дефектов имеют клеточные технологии. Клетки влияют друг на друга и обмениваются функциональными белками и генетическим материалом через внеклеточные комплексы – экзосомы и микровезикулы, которые играют важную роль в регенерации тканей. Экзосомы опосредуют межклеточные связи и содержат сигнальные органеллы, которые передают определенную информацию от определенной клетки к клеткам-мишеням. Благодаря этим свойствам экзосомы рассматриваются в настоящее время как новые инструменты для различных терапевтических подходов, включая иммуномодуля-

торную и регенеративную терапию.

Однако в научной литературе слабо освещены вопросы морфогенеза при остром и хроническом воспалительных процессах в костных тканях при замещении дефектов металлическими имплантатами, в том числе и в условиях проведения клеточной терапии экзосомами мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток (ЭМСК). Следует отметить малочисленность и разрозненность данных о реакциях тканей на внедрение имплантатов, изготовленных из одного и того же материала, но с разным характером поверхности, а также об изменениях регионарных лимфатических узлов после применения клеточных технологий.

Диссертация А.А.Шевелы написана по классической схеме: введение, обзор литературы, глава, в которой представлены материал и методы исследования, 4 главы, содержащие собственные результаты с их обсуждением, заключение, выводы, практические рекомендации и список использованной литературы, который включает 379 источников (76 отечественных и 303 иностранных). Работа изложена на 221 странице компьютерного текста. Работа иллюстрирована 20 таблицами и 62 рисунками отличного качества, написана понятным, хорошо читаемым языком, содержит актуальные данные об изменениях в дефекте костной ткани дистального отдела конечности в процессе имплантации металлическим винтовым изделием и при коррекции ЭМСК.

Представленные в современной научной литературе противоречивые и взаимоисключающие сведения об эффективности использования ЭМСК в хирургии, стоматологии, травматологии и ортопедии, а также явная недостаточность патоморфологических исследований при клеточной терапии повреждений и тканевых дефектов определили цель и задачи проведенного исследования.

Обоснованность и достоверность полученных результатов, выводов и рекомендаций подтверждается большим объемом патоморфологических, рентгенологических и экспериментальных наблюдений – патоморфологические исследования костей с мягкими тканями задних конечностей выполнены у 107 беспородных кроликов.

Применены современные методы комплексного патоморфологического анализа – световая и люминесцентная микроскопия, рентгенография, рентген-денситометрия, морфометрия; использованы клеточные технологии (выделение ЭМСК и окраска их мембран флюоресцентных красителем). Методы исследования адекватны поставленной цели, информативны. Достоверность результатов подтверждена статистической обработкой с использованием современных компьютерных программ.

Диссертационная работа выполнена на современном уровне. Выводы и рекомендации, сделанные в диссертационной работе, соответствуют поставленным

цели и задачам, обоснованы и логично вытекают из полученных результатов. Полученные данные служат базой для разработки практических рекомендаций и внедрения их в практику.

Научная новизна исследования и полученных результатов. Впервые на основании комплексного патоморфологического и рентгенологического исследования определены особенности репаративных процессов в тканях конечностей при имплантации металлических изделий и использовании клеточных технологий. К особенностям репаративной регенерации, по данным экспериментальных морфологических исследований, относятся более ранние и значительно более интенсивные регенераторные реакции, чем при естественном ходе заживления. ЭМСК нормализуют интенсивность воспалительной реакции, при этом костные отломки в дефекте и вокруг имплантата не лизируются иммунокомпетентными клетками, а консолидируются между собой.

Впервые показано, что спустя 6 месяцев после внедрения винтовых титановых имплантатов в проксимальные мышечки большеберцовых костей кроликов прочность фиксации инородных тел с гладким и шероховатым характером поверхности практически одинакова, о чем свидетельствует измерение усилия, прилагаемого для выкручивания изделий.

Впервые установлено, что характер поверхности (гладкий полированный или шероховатый) титановых имплантатов не влияет на тканевый ответ при их внедрении в костную ткань. На это указывает отсутствие статистически значимых отличий в выраженности сосудистых реакций и интенсивности лейкоцитарной инфильтрации во все сроки наблюдения и на разном удалении от места имплантации.

Впервые продемонстрировано, что ЭМСК, попавшие при внутрикостной имплантации в окружающие мягкие ткани, можно обнаружить методами световой микроскопии при использовании соответствующей метки: в значительном количестве через 3 суток, в меньшем количестве – через 7 суток, единичные – через 10-12 суток, в это время большинство ЭМСК оказывается в определенных клеточных элементах.

Впервые установлено, что введение ЭМСК в стандартизированный хирургический дефект костной ткани способствует более эффективному очищению послеоперационной раны, ее быстрому заживлению, формированию менее грубой костной мозоли и увеличению количества случаев (в 2 раза) успешной регенерации поврежденной кости к 21-м суткам по сравнению с контролем. Впервые отмечено, что применение ЭМСК в процессе имплантации в эксперименте способствует увеличению плотности костной ткани рядом с внедренным изделием через 3 суток после операции. Не исключено, что сжатие отщепленных костных фрагментов при закручивании винтового изделия в условиях менее выраженной гиперемии и отека

за счет иммуномодуляторного эффекта ЭМСК является основной причиной увеличения плотности костной ткани.

Впервые показано, что в мягких тканях на поверхности проксимального мыщелка большеберцовой кости в области имплантатов у кроликов с введением ЭМСК уменьшается выраженность воспаления. Это приводит к замедлению рассасывания геморрагий, элиминации фибриновых сгустков, тканевого детрита и мелких костных фрагментов. Присутствие дебриса задерживает очищение послеоперационной раны, способствует пролонгации воспалительного процесса, приобретению им гранулематозного характера и замедлению репарации.

