

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Булавинцевой Татьяны Сергеевны «Влияние макрофагов на состояние инсулин-синтезирующих клеток различной локализации в поджелудочной железе», представленной к защите на соискание учёной степени кандидата биологических наук по специальности 3.3.3. Патологическая физиология (биологические науки).

Актуальность. Сахарный диабет является одной из наиболее сложных и значимых проблем в современной медицине в связи с его высокой частотой и социальной значимостью. Несмотря на достижения современной медицины многие вопросы патогенеза, а следовательно и патогенетического лечения остаются неизученными. Хорошо известно, что сахарный диабет 1 типа развивается на фоне аутоиммунного повреждения бета-клеток поджелудочной железы, при этом макрофаги являются непосредственными участниками этого процесса, как в механизме антигенной презентации, так и в механизме их повреждения, но также и участвуя в их регуляции. Поэтому взаимодействие секретирующих инсулин клеток поджелудочной железы с макрофагами позволит установить дополнительные закономерности, которые могут послужить улучшению коррекции сахарного диабета. В связи с этим тема представленной работы Булавинцевой Т.С., несомненно, является весьма актуальной.

Научная новизна. Автором получены данные, что инсулин-синтезирующие клетки, представленные β -клетками панкреатических островков, одиночными клетками экзокринного эпителия и их агломератами, различаются по своим морфофункциональным характеристикам, а также по соотношению пролиферации и апоптоза в зависимости от своей локализации в паренхиме поджелудочной железы.

Автором получены новые данные о том, что различные инсулин-секретирующие клетки, в зависимости от локализации в паренхиме

поджелудочной железы, реагируют по разному не только на повреждение, но и на изменение секреторной активности макрофагов.

Таким образом, в проведенном исследовании Татьяны Сергеевны Булавинцевой расширены представления о значении взаимодействия макрофагов и инсулин-продуцирующих клеток, что расширяет представления об их участии в патогенезе развития нарушений, включая сахарный диабет.

Цели и задачи диссертационного исследования сформированы логично. Методически работа выполнена на высоком уровне. Используются разнообразные клеточные, биохимические и другие методики, проведена качественная статистическая обработка полученных результатов.

Оформление автореферата соответствует требованиям, все разделы представлены в полной форме, содержат необходимую информацию для получения всестороннего представления о проблеме. В автореферате отражены основные положения диссертационной работы. Выводы четко сформулированы и соответствуют поставленным задачам.

По теме исследования опубликована 18 печатных работ, в том числе 14 статей в изданиях, рекомендованных ВАК в ведущих рецензируемых научных журналах, входящих в список, определенный ВАК Минобрнауки России для публикации результатов работ на соискание ученой степени кандидата или доктора наук, из них 9 статей в изданиях, индексируемых в международных системах цитирования, 1 патент.

Заключение. Содержание автореферата свидетельствует, что диссертация Булавинцевой Татьяны Сергеевны является самостоятельной научно-квалификационной работой, которая посвящена решению актуальной проблемы патологической физиологии. А именно, установлению новых закономерностей клеточных взаимодействий в поджелудочной железе, влияющих на инсулин-продуцирующие клетки, что имеет важное значение для биологии и медицины в целом. Работа по своей научной новизне, научной и практической значимости, объему исследований отвечает установленным

требованиям п.9 «Положения о порядке присуждения учёных степеней» (в ред. Постановления Правительства РФ от 24.09.2013 г. 842 с изм., утв. 21.04.2016 г. № 335, ... ред. 18.03.2023), а автор диссертации Булавинцева Т.С. заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 3.3.3. Патологическая физиология.

Заведующий кафедрой патофизиологии
с курсом клинической патофизиологии,
директор Научно-Образовательного института
Биомедицины Федерального
государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего
образования «Первый Санкт-Петербургский
государственный медицинский университет
им. И.П. академика Павлова» Министерства
здравоохранения Российской Федерации
д.м.н., профессор

Власов Тимур Дмитриевич

На обработку указанных персональных данных и включение их в аттестационное дело диссертанта согласен Власов Т.Д.

Контактные данные:

197022, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8
Тел. раб. (812) 388-70-35; e-mail: tvlasov@yandex.ru



Подпись руки заверяю: *Власов Т.Д.*
Специалист по кадрам
М.А. Пицелёва
04 *03* *11* 2024 г.

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Булавинцевой Татьяны Сергеевны на тему: «Влияние макрофагов на состояние инсулин-синтезирующих клеток различной локализации в поджелудочной железе», представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 3.3.3 Патологическая физиология

Представляемая к защите диссертация посвящена выявлению механизмов поддержания устойчивости инсулин-синтезирующей системы к повреждению и влиянию макрофагов на морфофункциональные характеристики инсулин-синтезирующих клеток различной локализации в поджелудочной железе в условиях патологии. Актуальность данного направления исследования связана с неуклонным ростом количества пациентов, страдающих нарушениями регуляции углеводного обмена. Данные нарушения в числе прочего связаны с патологией секреции инсулина в поджелудочной железе в результате действия различных повреждающих факторов.

Автореферат написан традиционно, со строгим и логическим изложением данных собственных исследований, которые наглядно представлены в виде таблиц и рисунков, что облегчает восприятие излагаемого материала.

