

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА
на диссертацию Прошиной Александры Евгеньевны
"Морфогенетическая пластичность эндокринной части
поджелудочной железы человека",
представленную на соискание ученой степени доктора
биологических наук по специальности 03.03.04 - клеточная биология,
цитология, гистология

Актуальность темы исследования, избранной соискателем не вызывает сомнений. Изучение полипотентных свойств тканей поджелудочной железы (ПЖ) несомненно, является одной из самых актуальных проблем современной морфологии. Этот уникальный орган является идеальной моделью, созданной самой природой, которая позволяет изучать разнонаправленную дифференцировку мультипотентных предшественников общих и для экзокринной и эндокринной ткани. Сложной организацией поджелудочной железы, которая может осуществлять и эндокринную, и экзокринную функции можно объяснить такой широкий спектр заболеваний и опухолей, возникающих в этом органе, в том числе такие распространенные как сахарный диабет и панкреатит, экзокринные и эндокринные опухоли. Клеточная полипотентность является универсальным для всех типов тканей и биологических систем общебиологическим механизмом. Однако способности к трансформации и трансдифференцировке эндокринной системы (в отличие от нервной), которая является неотъемлемой частью интегральной системы регуляции человеческого организма, до сих пор уделялось недостаточно внимания.

Общим предшественником клеток экзо - и эндокринной ткани ПЖ являются полипотентные клетки протоков различного калибра. Популяция полипотентных клеток с изменчивым фенотипом способных к разнонаправленной дифференцировке всегда присутствует в поджелудочной

железе не только в эмбриональном периоде, но и у взрослых организмов. Накапливается все больше доказательств универсальности механизмов трансдифференцировки клеток поджелудочной железы, которые определяются и направляются различными экзо- и эндогенными факторами. Однако этот механизм, играющий ключевую роль в разработке новых подходов в терапии заболеваний поджелудочной железы, еще недостаточно изучен.

Важная эндокринная функция поджелудочной железы человека заключается в регулировании и поддержании баланса островковых гормонов, влияющих на уровень глюкозы. Однако сведения о структурных перестройках эндокринных островков поджелудочной железы в разные периоды ее развития и функционального статуса, в том числе, на разных стадиях эмбрионального развития железы, во взрослом организме, старении, нарушениях углеводного обмена, злокачественной трансформации изучены недостаточно. Важным и совсем мало изученным аспектом является нейроэндокринное взаимодействие и регуляция 2-х функционально и структурно различных компонентов поджелудочной железы.

Не вызывает сомнения, что изучение полипотентных свойств эндокринной ткани поджелудочной железы человека является задачей, имеющей фундаментальное значение, решение которой позволит приблизиться к более ясному пониманию патогенеза нарушений углеводного обмена, механизмов регенерации и злокачественной трансформации, позволит разработать новые подходы к коррекции и лечению различных нарушений этого органа.

Новизна полученных результатов и их научная ценность заключается в том, что автор впервые охарактеризовал морфогенетическую изменчивость эндокринной части поджелудочной железы в пре- и постнатальном развитии человека и при сахарном диабете 1 и 2 типов. Основным направлением работы было изучение полипотентных свойств клеточных популяций в формировании разных структур

поджелудочной железы человека, анализ клеточного состава и цитоархитектоники эндокринных островков разного типа.

Впервые показано, что распределение и количество А-, В- и D-клеток зависит от строения и размеров островков и их васкуляризации. Полипотентные свойства эндокринной ткани поджелудочной железы человека проявляются в процессе формирования и развития железы у эмбрионов разных сроков гестации, у взрослого организма, при старении, нарушениях углеводного обмена и выражаются в изменении плотности распределения разных по строению структурных компонентов, изменении их соотношения и клеточного состава панкреатических островков.

Новыми являются данные о присутствии в островках Лангерганса у взрослых людей клеток с колокализацией инсулина и глюкагона, что свидетельствует о неоднородности популяции инсулин- и глюкагон-содержащих клеток и наличии популяции клеток, способных к разнонаправленной дифференцировке. Эндокринная ткань поджелудочной железы человека неоднородна по своей структурной организации, отличается по числу и расположению эндокринных клеток, как в островках, так и локализованных вне островков.

В диссертационном исследовании автор изучал также нейроэндокринные взаимодействия и впервые провел количественный анализ нейроинсулярных комплексов I и II типов в развитии человека и создал их трехмерные реконструкции. Наибольшая плотность этих комплексов выявлена в плодном периоде, во время активного морфогенеза островков. На основе трехмерных реконструкций впервые выявлены смешанные и переходные формы нейроинсулярных комплексов. Кроме этого в островках поджелудочной железы человека обнаружено два вида S-100-позитивных клеток. Клетки, расположенные на периферии островков, имеют длинные отростки и являются частью нейроинсулярных комплексов, а более крупные S-100-позитивные клетки, расположенные внутри островка, не

имеют отростков и по своему строению практически не отличаются от эндокринных клеток.

