

ОТЗЫВ

на автореферат Соколовой Ксении Викторовны «Патофизиологические механизмы макрофагальной регуляции образования внеостровковых инсулин-позитивных клеток поджелудочной железы при экспериментальном сахарном диабете второго типа», представленной на соискание учёной степени кандидата биологических наук по специальности 14.03.03 – патологическая физиология

Актуальность темы исследования

Тема исследования Соколовой К.В. актуальна, так как лежит в области поиска новых подходов к терапии сахарного диабета 2 типа, хронического заболевания, вероятность развития которого у человека в реалиях современного мира постоянно растёт. Феномен трансдифференцировки клеток неэндокринной части поджелудочной железы в инсулиноциты, несмотря на огромный интерес к нему со стороны исследователей в силу его предполагаемого терапевтического потенциала для лечения диабета, остаётся малоизученным. Раскрытие механизмов регуляции данного процесса, безусловно, крайне важно.

Диссертационная работа имеет **научную новизну**, представляет теоретическую и практическую значимость. В работе проанализированы отдельные механизмы макрофагальной регуляции образования внеостровковых инсулин-позитивных клеток поджелудочной железы; подсчитано количество клеток данного типа, определены их локализация, размеры, функциональная активность. К несомненной научной новизне можно отнести положения о том, что большая часть внеостровковых инсулин-позитивных клеток располагается в составе ацинусов железы, снижение количества данного типа клеток при сахарном диабете 2 типа инвариантно к их локализации, а увеличение их числа наблюдается при воздействии аминофталгидразида натрия.

Положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации сформулированы на основании полученных автором результатов и являются обоснованными. Практические рекомендации,

данные автором, могут быть отнесены как к фундаментальным, так и прикладным направлениям исследований.

По материалам диссертационной работы опубликовано 15 печатных работ, в том числе 3 в изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ. Большинство работ опубликовано в изданиях, индексируемых в международных наукометрических базах, в том числе 5 – в Scopus и 4 – в Web of Science.

Полученные в работе результаты многократно доложены и обсуждены на российских и международных конференциях.

Автореферат диссертации Соколовой К.В. изложен на 24 листах печатного текста, содержит 6 таблиц и 3 рисунка, иллюстрирующих излагаемые теоретические положения и повышающие наглядность изложения материала.

Заключение

На основании оценки автореферата можно сделать вывод о том, что диссертационная работа Соколовой Ксении Викторовны «Патофизиологические механизмы макрофагальной регуляции образования внеостровковых инсулин-позитивных клеток поджелудочной железы при экспериментальном сахарном диабете второго типа», представленная на соискание учёной степени кандидата биологических наук по специальности 14.03.03 – патологическая физиология, является законченным самостоятельно выполненным научно-квалификационным исследованием, представляющим фундаментальную и прикладную значимость. Описанные в ней отдельные механизмы, посредством которых макрофаги могут регулировать образование и активность внеостровковых инсулин-позитивных клеток поджелудочной железы, могут быть положены в основу дальнейших исследований в области регуляции активности инсулин-продуцирующей системы организма.

По актуальности проблемы, новизне результатов, научно-практическому значению диссертационная работа Соколовой К.В. соответствует требованиям раздела II «Положения о присуждении учёных степеней», (утв. Постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. № 842, с изм., утв. от 30.07.2014 № 723, 21.04.2016 г. № 335, 02.08.2016 г. №

748, от 29.05.2017 № 650, от 28.08.2017 № 1024, от 01.10.2018 № 1168), а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 14.03.03 – патологическая физиология.

Заведующая кафедрой
нормальной физиологии,
д.м.н., профессор



А.Ф. Каюмова

Подпись д.м.н., профессора Каюмовой Алии Фаритовны
заверяю: ученый секретарь ученого совета
ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»
Минздрава России

Ученый секретарь ФГБОУ ВО БГМУ
Минздрава России

Мещерякова Светлана Алексеевна

Дата... 11.05.2021



М.П.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 450008, Приволжский федеральный округ, Республика Башкортостан, г. Уфа, ул. Ленина, д. 3.