В автореферате автор приводит обоснование актуальности исследования и выбора темы, формулирует цель исследования, задачи для ее реализации и положения, выносимые на защиту, четко излагает научную новизну исследований и практическую значимость. В работе использовалась хорошо верифицированная экспериментальная модель повреждения инсулин-синтезирующих клеток, индуцированного аллоксаном, и использовано достаточно большое количество экспериментальных животных (около 100), которые были разбиты на группы в соответствии задачами исследования. Привлекает внимание то, что автор работы сравнил большое количество разнообразных характеристик и параметров, чтобы получить детальное описание дегенеративных и репаративных процессов в условиях повреждения инсулин-синтезирующих клеток поджелудочной железы. Используются адекватные методы исследования, современная исследовательская аппаратура и методы статистического анализа полученных данных. Описанные в работе результаты не вызывают сомнения в их достоверности.

Результаты собственных исследований автора представлены в полном объеме, дающем представление о механизмах развития компенсаторных процессов в инсулин-синтезирующей системе при развитии патологии и, что очень важно с точки зрения возможного клинического применения результатов, о том, как можно управлять деструктивными процессами и добиваться их минимизации с целью запуска процессов репарации в ткани. Результаты, полученные автором, являются новыми и могут быть использованы для разработки терапевтических подходов для поддержания адекватной функции инсулин-синтезирующих клеток в условиях патологии путем воздействия на их микроокружение.

Выводы работы полностью соответствуют поставленной цели и задачам, базируются на результатах статистического анализа фактических данных и логично вытекают из них. По теме диссертационной работы опубликовано 18 научных работ, в том числе 14 - в изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ (по специальности 3.3.3. Патологическая физиология) и/или индексируемых в международных

научнометрических базах: Web of Science, Scopus, Pubmed; получен 1 патент. Исследования внедрены в учебную и научную работу научно-исследовательской организации.

Заключение. Диссертационная работа Булавинцевой Т.С. на тему: «Влияние макрофагов на состояние инсулин-синтезирующих клеток различной локализации в поджелудочной железе», представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 3.3.3 Патологическая физиология представляет собой законченную, самостоятельно выполненную квалификационную научно-исследовательскую работу, содержащую решение конкретной научной задачи значительной для специальности 3.3.3 Патологическая физиология по исследованию морфофункциональных особенностей различных инсулин-синтезирующих клеток поджелудочной железы и влияние на них макрофагов как в норме, так и в условиях повреждения.

Работа по своей научной новизне, научной и практической значимости, объему исследований отвечает требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям согласно п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней» (в ред. Постановления Правительства РФ от 24.09.2013 г. 842 с изм., утв. 21.04.2016 г. № 335, ред. 24.01.2024), а автор диссертации заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 3.3.3 Патологическая физиология.

Согласен на обработку представленных персональных данных и включение их в аттестационное дело диссертанта.

Заведующий кафедрой патологической физиологии
Института медицинского образования Федерального
государственного бюджетного учреждения
«Национальный медицинский исследовательский
центр имени В. А. Алмазова» Министерства
здравоохранения Российской Федерации,
д.м.н., профессор и член-корр. РАН

12.03.2024

Подпись М. М. Галагудза ЗАВЕРЯЮ



 М. М. Галагудза




Галагудза Михаил Михайлович, заведующий кафедрой патологической физиологии
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, д.м.н., профессор и член-
корр. РАН.

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный
медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства
здравоохранения Российской Федерации

Адрес: 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2

Телефон: +7 (812) 702-37-30

E-mail: fmrc@almazovcentre.ru, сайт: <http://www.almazovcentre.ru/>

ОТЗЫВ

на автореферат диссертационной работы Булавинцевой Т.С. «Влияние макрофагов на состояние инсулин-синтезирующих клеток различной локализации в поджелудочной железе»
представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 3.3.3. Патологическая физиология

Актуальность выполненного диссертационного исследования определяется тем, что заболевания, связанные с нарушением углеводного обмена, представляют собой одну из важнейших медико-социальных проблем современности. Неуклонно растет количество пациентов с сахарным диабетом и метаболическим синдромом. Ряд аспектов нарушений продукции инсулина может быть обусловлен влиянием условий микроокружения на β клетки, в частности особенностями активации резидентных макрофагов. Подход автора основан на рабочей гипотезе о возможности модуляции функциональной и регенераторной активности инсулин-синтезирующих клеток путем направленного изменения функциональной активности панкреатических макрофагов аминодигидрофталазидом натрия. Актуален сравнительный анализ морфофункциональных показателей β клеток различной локализации в паренхиме поджелудочной железы в физиологических условиях и при повреждении, а также оценка особенностей компенсаторно-приспособительных реакций различных инсулин-синтезирующих структур поджелудочной железы в ответ на стимуляцию макрофагов на повреждение.

Экспериментальное исследование, проведенное на 100 лабораторных крысах Вистар, достаточно по выборке для получения достоверных результатов. Выбор автором методов исследования, адекватных цели и задачам диссертационной работы, представляется убедительным. Достоверность полученных результатов подтверждается корректным статистическим анализом данных.

