

## ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора Летягина Андрея Юрьевича  
на диссертацию Шевелы Александра Андреевича «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

**Актуальность проблемы.** Увеличение во всем мире операций, связанных с применением имплантов, созданных из искусственных материалов, в том числе и из металлов, ставит перед регенеративной медициной важную задачу – восстановление утраченных функций при минимизации постимплантационных осложнений. Несмотря на универсальность реакций организма на имплантат, как на инородное тело, отдельные реакции могут определяться свойствами конкретного материала, из которого изготовлен имплантат. При использовании имплантов для улучшения их остеоинтеграции важной характеристикой является также поверхность изделий. Уровень полировки и другие топографические особенности наружных отделов имплантатов являются, как правило, самыми релевантными для их остеоинтеграции.

В последнее время одним из перспективных направлений в регенеративной медицине становится комбинированное применение имплантов, биоинженерных конструкций и клеточных технологий. Показано, что использование мультипотентных стромальных клеток костномозгового происхождения или их экзосом, обладающих иммуномодуляторным действием, позволяет уменьшать выраженность острого и хронического воспалительного процесса. В частности, супрессия активности воспалительной реакции способствует ускорению интеграции металла в организм и уменьшению повреждения периимплантатных тканей лизосомальными ферментами лейкоцитов и, следовательно, улучшению результатов самой процедуры имплантации. Однако следует отметить недостаточность этих исследований, не редко - их противоречивость, что затрудняет определение абсолютных и относительных показаний и противопоказаний к тому или иному способу терапии.

В этом плане выполненное А.А.Шевелой диссертационное исследова-

ние восполняет имеющийся пробел в знаниях и направлено на решение наиболее актуальных на современном этапе задач по проблеме ускорения регенерации костных тканей, что имеет большое медико-социальное значение.

**Общая характеристика работы.** Диссертация построена по классической схеме, состоит из введения, обзора литературы, главы материалов и методов исследования, 4 глав собственных результатов с их обсуждением, заключения, выводов и практических рекомендаций. Список литературы содержит 379 источников, из которых 76 отечественных авторов и 303 зарубежных.

В обзоре литературы достаточно подробно рассмотрены вопросы, касающиеся особенностей реакций тканей на внедрение инородных тел, целесообразность модификации поверхностей используемых имплантатов, а также влияние мультипотентных стромальных клеток и их экзосом на процессы остеоинтеграции.

**Достоверность полученных автором результатов и обоснованность выводов и положений диссертации** не вызывает сомнений. Работа выполнена на большом экспериментальном материале – 107 беспородных кроликов с моделированием костного дефекта и имплантации металлических изделий разной формы, с разным характером поверхности, без и с предварительным введением экзосом мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток. Комплекс исследований включал морфологический и морфометрический анализ тканей, в том числе и костных, задней конечности на фоне применения клеточных технологий для воздействия на процессы заживления, с параллельным использованием методов рентгеновского исследования и аппаратного определения плотности костной ткани в процессе ее регенерации. Применены методы молекулярной биологии, культивирования клеток, выделения экзосом с их конфокально-микроскопическим исследованием.

**Научная новизна** заключается в том, что впервые в мягких тканях рядом с местом имплантации и введения экзосом, меченых флюоресцентным красителем, эти структуры присутствуют в течение не менее 10 суток. Впервые отмечено, что экспериментальное применение экзосом в процессе имплантации способствует увеличению плотности костной ткани рядом с внед-

ренным изделием через 3 суток после операции.

Впервые показано, что введение экзосом мультипотентных стромальных клеток способствует консолидации между собой и с регенерирующей костью, образовавшихся при имплантации костных фрагментов. При использовании экзосом мультипотентных стромальных клеток у всех животных через 10 суток происходило почти полное сращение винтового изделия с костной тканью, тогда как после операции без введения экзосом регистрировалось либо практически полная остеоинтеграция имплантата, либо абсолютное отсутствие контакта между инородным телом и образующейся костью.

Впервые также установлено, что после имплантации титановых винтовых изделий в проксимальный мышцелок большеберцовой кости кроликов с использованием меченых люминесцентным красителем экзосом мультипотентных стромальных клеток - они мигрируют в легкие, миокард, печень и селезенку, где персистируют вплоть до 10-х суток наблюдения.