Тел.: (347) 2721160, факс: (347) 2723751

Адрес электронной почты: rectorat@bashgmu.ru

Сайт: <https://bashgmu.ru>

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Соколовой Ксении Викторовны
«Патофизиологические механизмы макрофагальной регуляции образования
внеостровковых инсулин-позитивных клеток поджелудочной железы при
экспериментальном сахарном диабете второго типа», представленной на соискание
ученой степени кандидата биологических наук по специальности 14.03.03 –
патологическая физиология.

Сахарный диабет – одна из ведущих проблем клинической медицины. Значительная распространенность, хронический характер течения и разнообразие органических поражений определяют медико-социальное значение данной патологии. В настоящее время наметились существенные сдвиги в изучении этой эндокринного заболевания. Однако проблема борьбы с ним далека ещё от своего радикального разрешения. С этой целью необходимо сосредоточить усилия на дальнейшей интенсификации фундаментальных исследований, направленных на выявление ключевых механизмов этиологии, патогенеза и разработку на этой основе более эффективных методов профилактики и лечения сахарного диабета.

В диссертационной работе Соколовой К.В. предпринята попытка комплексного подхода к изучению столь важной проблемы для экспериментальной и клинической диабетологии. Автор корректно сформулировала цель и задачи исследования, которые были реализованы на высоком методическом уровне.

Новизна данной работы заключается в том, что впервые дана характеристика субпопуляций инсулин-позитивных клеток (ИПК) в составе ацинусов и в эпителии протоков поджелудочной железы крыс в норме и при развитии экспериментального сахарного диабета второго типа. Соискателем впервые проанализировано влияние макрофагов на содержание Pdx1-позитивных клеток в составе ацинусов и в эпителии протоков поджелудочной железы и убедительно продемонстрировано, что снижение макрофагальной инфильтрации ацинарной части поджелудочной железы (в условиях воздействия аминоталгидразида натрия) обеспечивает не только увеличение количества Pdx1-позитивных клеток в паренхиме неэндокринной части железы, но и количество содержания TGF- β 1 в ткани железы. Данный фрагмент исследования заслуживает особого внимания, так как в нем автор показал уникальный методический подход к увеличению количества ИПК в эпителии ацинусов и протоков железы и возрастанию их функциональной активности, что может быть использовано в перспективе в лечении

сахарного диабета II типа путем увеличения продукции эндогенного инсулина, снижения гипергликемии и инсулинорезистентности.

Полученные автором результаты носят фундаментальный характер, а именно: они расширяют существующие представления об ИПК поджелудочной железы и роли макрофагов в их образовании и функционировании. Следовательно, они расширяют и углубляют современные научные представления о диабетогенезе и возможностях коррекции данной эндокринопатии.

Диссертационное исследование К.В. Соколовой выполнено на современном сертифицированном оборудовании с использованием комплекса современных методов исследования (гистологические, морфометрические, биохимические, иммуногистохимические, иммуноферментные) в условиях экспериментальной модели сахарного диабета II типа, вызванного путём воздействия диабетогенного вещества стрептозотоцина.

Достоверность, представленных в работе данных и выводов, полностью соответствуют сущности и объёму выполненных исследований, имеют важную теоретическую и практическую значимость и не вызывают сомнений. По теме диссертации опубликовано 15 печатных работ, в том числе 3 в изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ. Большинство работ опубликовано в изданиях, индексируемых в международных наукометрических базах: 5 – в Scopus, 4 – в Web of Science, полностью отражающих основное содержание работы. Принципиальных замечаний по автореферату нет. В ходе ознакомления с авторефератом возникли вопросы:

1. С какой целью в эксперименте на крысах вводили никотинамид за 15 мин до инъекции стрептозотоцина?
2. Почему не использовали животных, не достигших физиологической зрелости, которые обладают более выраженной пролиферативной активностью клеточной популяции.