Научная новизна исследования состоит в том, что впервые дана сравнительная характеристика инсулин-синтезирующих клеток различной локализации в поджелудочной железе и образуемых ими структур (панкреатические островки, одиночные инсулин-синтезирующие клетки и их агломераты), определена их морфофункциональная неоднородность, различная чувствительность к повреждению и репаративный потенциал. Впервые продемонстрировано, что модуляция секреторной функции макрофагов поджелудочной железы оказывает выраженное регуляторное влияние на синтетическую активность, чувствительность к повреждению, апоптоз и регенерацию инсулин-синтезирующих клеток. Автором запатентована новая модификация модели аллоксанового

диабета, позволяющая снизить летальность экспериментальных животных на 15% при стойкой инсулиновой недостаточности и гипергликемии.

Автореферат имеет традиционные разделы, содержит информативные рисунки и таблицы. Выводы обоснованы и следуют из результатов исследования.

Научная значимость полученных результатов состоит в том, что автором показаны особенности механизмов поддержания структурного и функционального постоянства инсулин-синтезирующей системы после повреждения, изучен вклад резидентных макрофагов поджелудочной железы в регуляцию ее функции и репарации. Практическая значимость исследования логично вытекает из теоретической, в частности приведены данные, что можно добиться торможения процессов апоптоза и поддержания активности инсулин-синтезирующих клеток воздействуя на макрофаги модуляторами функциональной активности.

Заключение. Таким образом, судя по автореферату, диссертация Булавинцевой Т.С. «Влияние макрофагов на состояние инсулин-синтезирующих клеток различной локализации в поджелудочной железе» на соискание ученой степени кандидата биологических наук является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение задачи, имеющей существенное значение для биологии, в частности, для патологической физиологии (3.3.3). Диссертация соответствует требованиям раздела II «Положения о присуждении ученых степеней» (утв. Постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. № 842, с изм., утв. 21.04.2016 г. № 335, 02.08.2016 г. № 748, ... ред. 18.03.2023), а автор заслуживает искомой степени кандидата биологических наук.

Профессор кафедры нормальной физиологии
им. академика Ю.М. Захарова

ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России,

д.м.н., профессор




Сведения об авторе отзыва

Головнева Елена Станиславовна, доктор медицинских наук (14.00.16 – патологическая физиология), профессор, профессор кафедры нормальной физиологии имени академика Ю.М. Захарова Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Адрес официального сайта организации: www.chelsma.ru;

Адрес организации: 454092, Российская Федерация, Уральский федеральный округ, Челябинская область, г. Челябинск, ул. Воровского, 64; +7 (351) 731-69-13;

e-mail: micron30@mail.ru


Е.С. Головнева

15.03.2024

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Булавинцевой Татьяны Сергеевны на тему: «Влияние макрофагов на состояние инсулин-синтезирующих клеток различной локализации в поджелудочной железе», представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 3.3.3 Патологическая физиология.

Нарушения углеводного обмена представляют собой одну из важных медико-социальных проблем и зачастую связаны с дисбалансом гормональной регуляции катаболизма и анаболизма углеводов. При этом инсулин играет ключевую роль в стимуляции утилизации глюкозы тканями организма. Основными продуцентами инсулина являются инсулин-синтезирующие клетки поджелудочной железы, расположенные в составе как островкового аппарата, так и экзокринной ее части. В связи с этим исследование морфофункциональных особенностей, устойчивости к действию повреждения инсулин-синтезирующих клеток различной локализации, а также влияния на них макрофагов, как компонента микроокружения инсулиноцитов, является актуальным и перспективным. Результаты данного исследования будут способствовать поиску новых методов повышения устойчивости инсулин-синтезирующей системы к действию повреждающих факторов.

Автореферат написан традиционно, со строгим и логическим изложением данных собственных исследований, стандартным построением таблиц и наглядно представленных рисунков, что облегчает восприятие излагаемого материала. Все приведенные экспериментальные данные изложены в таблицах и рисунках хорошего качества, что облегчает их восприятие.

В автореферате автор приводит обоснование актуальности исследования и выбора темы, формулирует цель исследования, задачи для ее реализации и положения, выносимые на защиту, четко излагает научную

новизну исследований и практическую значимость. Автором использована репрезентативная выборка, современные высокоинформативные методы исследования, включающие иммуноферментный анализ, двойное иммунофлуоресцентное окрашивание гистологических препаратов поджелудочной железы. Визуализацию и морфометрический анализ препаратов, окрашенных иммунофлюоресцентным методом, осуществляли на системе лазерной сканирующей конфокальной микроскопии LSM 710 NLO с помощью программного обеспечения ZEN2010 (Carl Zeiss, Германия). Объем выполненных исследований и способов математической обработки полученного материала позволяют судить о высокой достоверности результатов работы.

Результаты собственных исследований автора представлены в полном объеме, дающем представление о неоднородности морфофункциональных характеристик, чувствительности к повреждению и репаративного потенциала инсулин-синтезирующих клеток различной локализации в паренхиме поджелудочной железы. В работе продемонстрировано, что на морфофункциональные характеристики инсулин-синтезирующих клеток влияет их микроокружение, в частности макрофаги. Модуляция функциональной активности макрофагов в условиях повреждения приводит к снижению уровня апоптоза и активации репарации инсулиноцитов.

Хотя работа носит скорее фундаментальный характер, полученные данные могут быть использованы для разработки терапевтических подходов поддержания адекватной функции инсулин-синтезирующих клеток в условиях патологии путем воздействия на их микроокружение. Основные положения диссертации отражены в 19 печатных работах, из которых 11 опубликованы в изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ и/или индексируемых в международных наукометрических базах: Web of Science, Scopus, Pubmed, и 1 патент.