Научно-практическая значимость.

Выявленные в диссертации Проциной А.Е. закономерности морфогенетической изменчивости эндокринной ткани поджелудочной железы человека в пренатальном развитии, во взрослом организме и в процессе старения, при сахарном диабете и сформулированные на основе анализа этих закономерностей выводы являются фундаментальными, дополняют существующие знания о морфогенезе островков Лангерганса и способствуют лучшему пониманию причин и характера нарушений углеводного обмена.

Данные, полученные в этой работе, имеют также прикладное значение. Например, при проведении трансплантации островков лицам, страдающим сахарным диабетом следует учитывать сведения о различии в размерах, строении и клеточном строении островков. Полученные данные о сохранении секреции инсулина у 30% пациентов с длительно текущим сахарным диабетом 1 типа необходимо учитывать при разработке новых подходов к терапии этого заболевания. Выявленная интеграция эндокринной части поджелудочной железы с нервной системой требует дальнейшего изучения и открывает перспективы разработки принципиально новых подходов к коррекции нарушений углеводного обмена с учетом роли нейроэндокринных взаимодействий в регуляции секреции гормонов и формировании эндокринных островков разных типов.

Степень научной обоснованности и достоверности полученных научных положений и выводов диссертации Проциной А.Е. обусловлена комплексным подходом к изучаемой проблеме. В работе использован репрезентативный и большой по объему материал, включающий исследование ткани эмбрионов разных сроков гестации, а также поджелудочной железы раннего постнатального периода, взрослых и пожилых людей без сахарного диабета и с сахарным диабетом 1 и 2

типа. Были использованы самые современные методы, соответствующие целям и задачам научного исследования: гистологический и иммуногистохимический методы, световая, флуоресцентная и конфокальная микроскопия, конкурентный иммуноферментный и иммунорадиометрический анализ, морфометрические и статистические методы.

Личное участие автора в получении результатов, изложенных в диссертации, заключалось в планировании и проведении исследования, статистической обработке, анализе научных работ авторов, которые изучали строение и функцию эндокринной части поджелудочной железы человека и животных, сравнении результатов их работ с собственными данными, обобщении и анализе полученных результатов, подготовке публикаций.

Диссертация построена по традиционной схеме оформления научных публикаций: введение, литературный обзор, материалы и методы, результаты, обсуждение, выводы, список использованной литературы и приложение.

Диссертация изложена на 273 страницах машинописного текста, хорошо иллюстрирована 15 таблицами и 32 рисунками, которые включают 30 монтажей из 154 микрофотографии. Приложение содержит 15 таблиц и 2 схемы. Библиографический указатель включает 393 источника, из которых 61 - на русском и 332 - на иностранных языках.

Основные положения диссертации в полной мере отражены в автореферате и в **34** научных работах, **12** из которых - в изданиях, входящих в Перечень ВАК, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата и доктора наук.

Выводы основаны на большом фактическом материале и логично вытекают из результатов, полученных лично автором. Работа написана хорошим литературным языком. Автореферат диссертации соответствует материалам, изложенным в тексте диссертации.

Принципиальных замечаний по представленной работе не имею.

Однако есть ряд частных замечаний и вопросов к автору, не влияющих на общую оценку работы:

1. В работе сделан акцент на изучении изменчивости и полипотентных свойств эндокринной ткани поджелудочной железы человека в пре- и постнатальном развитии и при нарушениях углеводного обмена и практически не обсуждаются вопросы о свойствах полипотентности как причине возникновения нейроэндокринных и экзокринных новообразований этого органа. Это позволило бы сформировать еще более глубокое понимание механизмов тканевой и клеточной изменчивости и существенно обогатило бы работу.
2. В работе встречается целый ряд опечаток, стилистических погрешностей, однако их число по отношению ко всему тексту диссертации незначительно. Встречаются повторы, которых для ясности изложения можно было бы избежать.
3. В работе слишком часто употребляется термин «пластичность», который можно было бы разнообразить синонимами, которые отражают фундаментальные свойства клеток – полипотентность, мультипотентность, изменчивость.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертация Проциной А.Е. "Морфогенетическая пластичность эндокринной части поджелудочной железы человека" соответствует специальности 03.03.04 - клеточная биология, цитология, гистология и является научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований разработаны теоретические и практические положения, совокупность которых можно охарактеризовать как крупное научное достижение в области гистологии, цитологии и клеточной биологии, в частности, тех ее разделов, которые характеризуют полипотентные свойства эндокринной ткани поджелудочной железы