Заключение

Таким образом, материалы работы, представленные в автореферате свидетельствуют, что диссертационная работа Соколовой К.В. «Патофизиологические механизмы макрофагальной регуляции образования внеостровковых инсулин-позитивных клеток поджелудочной железы при экспериментальном сахарном диабете второго типа» по специальности 14.03.03 – патологическая физиология, представленная на соискание ученой степени кандидата биологических наук, является завершённой научно-квалификационной работой, в которой содержится решение задач, имеющих существенное значение для развития современных представлений о патогенезе сахарного

диабета II типа и возможных путях его коррекции. По объему выполненных исследований, их новизне и научно-практической значимости диссертация полностью соответствует требованиям, указанным в разделе II «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 года № 842, с изменениями внесенными Правительством РФ от 28 августа 2017 года № 1024, а ее автор Ксения Викторовна Соколова заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 14.03.03 – патологическая физиология.

Зав. кафедрой нормальной и патологической физиологии Ханты-Мансийской государственной медицинской академии д.м.н., профессор



Корчин Владимир Иванович

628011, г. Ханты-Мансийск, ул. Мира, 40
БУ ВО ХМАО-Югры «Ханты-Мансийская государственная медицинская академия»
e-mail: vikhmgmi@mail.ru +7(346) 732-45-88

Подпись профессора Корчина В.И. заверяю

Подпись <u>Корчина В.И.</u> заверяю
Специалист по кадрам <u>И.С.Тельмака</u>
« <u>21</u> » <u>04</u> 20 <u>21</u> г.

ОТЗЫВ

на автореферат Соколовой Ксении Викторовны «Патофизиологические механизмы макрофагальной регуляции образования внеостровковых инсулин-позитивных клеток поджелудочной железы при экспериментальном сахарном диабете второго типа», представленной на соискание учёной степени кандидата биологических наук по специальности 14.03.03 – патологическая физиология

Диссертационная работа, выполненная Соколовой К.В., посвящена вопросам изучения инсулин-позитивных клеток, расположенных в поджелудочной железе вне островков Лангерганса.

Актуальность темы исследования обусловлена возлагаемыми на данный тип клеток надеждами на их вовлечённость в продукцию инсулина и поддержание эугликемии, в том числе при сахарном диабете второго типа, которая связана с их меньшей, по сравнению с бета-клетками островков, поврежденностью в условиях диабета. Между тем, сахарный диабет второго типа был и остаётся важной медико-социальной проблемой, приводящей к повышенной смертности и инвалидизации населения, и поиск новых подходов к его лечению, безусловно, необходим. В настоящий момент механизмы, регулирующие образование и функционирование инсулин-позитивных клеток в эпителии ацинусов и протоков поджелудочной железы, неясны, однако, учитывая влияние макрофагальной продукции на функционирование и жизнеспособность островковых бета-клеток, можно предположить, что процессы образования внеостровковых инсулин-позитивных клеток также находятся под контролем макрофагов.

Целью диссертационного исследования Соколовой К.В. явилось выявление отдельных патофизиологических механизмов макрофагальной регуляции образования и функционирования внеостровковых инсулин-позитивных клеток поджелудочной железы при экспериментальном сахарном диабете второго типа и при коррекции аминофталгидразидом натрия, влияние которого на функциональную активность макрофагов описано в литературе.

Диссертационная работа имеет **научную новизну**, представляет теоретическую и практическую значимость. Впервые дана характеристика ацинарных и протоковых инсулин-позитивных клеток поджелудочной железы, включающая описание их количества, локализации, размеров и функциональной активности в условиях физиологической нормы и при

патологии (экспериментальный сахарный диабет второго типа). По итогам работы даны практические рекомендации, которые могут быть использованы в ходе изучения инсулинпродуцирующей системы организма и разработки новых способов профилактики и бета-клеточной заместительной терапии сахарного диабета второго типа.

Положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации сформулированы на основании полученных автором результатов и являются обоснованными.