Заключение. Диссертационная работа Булавинцевой Татьяны Сергеевны на тему: «Влияние макрофагов на состояние инсулин-синтезирующих клеток

различной локализации в поджелудочной железе», представленная на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 3.3.3. Патологическая физиология, соответствует требованиям п.9 «Положения о порядке присуждения учёных степеней» (утв. Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 с изменениями и дополнениями), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор диссертации заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата биологических наук по специальности 3.3.3. Патологическая физиология.

Заведующий кафедрой патологической физиологии
ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России,
доктор медицинских наук, доцент
(3.3.3. Патологическая физиология)



Д.Ю. Гребнев

Подпись Д.Ю. Гребнева заверяю,

Директор департамента управления персоналом

Е.И. Аксентий

18 марта 2024 года

Адрес: г. Екатеринбург, обл. Свердловская, Ул. Репина, д. 3, индекс 620028
телефон: (8342)2148691, эл. почта: dr-grebnev77@mail.ru

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Булавинцевой Татьяны Сергеевны на тему «Влияние макрофагов на состояние инсулин-синтезирующих клеток различной локализации в поджелудочной железе», представленной в специализированный диссертационный совет 24.1.063.01 на базе ФГБУН Института иммунологии и физиологии УрО РАН к защите на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 3.3.3. Патологическая физиология

В настоящее время общепризнанным является тот факт, что иммунная система участвует в регуляции обмена веществ, оказывает существенное влияние на функции печени, жировой ткани. Возможность того, что иммунная система может аналогичным образом регулировать эндокринную функцию островков Лангерганса и влиять на адаптацию β -клеток для оптимального энергоснабжения чувствительных к инсулину тканей, только начала привлекать внимание. В литературе появляется все больше данных, указывающих на возможность регуляторного воздействия компонентов врожденного иммунитета на функции и массу островковых β -клеток, уровень выработки инсулина. Особый интерес в этом вопросе отводится изучению макрофагов, их фенотипа и роли в функции β -клеток, особенностям активации и истощения в физиологических условиях и при повреждении, поэтому диссертационная работа Т. С. Булавинцевой, посвященная изучению морфофункциональных особенностей различных инсулин-синтезирующих структур поджелудочной железы и влияния на них макрофагов, представляет значительный научный интерес.

В работе при помощи спектра биохимических, морфологических, включая иммуногистохимический, методов выполнена оценка влияния модуляции секреторной активности макрофагов поджелудочной железы на функцию, чувствительность к повреждению и репаративный потенциал инсулин-синтезирующих клеток различной локализации в поджелудочной железе в условиях патологии.

Убедительно доказано, что инсулин-синтезирующие клетки поджелудочной железы различной локализации отличаются интенсивностью синтетической и пролиферативной активности, уровнем апоптоза и чувствительностью к повреждению; установлено, что инсулин-синтезирующие клетки и макрофаги в их микроокружении оказывают взаимное регуляторное влияние.

В эксперименте получены новые знания о том, что модуляция секреторной функции макрофагов оказывает выраженное регуляторное влияние на синтетическую активность, чувствительность к повреждению и регенерацию инсулин-синтезирующих клеток поджелудочной железы.

Заключение и выводы, сделанные автором на основании полученных результатов собственных экспериментальных исследований, согласуются с поставленными задачами исследования и в полной мере отражают основные итоги проделанной работы.

Факты, установленные в данной диссертации и свидетельствующие о присущей инсулин-синтезирующим структурам гетерогенности морфофункциональных характеристик, устойчивости к повреждению и репаративном потенциале, могут быть учтены в ходе трансплантационной терапии. Полученные Т. С. Булавинцевой результаты о потенциальной эффективности модуляторов функциональной активности макрофагов

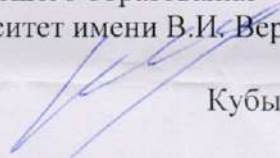
(аминодигидрофталазид натрия) могут стать основой при разработке новых способов фармакологической терапии нарушений углеводного обмена.

Критических замечаний по работе нет.

Работа Т. С. Булавинцевой «Влияние макрофагов на состояние инсулин-синтезирующих клеток различной локализации в поджелудочной железе» представляет собой самостоятельный, законченный труд и по своей научной новизне, научной и практической значимости, объему исследований отвечает требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям согласно п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней» (в ред. Постановления Правительства РФ от 24.09.2013 г. 842 с изм., утв. 21.04.2016 г. № 335, ред. 25.01.2024 г.), а автор диссертации заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 3.3.3 Патологическая физиология.


Согласен на обработку представленных персональных данных и включение их в аттестационное дело диссертанта.

