



ФЕДЕРАЛЬНОЕ АГЕНТСТВО НАУЧНЫХ ОРГАНИЗАЦИЙ
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ НАУЧНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«ИНСТИТУТ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ»
(ФГБНУ «ИЭМ»)

ул. Академика Павлова, 12, Санкт-Петербург, 197376
телефон: +7 (812) 234-6868, факс: +7 (812) 234-9489, e-mail: iem@iemrams.ru

« 24 » 04 20 17

№ 557-1/12-264

«УТВЕРЖДАЮ»

Зам. директора по научной работе
ФГБНУ "ИЭМ"

доктор биологических наук, профессор РАН

Дмитриев А.В.



24 апреля 2017 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕГО УЧРЕЖДЕНИЯ

о научно-практической ценности диссертации

Прощиной Александры Евгеньевны "Морфогенетическая пластичность эндокринной части поджелудочной железы человека", представленной на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности 03.03.04 - клеточная биология, цитология, гистология.

Актуальность темы выполненной работы

Исследование морфогенетической пластичности эндокринной части поджелудочной железы человека представляет важную задачу современной морфологии. Долгое время считалось, что возможности ответа эндокринной

части поджелудочной железы на изменения в потребности инсулина организмом ограничены. В настоящее время появились доказательства ее пластичности, выражающиеся, в первую очередь, в изменении количества инсулин-секретирующих клеток (В-клеток) под влиянием целого ряда физиологических параметров. Механизмы этого изменения недостаточно изучены, хотя представляют большой интерес в связи с разработкой новых подходов к лечению нарушений углеводного обмена, в том числе, и для такого широко распространенного заболевания как сахарный диабет.

Вместе с тем, вклад остальных клеток эндокринной части поджелудочной железы в ее пластичность остается практически неизученным. Кроме того сведения о морфогенезе эндокринной части поджелудочной железы человека в пре- и постнатальном развитии достаточно противоречивы. Недостаточно изученным остается взаимосвязь морфогенеза островков Лангерганса с их васкуляризацией и процессом становления нейроэндокринных взаимодействий.

Необходимо отметить, что среди современных работ, направленных на изучение пластичности эндокринной части поджелудочной железы, морфогенеза панкреатических островков и возобновления популяции В-клеток, подавляющее большинство выполнено на экспериментальных животных и клеточных культурах. Хотя находки в этой области обычно экстраполируются на человека, очень важно иметь возможность для сопоставления полученных экспериментальных данных с признаками проявления пластичности эндокринного отдела поджелудочной железы непосредственно у человека.

Все вышперечисленное указывает на несомненную актуальность изучения морфогенетической пластичности эндокринной части поджелудочной железы человека.

Новизна исследования: полученных результатов, выводов, рекомендаций, сформулированных в диссертации

В работе на основании комплексного морфологического исследования впервые охарактеризована морфогенетическая пластичность эндокринной части поджелудочной железы в пре- и постнатальном развитии человека, а также при сахарном диабете 1 и 2 типов.

С помощью иммуногистохимических методов получены новые данные о структурной организации эндокринной части поджелудочной железы в онтогенезе человека. Установлено, что панкреатические островки всех типов обладают упорядоченной цитоархитектоникой. Распределение и количество А-, В- и D-клеток в островках поджелудочной железы человека определяется их размерами и зависит от степени их васкуляризации.

Получены новые данные о возрастной перестройке эндокринной части поджелудочной железы, характеризующейся увеличением числа и размеров островков Лангерганса, изменением их цитоархитектоники и соотношения разных видов эндокриноцитов в процессе старения.

Вместе с тем, получены новые данные о структурных изменениях эндокринной части поджелудочной железы у взрослых людей при сахарном диабете 1 и 2 типов. При сахарном диабете возрастает относительное число островков диаметром больше 200 мкм с повышенным содержанием А- и D-клеток.

В исследовании концентрации в периферической крови глюкагона, С-пептида и антител к инсулину у лиц с длительным течением сахарного диабета 1 типа автором показано, что для этого заболевания характерным является снижение секреции инсулина и глюкагона, при этом у части пациентов сохраняются или восстанавливаются клетки, которые способны секретировать инсулин. Вместе с тем, у взрослых людей описаны клетки с колокализацией инсулина и глюкагона в островках Лангерганса, что свидетельствует о неоднородности популяции инсулин- и глюкагон-содержащих клеток.

