

**ОТЗЫВ  
ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА**

**Уразовой Ольги Ивановны**

**о 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**

**Актуальность избранной темы.** Нарушения обмена веществ (углеводов, липидов и др.) находятся в центре внимания исследователей на протяжении многих лет, однако многие вопросы, касающиеся их патогенеза, по-прежнему, остаются невыясненными. Известно, что в основе патологии обмена углеводов лежит дисбаланс процессов их переваривания и всасывания, депонирования и промежуточного метаболизма на уровне клетки, в том числе по причине нарушений гормональной (в частности, инсулинозависимой) регуляции. Вместе с тем, практически неизученными остаются физиология и патология внеостровковых инсулин-синтезирующих клеток (ИСК) поджелудочной железы, механизмы их функциональной взаимосвязи с островковыми ее структурами и роль в нарушениях углеводного обмена. До сих пор нет единого мнения о вовлеченности внеостровковых инсулин-синтезирующих структур в восстановление общего количества ИСК после повреждения. При этом локализация ИСК не только в панкреатических островках, но и в составе экзокринного эпителия в виде одиночных клеток или их агломератов обосновывает возможность влияния на их развитие, восстановление (после повреждения) и функции микроокружения. Не исключается регуляторное (посредством цитокинов и факторов роста) влияние макрофагов микроокружения ИСК на репаративные процессы в поджелудочной железе и углеводный обмен в целом в норме и при патологии.

Основываясь на изложенном, диссертационная работа Т.С. Булавинцевой, целью которой явилось охарактеризовать влияние

макрофагов на морфофункциональные свойства инсулин-синтезирующих клеток поджелудочной железы, представляется актуальной, значимой и востребованной для науки и практики.

**Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации.** Все разделы работы, включая описание объекта, методов и результатов исследования, изложены в полной и доступной форме, достаточной для понимания, анализа и оценки работы.

В качестве экспериментальных животных в исследовании использованы половозрелые самцы крыс Вистар массой 200-250 г. Эксперименты на животных выполнены в соответствии с этическими принципами и нормативными документами. Для исследования чувствительности инсулин-синтезирующих структур к повреждению использована экспериментальная модель инсулинозависимого сахарного диабета с применением химического диабетогена аллоксана в оригинальной модификации. С целью модулирования активности системы фагоцитирующих мононуклеаров и исследования их влияния на морфофункциональные особенности островковых и внеостровковых ИСК животным внутримышечно вводился 2-амино-1,2,3,4-тетрагидрофталазин-1,4-дион дигидрата натриевой соли в дозе 2 мг/кг массы.

В работе использован комплекс лабораторных методов исследования: гематологические (оценка содержания форменных элементов в крови), биохимические (измерение содержания глюкозы и гликозилированного гемоглобина (HbA1c) в крови), иммуноферментные (определение концентрации инсулина, кортикостерона, инсулиноподобного фактора роста 1 и про- и противовоспалительных цитокинов в крови), а также морфометрический анализ и иммуногистохимическое исследование поджелудочной железы. Для статистического анализа результатов применялись критерий Краскела-Уоллеса для множественных сравнений и корреляционный анализ по Спирмену.

Использованные в работе подходы и методы позволили соискателю сформулировать научные положения о том, что ИСК поджелудочной железы различной локализации отличаются интенсивностью синтетической и

пролиферативной активности, уровнем апоптоза и чувствительностью к повреждению. При этом ИСК и макрофаги в их микроокружении оказывают взаимное регуляторное влияние. В условиях патологии модуляция секреторной функции макрофагов приводит к снижению уровня пролиферации и повышению синтетической активности ИСК.

Основные положения, выводы диссертации и рекомендации представляются обоснованными, последовательными и доказательными.

**Достоверность и новизна полученных результатов, их значимость для науки и практики.** Достоверность полученных результатов подтверждается достаточным объемом материала, логичностью дизайна диссертационной работы, использованием высокоинформативных, адекватных цели и задачам методов исследования и критериев для статистического анализа. Новизна результатов, основных положений и выводов, сформулированных в диссертации, сомнений не вызывают. Автором диссертации впервые дана сравнительная характеристика и выявлена морфофункциональная неоднородность ИСК различной локализации в поджелудочной железе. Продемонстрировано, что модуляция секреторной функции макрофагов оказывает выраженное регуляторное влияние на синтетическую активность, чувствительность к повреждению и регенерацию ИСК поджелудочной железы. Модифицирована экспериментальная модель аллоксанового диабета, что позволило снизить летальность экспериментальных животных на 15% и при этом получить стойкую инсулиновую недостаточность и гипергликемию.