Заведующий кафедрой общей и клинической патофизиологии
международного медицинского факультета
Ордена Трудового Красного Знамени
Медицинского института им. С.И. Георгиевского
Федерального государственного автономного
образовательного учреждения высшего образования
«Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского»
доктор медицинских наук,
профессор


Кубышкин Анатолий Владимирович

Подпись д.м.н., профессора, зав. кафедрой общей и клинической патофизиологии
международного медицинского факультета Ордена Трудового Красного Знамени
Медицинского института им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО
«КФУ им. В.И. Вернадского» А.В. Кубышкина заверяю:

Ученый секретарь
ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского»
к.филол.н. доцент


Митрохина Леся Михайловна

295007, г. Республика Крым, г. Симферополь, проспект Академика Вернадского, д.4
Федеральное государственное автономное образовательное
учреждение высшего образования
«Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского»
тел./факс: +8-(978) 831-25-26, +8 (3652) 271-547,
Сайт: <http://cfuv.ru>; e-mail: cfuv@crimeaedu.ru

«04» 03 2024 г.

ОТЗЫВ НА АВТОРЕФЕРАТ

диссертации Булавинцевой Т.С. на тему: «Влияние макрофагов на состояние инсулин-синтезирующих леток различной локализации в поджелудочной железе», представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности
3.3.3 — Патологическая физиология

В современных условиях нарушения углеводного обмена представляют собой одну из медико-социальных проблем. По данным ВОЗ больных сахарным диабетом с 1980 года возросло в 4 раза, это составляет 9,1% всего населения планеты. Патологию углеводного обмена связывают с островками Лангерганса поджелудочной железы. В настоящее время остается не ясным значение неоднородности панкреатических островков, а также присутствие внеостровковых инсулин-синтезирующих клеток (ИСК). Известно, что тканевые макрофаги участвуют в регуляции синтетической активности инсулин-синтезирующих клеток. Это и определило направление исследований автора. Цель работы так и сформулирована — охарактеризовать морфофункциональные особенности различных инсулин-синтезирующих клеток поджелудочной железы и влияние на них макрофагов. Автором проделаны трудоемкие экспериментальные исследования.

Цель работы автор реализовал через выполнения задач. Булавинцева Т.С. не без основания утверждает, что ИСК отличаются интенсивностью синтетической и пролиферативной активности, уровнем апоптоза и чувствительностью к повреждению. Автор установил, что ИСК и макрофаги оказывают взаимное и регуляторное влияние; при патологических состояниях модуляция секреторной функции макрофагов приводит к снижению уровня апоптоза и повышению синтетической активности ИСК. В связи с этим, работа Булавинцевой Т. С. является своевременной, и заслуживающей внимания.

Выводы диссертации обоснованы и логически вытекают из представленного фактического материала. Основные разделы проведенного диссертационного исследования полностью отражены в опубликованных автором научных работах.

Автореферат выполнен согласно требованиям, написан понятно, информативно.

Булавинцевой Т. С. получены данные, имеющие научную, практическую и теоретическую значимость.

Заключение. Судя по автореферату, диссертация Булавинцевой Т.С. на тему: «Влияние макрофагов на состояние инсулин-синтезирующих клеток различной локализации в поджелудочной железе», представленная на соискание ученой степени кандидата биологических наук, является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение задачи, имеющей существенное значение для патологической физиологии. А именно, дана сравнительная характеристика морфофункциональных особенностей ИСК различной локализации в поджелудочной железе, а также продемонстрирована возможность снижения уровня деструкции функциональных клеток путем воздействия на их микроокружение. Работа по своей научной новизне, научной и практической значимости, объему исследований отвечает требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям согласно п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней» (в ред. Постановления Правительства РФ от 24.09.2013 г. 842 с изм., утв. 21.04.2016 г. № 335, ... ред. 18.03.2023), а автор диссертации заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 3.3.3 Патологическая физиология.

Федеральное государственное автономное
образовательное учреждение высшего образования
«Тюменский государственный университет»
(ФГАОУ ВО «Тюменский государственный университет»)

Согласна на обработку указанных персональных данных
и включение их в аттестационное дело диссертанта.
Профессор кафедры анатомии и физиологии человека
и животных, д.б.н.

И.В. Ральченко

625003, г. Тюмень
ул. Володарского, 6
8(3452) 59-74-29
8(3452) 59-75-59 (факс)
Press@utmn.ru



ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Булавинцевой Татьяны Сергеевны на тему: «Влияние макрофагов на состояние инсулин-синтезирующих клеток различной локализации в поджелудочной железе», представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 3.3.3 Патологическая физиология

Патология секреции инсулина (сахарный диабет) - это заболевание широко распространено в мире, затрагивая многие сотни миллионов жителей и приводя к значимым медико-социальным и экономическим последствиям. Патофизиологические механизмы данного заболевания до сих пор не выявлены в полной мере, поэтому выбранное диссертантом направление исследования является актуальным и направлено на решение важной медико-клинической проблемы.

Представляемая к защите диссертационная работа касается интересного аспекта регуляции функции поджелудочной железы – с учетом гетерогенного характера ее строения. А именно, в работе изучается функция как островковых инсулин-синтезирующих клеток, так и внеостровковых, т.е. находящихся в экзокринном эпителии; причем изучаются и сопоставляются их функциональные особенности в норме, при моделировании повреждения, а также при модуляции условий их микроокружения (макрофаги). Прикладной точкой такого исследования заявлена перспектива коррекции состояния инсулин-синтезирующих клеток поджелудочной железы путем воздействия на их микроокружение, что может послужить основой для создания новых методов терапии.