По материалам диссертационной работы опубликовано 15 печатных работ, в том числе 3 в изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ. Большинство работ опубликовано в изданиях, индексируемых в международных наукометрических базах, в том числе 5 – в Scopus и 4 – в Web of Science.

Полученные в работе результаты многократно доложены и обсуждены на российских и международных конференциях.

Автореферат диссертации Соколовой К.В. изложен на 24 листах печатного текста, содержит 6 таблиц и 3 рисунка, иллюстрирующих излагаемые теоретические положения и повышающие наглядность изложения материала.

Заключение. На основании оценки автореферата можно сделать вывод о том, что диссертационная работа Соколовой Ксении Викторовны «Патофизиологические механизмы макрофагальной регуляции образования внеостровковых инсулин-позитивных клеток поджелудочной железы при экспериментальном сахарном диабете второго типа», представленная на соискание учёной степени кандидата биологических наук по специальности 14.03.03 – патологическая физиология, является законченным, самостоятельно выполненным научно-квалификационным исследованием, представляющим фундаментальную и прикладную значимость. Описанные в ней отдельные механизмы, посредством которых макрофаги могут регулировать образование и активность внеостровковых инсулин-позитивных клеток поджелудочной железы, могут быть положены в основу дальнейших исследований в области регуляции активности инсулин-продуцирующей системы организма.

По актуальности проблемы, новизне результатов, научно-практическому значению диссертационная работа Соколовой К.В. соответствует требованиям раздела II «Положения о присуждении учёных степеней», (утв. Постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. № 842, с изм., утв. от 30.07.2014 № 723, 21.04.2016 г. № 335, 02.08.2016 г. № 748, от 29.05.2017

№ 650, от 28.08.2017 № 1024, от 01.10.2018 № 1168), а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 14.03.03 – патологическая физиология.

Мейрамов Г.Г., д.м.н., проф.,

Мейрамов

профессор курса цитологии, гистологии и эмбриологии

Биолого-географического факультета,

НАО «Карагандинский Университет им. Букетова Е.А.»,

ул. Университетская, 28,

100028, г. Караганда, 28,

Казахстан;

Сайт: ksu.kz

Тел.: (7212) 35-61-52



ОТЗЫВ

на автореферат диссертационной работы Соколовой Ксении Викторовны «Патофизиологические механизмы макрофагальной регуляции образования внеостровковых инсулин-позитивных клеток поджелудочной железы при экспериментальном сахарном диабете второго типа», представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 14.03.03 — патологическая физиология

Сахарный диабет входит в число самых распространенных в мире хронических заболеваний. В последнее время эта болезнь стала изучаться как социальная проблема, становящаяся все более актуальной. Это связано с тем, что происходит увеличение количества людей, страдающих сахарным диабетом, хроническим характером течения болезни, развитием разного рода осложнений, которые приводят к снижению качества жизни и сокращению ее продолжительности. В последние десятилетия в мире отмечается рост распространенности сахарного диабета второго типа, опасность которого, как известно, определяется в первую очередь его микро- и макрососудистыми осложнениями (ишемическая болезнь сердца, инфаркт, инсульт, нефропатия, атеросклероз сосудов нижних конечностей и др.), приводящими к временной и стойкой утрате трудоспособности, ухудшению качества жизни и преждевременной смерти. Поэтому диссертационная работа Соколовой К. В. несомненно посвящена актуальной теме. В автореферате диссертации представлены результаты экспериментальных исследований по изучению патофизиологических механизмов макрофагальной регуляции образования и функционирования внеостровковых инсулин-позитивных клеток поджелудочной железы при экспериментальном сахарном диабете второго типа. Научная новизна исследования не вызывает сомнений, диссертантом впервые получены данные о локализации внеостровковых инсулин-позитивных клеток поджелудочной железы и впервые дана подробная характеристика их активности в условиях экспериментального сахарного диабета, установлены факторы, которые обеспечивают увеличение количества этих клеток и их функциональной активности.