В исследовании была показана интеграция структур нервной и эндокринной систем в поджелудочной железе человека. В том числе впервые

было показано, что у человека в островках присутствуют 2 вида клеток, содержащих белок S100. Крупные S100-позитивные клетки, расположенные внутри островка, не имеют отростков и не отличаются по своему строению от эндокринных клеток. Клетки с небольшим телом, расположенные на периферии островков, имеют длинные отростки и являются частью нейроинсулярных комплексов.

Автором впервые был проведен количественный анализ морфологических параметров, свидетельствующих о существовании нейроэндокринных взаимодействий в области островкового аппарата поджелудочной железы человека. Наибольшее количество нейроинсулярных комплексов было обнаружено в плодном периоде, во время активного морфогенеза островков, что свидетельствует об активном влиянии на развитие островкового аппарата поджелудочной железы со стороны нервных элементов.

Обоснованность и достоверность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций не вызывает сомнений. Диссертационное исследование основано на изучении достаточно большого по объему материала: использованы аутопсийные образцы 112 поджелудочных желез. В том числе в работе использован редкий материал: были исследованы образцы поджелудочных желез 36 плодов разных сроков развития, четырех недоношенных новорожденных детей, проживших от нескольких часов до 13 суток и двух доношенных новорожденных. При гистологическом и иммуногистохимическом изучении морфогенеза эндокринной части поджелудочной железы у взрослых людей использованы аутопсийные образцы поджелудочной железы 47 взрослых людей (возраст от 22 до 90 лет). Также исследованы образцы поджелудочной железы 23 лиц, страдавших при жизни сахарным диабетом (по клиническим данным). При изучении аутопсийного материала была использована панель

маркеров к основным гормонам клеток поджелудочной железы, паннейральным маркерам и кластерам дифференцировки. В работе были применены как флуоресцентные, так и нефлуоресцентные методики, в том числе двойное и тройное иммуногистохимическое окрашивание и методы световой, люминесцентной и конфокальной микроскопии. Для количественной характеристики проявлений пластичности эндокринной части поджелудочной железы использованы морфометрические методы и корректно выполнен статистический анализ полученных данных. Высокое качество представленных в работе микрофотографий свидетельствует о профессионализме автора работы в области иммуногистохимии, полной адекватности использованных методов поставленным в работе задачам и несомненной достоверности полученных результатов.

В работе также использованы данные полученные в ходе клинического исследования концентрации С-пептида, глюкагона и антител к инсулину у 300 пациентов с длительным течением сахарного диабета 1 типа методами конкурентного иммуноферментного и иммунорадиометрического анализа.

Достоинством работы является комплексный подход к достижению поставленной цели, включающий в себя разные методы исследования, что позволило автору охарактеризовать проявления морфогенетической пластичности эндокринной части поджелудочной железы человека в развитии и при нарушениях углеводного обмена.

Анализ работы и публикаций автора свидетельствует, что диссертационное исследование выполнено самостоятельно, а личное участие автора в получении опубликованных результатов исследования, несомненно. Публикации в полной мере отражают основные данные полученные автором и приведенные в рукописи диссертационного исследования.

Сформулированные автором выводы убедительны, достоверны и логически следуют из результатов, полученных в ходе исследования.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Научно-теоретическая значимость данного исследования заключается в его фундаментальности, поскольку оно вносит существенный вклад в понимание морфофункциональной организации эндокринной части поджелудочной железы человека. Полученные автором данные представляют собой новые научные знания об общих принципах структурной перестройки эндокринной части поджелудочной железы в развитии человека и при нарушениях углеводного обмена. Материалы данного исследования существенно дополняют научные знания и представления о морфогенезе и проявлениях пластичности эндокринной части поджелудочной железы и имеют значение для гистологии, клеточной биологии, биологии развития, физиологии человека и эндокринологии.

Вместе с тем работа имеет прикладное значение, так как ее результаты являются базисными и могут быть использованы при исследовании патогенеза заболеваний поджелудочной железы. Сведения, полученные в диссертационном исследовании, могут быть использованы при разработке новых молекулярных и клеточных подходов к коррекции нарушений углеводного обмена, связанных с функциональной недостаточностью эндокринной части поджелудочной железы.

Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов работы

Выявленные автором закономерности морфогенетической перестройки эндокринной части поджелудочной железы человека и проявлений ее пластичности в развитии и при нарушениях углеводного обмена, а также сформулированные на основе анализа этих закономерностей выводы, способствуют пониманию механизмов, причин возникновения и характера течения эндокринопатий поджелудочной железы.

Полученные автором данные о размерных показателях островков Лангерганса у людей в пре- и постнатальном развитии могут быть использованы в медицине при диагностике нарушений углеводного обмена. Данные о возможности сохранения у значительной части пациентов с длительным течением сахарного диабета 1 типа секреции инсулина необходимо учитывать при разработке новых подходов к терапии этого заболевания.

Полученные в диссертационном исследовании данные о морфогенезе эндокринной части поджелудочной железы человека и о нейроэндокринных взаимодействиях в ней могут быть использованы при обучении студентов на кафедрах медико-биологического профиля по специальностям гистология, цитология, эмбриология, физиология и эндокринология в соответствующих разделах курсов. Исследование структурной и цитохимической организации островкового аппарата поджелудочной железы человека в развитии и при старении следует развивать на базе существующей научной группы ФГБНУ НИИМЧ, которая обладает для этого достаточной квалификацией и имеет хороший научный задел.

Структура и объем диссертации Работа написана по традиционному плану, представлена на 273 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов, результатов собственных исследований, их обсуждения, заключения, выводов, списка литературы и приложения. Работа иллюстрирована 32 рисунками хорошего качества, которые включают 30 монтажей из 154 микрофотографий и 15 таблицами. Приложение содержит еще 15 таблиц и 2 схемы. Библиографический список включает 393 источника из них 61 отечественных и 332 зарубежных.

Выводы диссертации соответствуют полученным результатам и задачам исследования. Автореферат полностью отражает основные положения диссертации.

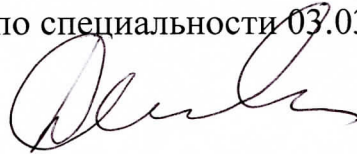
Результаты исследования в полной мере отражены в 34 публикациях, 12 из них в журналах, входящих в Перечень ВАК РФ («Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук и ученой степени доктора наук»). Принципиальных замечаний по данной работе не имеется.

Заключение

Диссертационная работа Проциной А.Е. "Морфогенетическая пластичность эндокринной части поджелудочной железы человека", представленная на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности 03.03.04 - клеточная биология, цитология, гистология является научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований разработаны теоретические и практические положения, совокупность которых можно квалифицировать как крупное научное достижение в области изучения морфогенеза и пластичности эндокринной части поджелудочной железы человека. Результаты диссертационного исследования имеют большое научно-практическое значение для гистологии, клеточной биологии, биологии развития, физиологии и эндокринологии. По актуальности, новизне, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов работа Проциной Александры Евгеньевны соответствует требованиям п.9 - 14 "Положения о присуждении ученых степеней" ВАК Минобрнауки РФ (Постановление Правительства РФ от 24.09.2013 № 842 с изменениями от 21 апреля 2016 г №335), предъявляемым к диссертациям, представленным на соискание ученой степени доктора наук, а сам автор заслуживает присвоения ученой степени доктора биологических наук по специальности 03.03.04 - клеточная биология, цитология, гистология.

Отзыв обсужден и утвержден на научном заседании Отдела общей и частной морфологии ФГБНУ «ИЭМ» (протокол № 4 от 6 апреля 2017 года).

Заведующий лабораторией функциональной морфологии центральной и периферической нервной системы отдела общей и частной морфологии ФГБНУ «ИЭМ» доктор медицинских наук по специальности 03.03.04 профессор РАН



(Коржевский Д.Э.)

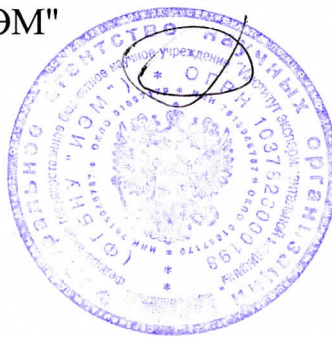
ФГБНУ «ИЭМ»

197376, Санкт-Петербург, академика Павлова 12,

Тел. +7 (812)234-68-68, e-mail: iem@iemrams.ru

Подпись доктора медицинских наук, профессора РАН Коржевского Д.Э. заверяю:

Ученый секретарь ФБГНУ "ИЭМ"
доктор биологических наук



(Н.Н. Пшенкина)