Изложение автореферата является традиционным, с хорошо структурированным и логическим изложением результатов проведенного исследования, которые наглядно представлены в виде таблиц и рисунков, что обеспечивает легкое восприятие излагаемого материала. В автореферате, согласно требованиям к оформлению, приводится последовательно: обоснование актуальности исследования, цель исследования, задачи для реализации цели, выносимые на защиту положения. Четко изложена и подкреплена ссылками на ранее выполненные исследования научная новизна исследования и его практическая значимость. Сама работа выполнена на большом экспериментальном материале, который выбран в полном согласии с поставленными задачами; дизайн эксперимента, выбранные методы и подходы не вызывают вопросов, а описанные в работе результаты не вызывают сомнения в их достоверности.

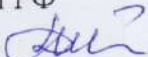
Полученные данные дают новое представление о морфофункциональных характеристиках инсулин-синтезирующих клеток различной локализации в поджелудочной железе, механизмах развития компенсаторных процессов в инсулин-синтезирующей системе при развитии патологии и возможности запуска процессов репарации в ткани.


Выводы работы полностью соответствуют поставленной цели и задачам, базируются на результатах статистического анализа фактических данных и логично вытекают из них. По теме диссертационной работы опубликовано 18 научных работ, в том числе 14 - в изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ (по специальности 3.3.3. Патологическая физиология) и/или индексируемых в международных наукометрических базах: Web of Science, Scopus, Pubmed; получен 1 патент. Исследования внедрены в учебные и научные организации.

Заключение. Диссертационная работа Булавинцевой Т.С. на тему: «Влияние макрофагов на состояние инсулин-синтезирующих клеток различной локализации в

поджелудочной железе», представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 3.3.3 Патологическая физиология представляет собой законченную, самостоятельно выполненную квалификационную научно-исследовательскую работу, содержащую решение конкретной научной задачи значительной для специальности 3.3.3 Патологическая физиология. А именно, влияния условий микроокружения на секреторную активность и устойчивость к повреждению инсулин-синтезирующих клеток поджелудочной железы как у здоровых животных, так и в условиях патологии.

Работа по своей научной новизне, научной и практической значимости, объему исследований отвечает требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям согласно п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней» (в ред. Постановления Правительства РФ от 24.09.2013 г. 842 с изм., утв. 21.04.2016 г. № 335, ... ред. 18.03.2023), а автор диссертации заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 3.3.3 Патологическая физиология.

Главный научный сотрудник лаборатории физиологии сердца, доктор биологических наук, профессор, Лауреат Государственной премии РФ в области науки и техники, Заслуженный деятель науки РФ
08.02.2024 г.  Шмаков Дмитрий Николаевич

На обработку указанных персональных данных согласен и включение их в аттестационное дело диссертанта  Шмаков Д.Н.

Задание Д.Н. Шмакова завершено.

*Заместитель директора
по научной работе
ИФ Коми НЦ УрО РАН*

08.02.2024



С.Н. Харин

Дмитрий Николаевич Шмаков, д.м.н., профессор

Контактные данные: 167982, Республика Коми, г. Сыктывкар, ул. Первомайская, 50. ИФ Коми НЦ УрО РАН. тел.:(8212)24-00-85; E-mail: shmakov@physiol.komisc.ru

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Булавинцевой Татьяны Сергеевны на тему «ВЛИЯНИЕ МАКРОФАГОВ НА СОСТОЯНИЕ ИНСУЛИН-СИНТЕЗИРУЮЩИХ КЛЕТОК РАЗЛИЧНОЙ ЛОКАЛИЗАЦИИ В ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЕ» представленной к защите на соискание ученой степени кандидата биологических наук по научной специальности 3.3.3. Патологическая физиология (биологические науки)

Диссертационное исследование Булавинцевой Татьяны Сергеевны посвящено экспериментальному изучению влияния макрофагов на инсулинпродуцирующие клетки поджелудочной железы в норме и при патологии — на модели аллоксанового сахарного диабета, а также обоснованию возможности воздействия на инсулинпродуцирующие клетки через модуляцию активности макрофагов.

Учитывая частоту сахарного диабета и глобальные тенденции в его эпидемиологии, а также принимая во внимание ограниченную эффективность как заместительных так и трансплантологических методов лечения инсулинзависимого сахарного диабета в условиях некупированного аутоиммунного процесса, составляющего ключевое звено патогенеза болезни, - постановку цели и задач данного исследования надо признать весьма актуальной и практически значимой.

Цель работы - охарактеризовать морфофункциональные особенности различных инсулин-синтезирующих структур поджелудочной железы и влияние на них макрофагов.

Экспериментальный подход, использованный автором, типичен для патофизиологии, что и обусловило отнесение работы к этой специальности.