Автором диссертационной работы сформулированы выводы и положения, вносящие значимый вклад в понимание роли макрофагов в поддержании структурного и функционального постоянства инсулин-синтезирующей системы поджелудочной железы в условиях ее повреждения. Более того, полученные Т.С. Булавинцевой результаты могут стать основой для дальнейшего более углубленного изучения патофизиологии углеводного обмена, учитываться при исследовании факторов предрасположения к развитию его нарушений и при разработке современных, основанных на применении фармакологических и клеточных технологий методов лечения

инсулинозависимого сахарного диабета.

Результаты диссертационной работы Т.С. Булавинцевой неоднократно докладывались на научно-практических мероприятиях разного уровня, в том числе за рубежом (Испания, Азербайджан) и опубликованы в 18 научных работах, 14 из которых изданы в профильных научных изданиях, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России для публикации материалов диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук и индексируемых в международных библиографических базах данных.

По результатам работы оформлен 1 патент на способ моделирования аллоксанового диабета (№ RU2534411C1).

Работа Т.С. Булавинцевой выполнена в рамках бюджетной научно-исследовательской темы «Имунофизиологические и патофизиологические механизмы регуляции и коррекции функций организма» (№122020900136-4) и поддержана грантами УрО РАН (№11-4-НП-145, №18-7-8-28), Carl Zeiss (№64/2013) и Российского научного фонда (№16-15-00039), что подтверждает ее актуальность для науки и практики.

Результаты исследования внедрены в учебный процесс отдела аспирантуры и в научно-исследовательскую деятельность лаборатории морфологии и биохимии ФГБУН Института иммунологии и физиологии УрО РАН (ИИФ УрО РАН).

В целом, оценивая работу Т.С. Булавинцевой, необходимо отметить, что диссертация полностью раскрывает сформулированные соискателем цель, задачи и положения, выносимые на защиту. Диссертация имеет традиционную структуру - состоит из введения, обзора литературы, описания материала и методов исследования, результатов и их обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций, списков сокращений и литературы. Приводится перечень иллюстративного материала. Работа наглядно иллюстрирована 24 таблицами и 23 рисунками. Библиографический указатель содержит 198 источников, из них 30 отечественных и 168 зарубежных авторов.

Автореферат диссертации включает 24 страницы текста с иллюстрациями и соответствует содержанию основных разделов диссертационной работы, оформлен в соответствии с актуальными

требованиями.

Соискатель принимала непосредственное участие в постановке научной проблемы, формулировании рабочей гипотезы, разработке дизайна экспериментов, поиске и анализе научной литературы по теме диссертации, проведении экспериментов, обработке полученных данных, анализе и обсуждении результатов, подготовке докладов и публикаций по теме диссертации.

Принципиальных замечаний по содержанию и оформлению диссертации и автореферата Т.С. Булавинцевой не имею.

В процессе оппонирования возникли следующие вопросы:

1. Ввиду краткости раздела литературного обзора о макрофагах поджелудочной железы хотелось бы узнать мнение соискателя об их происхождении и могут ли их субпопуляции (внутри железы) ограничиваться только разделением на М1- и М2-фенотипы?
2. Почему из 30 русскоязычных источников литературы в списке цитирований больше половины более чем 10-летней давности? Ваша тема в России не популярна или Вы больше внимания уделяли изучению именно зарубежных данных (повторюсь, что всего в диссертации процитировано 168 научных работ иностранных авторов)?

**Заключение:** диссертация 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, является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение научной задачи по определению патогенетических факторов инсулинозависимых нарушений углеводного обмена и механизмов компенсаторных реакций при повреждении поджелудочной железы, имеющей существенное значение для развития патологической физиологии.

По своей актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, объему проведенных исследований диссертация Булавинцевой Татьяны Сергеевны отвечает квалификационным критериям пункта 9

«Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 «О порядке присуждения ученых степеней» (с изменениями и дополнениями), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор Булавинцева Татьяна Сергеевна заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 3.3.3. Патологическая физиология.

### Официальный оппонент

Заведующий кафедрой патофизиологии  
ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России  
доктор медицинских наук, профессор,  
член-корреспондент РАН

Уразова Ольга Ивановна

24.02.2024 г.



Уразова Ольга Ивановна, д-р мед. наук (3.3.3. Патологическая физиология), профессор (по кафедре патофизиологии), член-корреспондент РАН (общая патология), заведующий кафедрой патофизиологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России); 634050, г. Томск, Московский тракт, д. 2, urazova.oi@ssmu.ru, телефоны: +7(3822)901101, доп. 1742 (раб.), +7(903)9131483 (моб.).

Отзыв официального оппонента Уразовой О.И. поступил «06» марта 2024 г.  
Ученый секретарь Совета 24.1.063.01

Ю.А. Журавлева

С отзывом официального оппонента ознакомлена «06» марта 2024 г.  
Соискатель

Т.С. Булавинцева