

"УТВЕРЖДАЮ"
Врио директора ФНКЦ РР,
доктор медицинских наук

А.Н Кузовлев.
2024 г.



О Т З Ы В

ведущей организации о научно-практической значимости диссертации 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 темы диссертации. Представляемая к защите диссертация выполнена в рамках одного из направлений патологической физиологии и посвящена выявлению морфофункциональных особенностей и механизмов устойчивости к повреждению инсулин-синтезирующих клеток различной локализации в поджелудочной железе, а также влиянию на них макрофагов. Адекватная секреция инсулина в поджелудочной железе является ключевым звеном гормональной регуляции концентрации глюкозы в крови. Нарушение инсулин-синтезирующей функции органа, как это наблюдается в случае сахарного диабета, способствует выраженному нарушению углеводного обмена, что в крайней степени выраженности может привести к летальному исходу. Учитывая тот факт, что распространенность сахарного диабета неуклонно растет, исследования направленные на изучение устойчивости инсулин-синтезирующих структур к действию повреждающих факторов является актуальным в настоящее время.

Характеристика работы. Диссертация изложена на 175 страницах печатного текста и состоит из введения, обзора литературы по исследуемому вопросу, описания материалов и методов исследования, 3 глав с результатами собственных исследований, заключения, выводов и списка использованной литературы, включающего 198 источников. Работа содержит 24 таблицы и 23 рисунка.

Во «Введении» автор четко обосновывает выбор темы, формулирует цель исследования, задачи для ее реализации и положения, выносимые на защиту.

В «Литературном обзоре» подробно освещены современные представления о локализации, морфологии и функции инсулин-синтезирующих клеток и панкреатических макрофагов в зависимости от их локализации в паренхиме поджелудочной железы (островки Лангерганса и экзокринный эпителий). В ходе анализа литературных данных автор выявил, что морфофункциональные особенности внеостровковых инсулин-синтезирующих клеток в сравнении с островковыми β -клетками и их чувствительность к повреждению и репаративный потенциал до сих пор остаются не вполне ясными. Кроме того, высказывается предположение о возможности модуляции регенерации и функциональной активности инсулин-синтезирующих клеток путем воздействия на макрофаги в их микроокружении. Это предположение основано на литературных данных о способности макрофагов участвовать в регуляции эмбрионального развития, секреторной функции β -клеток панкреатических островков, а также стимулировать репаративные процессы в различных тканях и органах.

В главе «Материалы и методы» описаны стандартизированные гистологические и иммуноферментные методы исследования и методы статистического анализа полученных данных, которые являются адекватными поставленным задачам.

Результаты собственных исследований автора описаны в трех главах. Глава 3 посвящена сравнительной характеристике морфофункциональных особенностей инсулин-синтезирующих клеток различной локализации в паренхиме поджелудочной железы (островки Лангерганса, ацинарный и протоковый эпителий). В главе 4 проведен анализ чувствительности инсулин-синтезирующих клеток к действию повреждающих факторов в зависимости от их локализации, а также влияния их повреждения на состояние клеток системы фагоцитирующих мононуклеаров. Далее, в 5 главе осуществлена попытка модуляции морфофункциональных параметров и устойчивости к повреждению инсулин-синтезирующих клеток различной локализации путем фармакологического воздействия на синтетическую активность макрофагов с помощью препарата на основе аминоксидогидрофалазида натрия. Результаты исследований обобщены и кратко обсуждены в главе «Обсуждение результатов».

Выводы работы полностью соответствуют поставленным цели и задачам, базируются на результатах статистического анализа фактических данных и логично вытекают из них.

Достоверность и новизна научных результатов. В ходе проведения исследования впервые была дана сравнительная характеристика морфофункциональных особенностей, чувствительности к повреждению и репаративного потенциала инсулин-синтезирующих клеток различной локализации в поджелудочной железе и образуемых ими структур (панкреатические островки, одиночные инсулин-синтезирующие клетки и их агрегаты).

Впервые продемонстрировано, что модуляция секреторной функции макрофагов оказывает выраженное регуляторное влияние на синтетическую активность, уровень апоптоза и пролиферации инсулин-синтезирующих клеток различной локализации в паренхиме поджелудочной железы в условиях патологии и без нее.

В ходе проведения исследования была создана новая модификация модели аллоксанового диабета, позволяющая снизить летальность экспериментальных животных на 15% относительно аналогичных моделей и при этом получить стойкую инсулиновую недостаточность и хроническую гипергликемию. На данную экспериментальную модель получен патент № RU 2534411 C1 «Способ моделирования аллоксанового диабета».