Автореферат начинается с краткого рассмотрения состояния вопроса и обоснования актуальности и значимости выбранной темы. Панкреатический островок — сложная, многокомпонентная система,

интеграция которой основана на многочисленных паракринных, юкстакринных, аутокринных и нейроэндокринных связях. Автор по необходимости следовала редукционистскому подходу, выделив конкретный компонент этой сложной системы: взаимодействия макрофагов и инсулинпродуцирующих клеток. Это вполне допустимо и даже неизбежно: нельзя объять необъятное. Но в этом случае естественно было бы в обзоре обращение к классическим источникам, где внутриостровковые взаимоотношения и цитофизиология островков как целого детализированы. Такими классическими источниками, имеющими тысячи ссылок в работах по гистофизиологии и патофизиологии панкреатических островков, как известно, служат публикации В. Hellman, R.H. Unger, Dobbs R.E., L. Orci, в которых были установлены размерные классы островков Лангерганса, их распределение в поджелудочной железе крысы, определены нюансы гетероклеточных взаимоотношений в островках в норме и при патологии, сопоставлены отличия островков различных анатомических частей железы. Однако, ни в автореферате, ни в тексте диссертации ссылок на работы этих авторов рецензенты не нашли, а ведь такие сведения могли бы сделать существенно глубже ее обзорную часть, где литература последних лет представлена в целом неплохо. Некоторые замечания касаются огрехов цитирования. Обосновывая актуальность работы автор пишет, в частности: “Наибольшее количество тканевых макрофагов органа представлено альтернативно активированными M2 макрофагами, локализованными в экзокринной части органа [Cosentino С, 2021; Lubbers R, 2017]. Однако работа Lubbers et al. (doi: 10.1111/cei.12952.), которая процитирована, как раз не содержит информации о локализации макрофагов M2 в экзокринной части поджелудочной железы. Далее говорится: “Тканевые макрофаги участвуют в регуляции эмбрионального развития, синтетической активности ИСК и поддержании тканевого гомеостаза [Юшков 2019].” Но по ссылке [Юшков Б.Г., 2019] не удастся найти публикацию Б.Г.Юшкова о тканевых

макрофагах. В списке литературы диссертации есть лишь одна работа, где первым автором указан Б.Г. Юшков — и это книга 2016 г. издания. Возможно, имелся в виду текст из известной монографии Б.Г. Юшкова и соавторов «Структурный гомеостаз» 2019 г. издания? Тогда следовало бы это уточнить и включить ее в библиографический список.

Краткость вводной части автореферата — это его достоинство. Тем не менее, в работе патофизиологического направления при всей краткости введения необходима более взвешенная фраза там, где автор сжато формулирует механизм гипергликемии при сахарном диабете. Ведь снижение утилизации глюкозы - далеко не единственное патогенетическое звено диабетической гипергликемии. Основной путь увеличения продукции глюкозы - реакции активированного глюконеогенеза. Автор и сама - в диссертации на стр. 75 - прямо об этом упоминает. Но в автореферате от краткости пострадала точность: из фразы *«...недостаточная секреция гормона (инсулина) при сахарном диабете способствует снижению утилизации глюкозы и, соответственно, гипергликемическому состоянию»* создается неверное впечатление, что все дело лишь в её недоиспользовании.

Раздел, характеризующий методологию и методы исследований, в целом написан добротно.

Обоснованность и достоверность научных положений и выводов подтверждается достаточным объемом экспериментального материала, применением комплекса современных методов биомедицинских исследований, а также, адекватных поставленным задачам, методик статистического анализа. Однако, рецензентам кажется важным уточнить некоторые вопросы, недостаточно проясненные в тексте автореферата.

Так, характеризуя методы гистологического исследования, автор в автореферате не указала, у какого количества крыс проводили морфологическое исследование поджелудочной железы в различных экспериментальных сериях и в контроле. Есть только упоминание об общем

числе животных, использованных в опытах. Нет в автореферате и указания на то, какой именно участок (участки) железы (селезеночный отдел, головку и т.п.) брали для исследования, а ведь характеристики островков и инсулинпродуцирующих клеток в разных отделах отличаются. Дополнительных пояснений требует и фраза: «Морфологическое исследование структуры ткани органа проводили на его гистологических срезах, окрашенных гематоксилином и эозином по *общепринятой методике*». Что реально включало «морфологическое исследование структуры ткани органа», в частности, важно указать, использовались ли серийные срезы органа? Еще одна немаловажная, но не отмеченная деталь - панкреатические островки каких размерных классов подвергались изучению? В ходе иммунобиохимической части работы определялись концентрации многих пептидных биорегуляторов (инсулин, цитокины). Их структура и антигенность у крыс и человека неидентичны. Следовало бы уточнить, применялись ли при иммуноконкурентных определениях в составе диагностических наборов антитела против человеческих или против крысиных пептидных биорегуляторов? Автор употребляет термин «гликозилированный гемоглобин». Между тем, гликозилированным, строго говоря, следует называть только *ферментативным путем* измененный белок, а для неферментативного взаимодействия с глюкозой в условиях гипергликемии Федерация европейских биохимических обществ рекомендовала термин «гликированный».

Несмотря на эти шероховатости, автореферат вполне дает возможность заключить, что исследование Т.С. Булавинцевой — классическая экспериментально-патофизиологическая работа, адекватно спланированная и добротнo выполненная автором, посвященная важной медицинской проблеме. Наличие у автора компетенций исследователя — патофизиолога, судя по содержанию автореферата, бесспорно; Т.С. Булавинцева освоила современные методы научных исследований и внесла

решающий личный вклад на всех его этапах, самостоятельно выполнив весьма значительный объем научно-исследовательской работы.