Полученные автором результаты основываются на большом объеме экспериментальных исследований, проведенных с применением широкого спектра современных методов, а использование адекватных методов статистического анализа подтверждают их достоверность.

Результаты работы Соколовой К.В. широко апробированы на международных и российских конференциях и представлены в 15 научных публикациях, из которых 3 статьи в журналах, рекомендованных ВАК РФ для опубликования результатов диссертаций, 5 работ в журналах международной базы Scopus, 4 – в Web of Science, 3 – в Pubmed.

В автореферате четко изложены основные идеи диссертации, представлен личный вклад автора в достижении цели и реализации поставленных задач. Автореферат диссертации Соколовой К.В. оформлен в соответствии с требованиями ВАК РФ, принципиальных замечаний нет.

На основании вышеизложенного считаю, что работа Соколовой К.В. «Патофизиологические механизмы макрофагальной регуляции образования внеостровковых инсулин-позитивных клеток поджелудочной железы при экспериментальном сахарном диабете второго типа» является завершенным научным исследованием. По актуальности, научной новизне, достоверности полученных результатов, теоретической и практической значимости диссертационная работа Соколовой Ксении Викторовны в полной мере соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842 в действующей редакции, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата биологических наук, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 14.03.03 — патологическая физиология.

Заведующий кафедрой физиологии
федерального государственного бюджетного
образовательного учреждения
высшего образования
«Пермская государственная фармацевтическая академия»
Министерства здравоохранения
Российской Федерации
доктор медицинских наук, доцент

26.04.2021 г.

И.П. Рудакова

Подпись д.м.н., доцента И.П. Рудаковой заверяю

Начальник отдела кадров
ФГБОУ ВО ПГФА Минздрава России

А.В. Рубцова

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования
«Пермская государственная фармацевтическая академия» Министерства
здравоохранения Российской Федерации



Адрес: 614990, Российская Федерация, Пермский край, г. Пермь,
ул. Полевая, д. 2

Тел./факс: +7 (342) 233-55-01

Электронная почта: perm@pfa.ru

Официальный сайт: <http://pfa.ru>

ОТЗЫВ

кандидата медицинских наук доцента Якимова Андрея Аркадьевича на автореферат диссертации Соколовой Ксении Викторовны «Патофизиологические механизмы макрофагальной регуляции образования внеостровковых инсулин-позитивных клеток поджелудочной железы при экспериментальном сахарном диабете второго типа», представленной к защите на соискание учёной степени кандидата биологических наук по научной специальности 14.03.03 - патологическая физиология

Кандидатская диссертация К.В. Соколовой посвящена выявлению отдельных патофизиологических механизмов макрофагальной регуляции образования и функционирования внеостровковых инсулин-позитивных клеток (ИПК) поджелудочной железы при экспериментальном сахарном диабете второго типа и при его коррекции. Автореферат диссертации построен по традиционному образцу, его структура и оформление в целом соответствуют пп. 8 и 9 ГОСТ Р 7.0.11-2011 «Диссертация и автореферат диссертации. Структура и правила оформления».

В автореферате убедительно обоснована актуальность изучения внеостровковых ИПК, обращено внимание на важность изучения морфофункциональных особенностей этих клеток в норме, патологии и эксперименте. При описании степени разработанности темы диссертант отметила отсутствие единства в отношении источников и путей развития внеостровковых ИПК и, в соответствии с предметом исследования, дала характеристику современным представлениям о механизмах воздействия макрофагов на эти клетки, отметила существующие противоречия и высветила научную проблему.