Достоверность полученных данных определяется использованием в ходе исследования хорошо верифицированной экспериментальной модели повреждения инсулин-синтезирующих клеток, индуцированного аллоксаном, и использованием достаточно большого количества экспериментальных животных, с разбиением на группы соответствующим задачам. Привлекает внимание то, что автор работы сравнил большое количество разнообразных характеристик и параметров, чтобы получить детальное описание дегенеративных и репаративных процессов в инсулин-синтезирующей системе поджелудочной железы.

Основные положения и результаты исследования доложены и обсуждены на международных, всероссийских и зарубежных конференциях, опубликованы в 18 научных работах, 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.

Значимость полученных результатов для науки и практики. Результаты исследования расширяют теоретические знания о механизмах поддержания структурного и функционального постоянства инсулин-синтезирующей системы после повреждения, а также о роли макрофагов в регуляции ее функции и репарации. Практическая значимость работы заключается в установлении факта, что достижение торможения процессов апоптоза инсулин-синтезирующих клеток и поддержания их адекватной функции в

условиях патологии можно добиться, воздействуя на макрофаги как компонент их микроокружения. Для этой цели можно рекомендовать модуляторы функциональной активности макрофагов (например, аминоксидогидрофалазид натрия).

Соответствие специальности «Патологическая физиология», биологические науки. По объему и новизне полученных автором данных, разработанных теоретических положений диссертационная работа Булавинцевой Т.С. на тему «Влияние макрофагов на состояние инсулин-синтезирующих клеток различной локализации в поджелудочной железе» полностью соответствует паспорту научной специальности: 3.3.3. Патологическая физиология, биологические науки. Результаты диссертационной работы Булавинцевой Т.С. вносят существенный вклад в современные представления о механизмах развития компенсаторных процессов в инсулин-синтезирующей системе при развитии патологии и сделана успешная попытка снизить степень деструкции с целью запуска процессов репарации в поврежденной ткани.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы. Полученные результаты исследования могут быть использованы в НИИ и лабораториях, занимающихся проблемой патологии сахарного диабета. Кроме того, данные проведенных исследований могут быть включены в учебный процесс при подготовке специалистов нормальной и патологической физиологии высших медицинских учебных заведений, биологических и медико-биологических факультетов университетов.

Вопросы и замечания

При знакомстве с диссертацией возник ряд вопросов, которые задаются только с целью научной дискуссии:

1. Чем обусловлен выбор использования гликированного гемоглобина при его существенной инертности в отражении состояния углеводного обмена, обусловленной длительностью жизни эритроцита (не менее 3-х месяцев)?
2. Чем обосновано столь стремительное изменение уровня гликированного гемоглобина к 30-м суткам эксперимента (табл. 8)?
3. На сколько универсальными являются выявленные закономерности повреждения инсулин-синтезирующих клеток с помощью аллоксана и можно ли полученные сведения экстраполировать на патогенез сахарного диабета второго типа, а также сахарного диабета первого типа, обусловленного выработкой антител против инсулина и рецепторов к нему?
4. Каким образом учитывались видовые особенности иммунологической резистентности экспериментальных животных в процессе оценки результатов модификации реакции клеток моноцитарно-макрофагального ряда при повреждении инсулин-синтезирующей системы?

В качестве замечаний, не умаляющих значимости полученных результатов:

1. Было бы корректнее, подвергая (как это указано в главе 2) статистическому анализу полученные материалы по непараметрическим закономерностям, отражать табличные и иные материалы с использованием квартилей, медиан и подобных непараметрических инструментов, но не в формате среднего арифметического и ошибки средней.
2. Использовать поправочные коэффициенты в статистической обработке или отражать обоснование их отсутствия

Заключение. Диссертационная работа 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 самостоятельно выполненной, научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований содержится решение задачи, имеющей существенное значение для патологической физиологии – выявлены

морфофункциональные особенности, устойчивость к действию повреждающих факторов инсулин-синтезирующих клеток различной локализации и влияние на них макрофагов. Таким образом, диссертация Булавинцевой Т.С. соответствует требованиям раздела II Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842, а соискатель заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 3.3.3. Патологическая физиология.

Отзыв обсужден и утвержден на совместном заседании лаборатории экспериментальных исследований и кафедры общей патологии Федерального научно-клинического центра реаниматологии и реабилитологии «11» марта 2024 г., протокол заседания № 3.

Ведущий научный сотрудник
Федерального бюджетного научного учреждения
«Федеральный научно-клинический
центр реаниматологии и реабилитологии»,
доктор медицинских наук (шифр специальности
3.3.3. Патологическая физиология)

А.В. Ершов

Заместитель руководителя
НИИ общей реаниматологии
им. В.А. Неговского ФНКЦ РР



В.В. Попов

"12" марта 2024 г.

Отзыв ведущей организации – ФБНУ «Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии» – поступил 13.03.2024 года

Ученый секретарь Совета 24.1.063.01

Ю.А. Журавлева

С отзывом ведущей организации ознакомлена 13.03.2024 года

Соискатель

Т.С. Булавинцева