Автор дополнила новыми деталями сравнительную характеристику инсулин-синтезирующих клеток различной локализации в поджелудочной железе, причем была выявлена неоднородность их морфофункциональных характеристик, чувствительности к повреждению и репаративного потенциала. Впервые автор показала, что модуляция секреторной функции макрофагов оказывает выраженное регуляторное влияние на синтетическую активность, чувствительность к повреждению и регенерацию инсулин-синтезирующих клеток поджелудочной железы. В ходе работы была создана новая модификация модели аллоксанового диабета

Научно-практическая значимость и новизна работы заключаются в том, что получены новые знания как о цитофизиологии инсулинпродуцирующего аппарата, так и о иммуноэндокринных регуляторных взаимодействиях между макрофагами и эндокриноцитами, усовершенствована экспериментальная модель аллоксанового диабета, получено первичное обоснование для дальнейшей разработки макрофаг-опосредованных терапевтических воздействий при сахарном диабете.

Автореферат имеет типовую структуру, оформлен в соответствии с установленными требованиями, написан в целом грамотно, опечатки редки. Выводы соответствуют поставленным задачам.

В то же время, знакомство с разделом автореферата, описывающим и обсуждающим результаты работы, выявляет фрагменты, требующие пояснений и вызывает у рецензентов несколько вопросов.

Так, на стр. 11 говорится: *«Интенсивность пролиферации имела обратную зависимость от содержания инсулина (R Спирмена = 0,92 при $P=0,001$)»*. Это совпадает с классическими представлениями об обратной зависимости между секреторной и митотической активностью эндокриноцитов, что было всесторонне доказано и обосновано на многих

моделях еще в 1980-е годы (см. напр. обзор М. Pawlikowski, специально посвященный данной теме - doi: 10.1016/0024-3205(82)90566-5). Но страницей выше находим, что: «Была выявлена прямая взаимосвязь между содержанием инсулина в островках и пролиферативной активностью их β -клеток (R Спирмена = 0,91 при $P=0,001$)». Так как эти утверждения по смыслу противоположны, возникает вопрос, как они совмещаются или какое из них правильно?

Работа посвящена в своей центральной части влиянию макрофагов на инсулинпродуцирующие клетки. Тем не менее, единственный морфологический рисунок, включенный в автореферат (рис. 1) не содержит никаких деталей, связанных с макрофагами. И хотя на нем прекрасно представлены инсулин-продуцирующие структуры, но следовало бы представить и главный объект исследования, то есть показать как же макрофаги выглядят в паренхиме поджелудочной железы (в составе островков и элементов экзокринной паренхимы). В диссертации имеются рисунки, где идентифицированы макрофаги, но почему же в автореферат их морфологическая характеристика не вошла?

Автор использовала (и усовершенствовала) аллоксановую модель сахарного диабета. Давно известна ее высокая зависимость от иммунопатологических процессов, в том числе — опосредованных лимфоцитами, вплоть до ее невозможности у иммунодефицитных животных. Лимфоциты при этих процессах тесно взаимодействуют с макрофагами, которые не работают в изоляции от них (см. напр.: Behring Inst Mitt. 1984 Jul;(75):33-8). Почему же автор в патоморфологической части своей работы, изучая макрофаги, никак не охарактеризовала лимфоцитарную инфильтрацию островков?

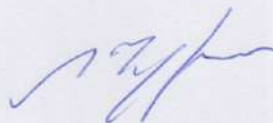
По материалам исследования опубликовано 18 печатных работ, в том числе 14 - в журналах, рекомендованных ВАК. Работа широко апробирована на различных научных форумах, где автор выступала с докладами по

материалам исследования. Безусловным подтверждением значимости усилий автора для развития экспериментальной патофизиологии стал полученный патент РФ № 2534411 С1 на «Способ моделирования аллоксанового диабета» по заявке № 2013125897/14 от 04.06.2013. Обращает на себя внимание, что первые работы автора по теме исследования опубликованы еще в 2011 г. Это свидетельствует об устойчивом, глубоком интересе автора к данной теме, о его многолетних усилиях экспериментатора и, таким образом, исследование отнюдь не является скороспелым, чисто квалификационно нацеленным, а представляет результат длительной глубокой проработки тех аспектов патофизиологии инсулярного аппарата, которым оно посвящено. Такая неторопливая обстоятельность, как можно судить, отражает стремление автора к знаниям, а не к званиям — а это важный элемент истинно научной психологии, не менее значимый для приобретения квалификации ученого, чем конкретные методические и когнитивные компетенции.

Содержание автореферата позволяет предполагать, что диссертационное исследование Татьяны Сергеевны Булавинцевой является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение задачи, имеющей существенное значение для патологической физиологии, что соответствует требованиям раздела II «Положения о присуждении ученых степеней», (утв. Постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. № 842, с изм., утв. 21.04.2016 г. № 335, 02.08.2016 г. № 748, ... ред. 18.03.2023), а автор исследования заслуживает искомой степени кандидата наук.

Зав. кафедрой патологии

СПбГУ, доцент к.м.н.



Чурилов Леонид Павлович

Доцент каф. патологии к.м.н.



Утехин Владимир Иосифович
 Подпись руки *Чурилова Л.П.*
и Утехина В.И.
УДОСТОВЕРЯЮ
 Ведущий специалист по кадрам
Утехин В.И.
 « 11 » 03 2024.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет»
199034, Россия, Санкт-Петербург Университетская наб., д.7-9-11.

Электронная почта: l.churilov@spbu.ru; <v.utechin@spbu.ru>.

Телефон: +7 (812) 326 0 326*5215

11.03.2024