Следует также отметить, что впервые показано, что прочность фиксации винтовых титановых имплантатов с гладкой или шероховатой поверхностью практически одинакова – доказано по измерению усилия, прилагаемого для выкручивания изделий, спустя 6 месяцев после внедрения в проксимальные мышцелки большеберцовых костей кроликов. Установлено, что поверхность имплантатов при их внедрении в кость также не влияет на характер тканевых реакций: отсутствуют статистически значимые различия в выраженности сосудистых реакций и интенсивности лейкоцитарной инфильтрации во все сроки наблюдения.

**Теоретическое и практическое значение** проведенного исследования несомненно для регенеративной медицины. Внесен важный вклад в разработку проблемы патоморфогенеза травматических повреждений и репаративных процессов в костной ткани в условиях применения клеточных технологий, а именно применения экзосом мультипотентных стромальных клеток в зоне имплантации. Представлены особенности воспалительных реакций и репарации кости при использовании клеточной технологии.

Разработанные патоморфологические и рентгенологические маркеры восстановления костных тканей могут использоваться в практической работе патологоанатомических отделений при проведении исследований органов и

тканей, удаленных вследствие неудачной имплантации, развившейся как самостоятельно, так и в качестве осложнений других заболеваний, травм, хирургических операций и стоматологических процедур. Результаты исследования могут учитываться в практической работе хирургов, травматологов, ортопедов и стоматологов при разработке схем лечения больных с костными дефектами и внедрением в костную ткань различных имплантатов.

Важное значение для разработки и практического применения препаратов из экзосом мультипотентных стромальных клеток (в рамках применения клеточных технологий), имеет обнаруженная автором диссеминация экзосом, их выявление в других органах; это, несомненно, следует учитывать в практической деятельности, как возможное осложнение клеточной терапии.

Основные положения и выводы диссертации достаточно полно представлены в 21 печатной работе, из которых 12 опубликованы в научных изданиях, рекомендованных ВАК для публикации результатов диссертационных исследований, в том числе 7 – в журналах, индексируемых в Web of Sciences и Scopus. Результаты исследования доложены на научно-практических конференциях.

Содержание автореферата соответствует основным положениям и содержанию диссертации. Все сказанное позволяет высоко оценить диссертационную работу А.А.Шевелы. Принципиальных замечаний по работе нет.

Имеются вопросы для обсуждения:

1. Какие различия в клинических результатах можно выделить при применении экзосом МСК в отличии от применения самих МСК в стоматологии и травматологии, как по результатам диссертации, так и по данным мировой литературы ?

2. Какие возможные или вероятные морфологические изменения в тканях других органов (легкие, печень, селезенка) можно трактовать как осложнение терапии с применением экзосом МСК ?

**Заключение.** Докторская диссертация А.А.Шевелы «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, акаде-

мика РАН О.О.Янушевича и доктора медицинских наук, профессора И.В. Майбородина, является законченной научной квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований разработаны теоретические положения, совокупность которых можно квалифицировать как новое крупное достижение – установлены особенности репаративных процессов в костной ткани при применении клеточных технологий в эксперименте – введения экзосом мультипотентных стромальных клеток.

По актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, обоснованности научных положений и выводов, полноте изложения результатов работы в рецензируемых научных изданиях диссертация А.А.Шевелы соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ № 842 от 24 сентября 2013 года (в редакции Постановления Правительства РФ от 01.10.2018 г., 26.05.2020 г.), предъявляемым к докторским диссертациям, а ее автору А.А.Шевеле следует присудить ученую степень доктора медицинских наук по специальности 3.3.2 – патологическая анатомия.

Доктор медицинских наук, профессор,  
заместитель директора по научной работе  
Федерального бюджетного научного учреждения  
«Федеральный исследовательский центр  
Институт цитологии и генетики Сибирского

овательский  
ьной

Летягин Андрей Юрьевич

Адрес организации:  
630090, Новосибирск,  
пр. ак. Лаврентьева, 10  
Для телеграмм: Новосибирск 90, ЦИТОЛОГИЯ  
Телефон: +7(383) 363-49-80  
Факс: +7(383) 333-12-78  
E-mail: icg-adm@bionet.nsc.ru  
сайт: <http://www.bionet.nsc.ru/>

06.05.2022г.