Впервые доказано, что после имплантации металлического винтового изделия в проксимальный мыщелок большеберцовой кости кроликов с использованием меченых люминесцентным красителем ЭМСК они оказываются в других органах – легких, миокарде, печени и селезенке, где их можно обнаружить вплоть до 10-х суток наблюдения. Установлено, что в легкие попадает максимальное количество введенных ЭМСК, причем часто они ассоциированы с детритом и находятся в просвете альвеол.

Теоретическая и практическая значимость исследования заключается в получении новых знаний об особенностях регенерации поврежденных в результате имплантации тканей конечностей в эксперименте при использовании ЭМСК. Получены также новые знания об особенностях реакций костной ткани на внедрение материалов с разным характером поверхности, в том числе и в условиях применения ЭМСК. В практическом плане важно отметить, что введение ЭМСК в процессе имплантации может быть показано для быстрого увеличения плотности кости рядом с имплантатом и консолидации костных фрагментов. В то же время ЭМСК, меченные люминесцентными красителями, после их введения в область дефекта обнаруживаются в других тканях (с помощью световой флюоресцентной микроскопии с использованием фильтра для родамина). Вследствие обнаружения ЭМСК в отдаленных органах после местного применения в процессе имплантации в трубчатые кости задних конечностей, нельзя исключить влияния ЭМСК на весь организм после локальной тканевой инъекции.

Целесообразно изготовление имплантатов для внедрения в кость на основе титана и его сплавов, так как титановые изделия инертны для живого организма и хорошо совместимы с его тканями, о чем свидетельствуют отсутствие активной воспалительной реакции, гигантских клеток инородных тел, обширной грубой соединительнотканной капсулы в дерме и костной ткани экспериментальных животных непосредственно в месте контакта во всех наблюдениях в течение 6 месяцев эксперимента.

Использование внутрикостных имплантатов и с шероховатым характером

поверхности, и полированных имеет свои преимущества и свои недостатки. После внедрения шероховатых имплантатов в эксперименте фрагменты металла в тканях встречались чаще и были большего объема, чем после использования изделий с гладким характером поверхности. Вместе с этим, на удаленных шероховатых имплантатах макро- и микроскопически было обнаружено множество обрывков тканей, тогда как на изделиях с гладкой поверхностью дебриса было значительно меньше.

Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации. Использованные в работе методы исследования и полученные результаты могут быть применены в научно-исследовательских лабораториях соответствующего профиля при изучении особенностей морфогенеза репаративных процессов для отработки новых технологий, оптимизирующих регенераторные реакции. Целесообразно издать методические рекомендации по данной проблеме для патоморфологов, хирургов, травматологов, стоматологов. Результаты диссертационной работы следует использовать в учебном процессе для преподавания студентам и слушателям ФУВ медицинских ВУЗов.

Полученные Шевелой А.А. данные актуальны и используются в лечебной, преподавательской и научно-исследовательской работе лаборатории технологий управления здоровьем Института химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, Центра персонализированной медицины и кафедры фундаментальной медицины Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет».

Результаты исследования представлены в 21 научной публикации, 12 из которых опубликованы в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК для публикации результатов диссертаций. Результаты апробированы на российских и международных конгрессах, форумах и научно-практических конференциях. Автореферат полностью отражает содержание диссертации.

Принципиальных замечаний по диссертационной работе А.А. Шевелы нет.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертация Шевелы Александра Андреевича на тему «Патоморфологические реакции на внедрение металлических имплантатов в костную ткань в условиях применения клеточных технологий (экзосом мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток) в эксперименте», выполненная при научном консультировании доктора медицинских наук, профессора, академика РАН О.О. Янушевича и доктора медицинских наук, профессора И.В. Майбородина, является законченной научно-исследовательской квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований разработаны теоретические положения, сово-

купность которых можно квалифицировать как новое крупное научное достижение в медицине (патологической анатомии, травматологии) – выявлены особенности патоморфологических реакций на внедрение металлических имплантатов в костную ткань в условиях применения клеточных технологий (введение ЭМСК), установлены положительные и отрицательные эффекты локального использования ЭМСК.

По актуальности, степени новизны, теоретической и практической значимости, обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, полноте изложения материалов в печатных научных изданиях диссертация соответствует требованиям п. 9 – 14 «Положения о присуждении ученых степеней» (постановление Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 № 842 в редакции постановления Правительства Российской Федерации от 01.10.2018 г. с изм. от 26.05.2020 г.), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, а ее автору Шевеле Александру Андреевичу следует присудить ученую степень доктора медицинских наук по специальности 3.3.2 – патологическая анатомия (медицинские науки).

Отзыв обсужден и утвержден на заседании сотрудников кафедры судебной медицины имени профессора В.Н.Крюкова и патологической анатомии с курсом ДПО ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России № 10 от «21» марта 2022 г.

Профессор кафедры судебной медицины
имени профессора В.Н.Крюкова
и патологической анатомии с курсом ДПО
Федерального государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего образования
«Алтайский государственный медицинский
университет» Министерства здравоохранения
Российской Федерации
доктор медицинских наук,

трович

Адрес учреждения:
656038, Алтайский край, г.
Проспект Ленина, д. 40
тел. 8(385) 256-68-00
rector@agmu.ru
<http://www.asmu.ru>

01 апреля 2022 г.

Ирина Маслова С.В.
Наказавши удерживать
кадров