Цель исследования сформулирована чётко и согласуется с названием диссертации. Задачи соответствуют цели, сформулированы корректно, достаточно полно раскрывают и детализируют предмет исследования. Объём и содержание разделов «Научная новизна», «Теоретическая и практическая значимость работы» оптимальны. Раздел «Основное содержание работы» начинается подразделом «Методические вопросы исследования». В этом подразделе подробно и понятно описаны использованные биохимические, гистологические, иммуногистохимические методики, а также методы статистического анализа, но здесь же дана характеристика лабораторным животным, органы которых послужили объектами исследования. Считаю, что это нужно было отразить в названии подраздела. Методики, использованные в работе, адекватны поставленным задачам. Анализ раздела «Результаты и их обсуждение» показал, что все упомянутые методики в полной мере реализованы в исследовании. Результаты диссертационного исследования изложены в соответствующем разделе грамотно и последовательно. Соотношение

текстового, табличного, иллюстративного материала, а также элементов обсуждения в этом разделе оптимально. Итоги исследования представлены в форме шести выводов. Выводы логически следуют из полученных результатов и обобщены в четырёх положениях, выносимых на защиту. Сопоставление задач, которые были поставлены диссертантом, с выводами, сделанными по результатам работы, даёт основание заключить, что все задачи решены и, следовательно, цель диссертационного исследования достигнута.

Автореферат написан грамотно, хорошим научным языком и в то же время лишён «информационного шума», не перегружен излишними цифровыми данными, легко читается. Объём автореферата оптимален.

Принципиальных **замечаний** к автореферату **нет**.

В рамках научной дискуссии хотелось бы задать диссертанту один вопрос.

Уважаемая Ксения Викторовна!

1. Как следует из таблицы 1, Вами установлено, что у лабораторных животных с экспериментальным сахарным диабетом второго типа на 60 сутки эксперимента с коррекцией аминофталгидразидом количество внеостровковых инсулин-позитивных клеток в составе ацинусов в группах составило $6,29 \pm 2,05$ на мм^2 . Судя по величине стандартной ошибки среднего, значение этого параметра отличается от других, представленных в этой таблице, существенной вариацией. Чем Вы можете объяснить столь существенную вариацию значений именно этого параметра?

Заключение: Судя по автореферату, диссертационное исследование Соколовой Ксении Викторовны «Патофизиологические механизмы макрофагальной регуляции образования внеостровковых инсулин-позитивных клеток поджелудочной железы при экспериментальном сахарном диабете второго типа», представленное на соискание учёной степени кандидата биологических наук по научной специальности 14.03.03 - патологическая физиология, является законченным, самостоятельно выполненным научно-квалификационным исследованием, в котором решена научная задача – выявлены и проанализированы пути воздействия макрофагов на образование и функционирование внеостровковых инсулин-позитивных клеток в условиях экспериментального сахарного диабета второго типа и при его коррекции аминофталгидразидом. По своей актуальности, новизне, научно-практической значимости, достоверности полученных результатов диссертационное исследование Соколовой Ксении Викторовны «Патофизиологические механизмы макрофагальной регуляции образования внеостровковых инсулин-позитивных

клеток поджелудочной железы при экспериментальном сахарном диабете второго типа» соответствует требованиям «Положения о порядке присуждения учёных степеней», утверждённого постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 года № 842 (с изм., в действующей редакции), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а её автор, Ксения Викторовна Соколова, заслуживает присуждения ей учёной степени кандидата биологических наук по научной специальности 14.03.03 - патологическая физиология.

В соответствии с требованиями Федерального закона 152-ФЗ «О персональных данных» настоящим даю добровольное согласие на обработку и передачу моих персональных данных, содержащихся в настоящем отзыве, представляемых в Министерство науки и высшего образования Российской Федерации в целях мониторинга сети диссертационных советов Высшей аттестационной комиссией и в иных необходимых целях.

Доцент кафедры анатомии человека
ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России,
кандидат медицинских наук, доцент



Андрей Аркадьевич
Якимов

Подпись доцента А.А. Якимова
ЗАВЕРЯЮ
Начальник Управления кадровой
политики и правового обеспечения



Наталья Александровна
Поляк

18.05.21.

Название организации: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации;
Адрес организации: 620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, дом 3. usma@usma.ru, тел. 8 (343) 214 87 95.