

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА  
Д001.004.01 НА БАЗЕ ФГБНУ «НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ  
ИНСТИТУТ МОРФОЛОГИИ ЧЕЛОВЕКА» ПО ДИССЕРТАЦИИ НА  
СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ ДОКТОРА БИОЛОГИЧЕСКИХ НАУК

аттестационное дело №

решение диссертационного совета от 25 мая 2017 г. №9

о присуждении Проциной Александре Евгеньевне, гражданину Российской Федерации ученой степени доктора биологических наук.

Диссертация «Морфогенетическая пластичность эндокринной части поджелудочной железы человека» по специальности 03.03.04 – клеточная биология, цитология, гистология принята к защите 16 февраля 2017 года протокол №4 диссертационным советом Д 001.004.01 на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт морфологии человека» (117418 г. Москва, ул. Цюрупы, д. 3), сайт организации [www. morfolhum.ru](http://www.morfolhum.ru), созданном в соответствии с приказом Минобрнауки России № 105/нк от 11 апреля 2012 г.

Соискатель Процина Александра Евгеньевна 1972 года рождения. В 1994 году соискатель окончила биологический факультет Московского Государственного Университета им. М.В. Ломоносова. В 1998 году А. Е. Процина защитила диссертацию на соискание ученой степени кандидата биологических наук на тему «Исследование морфогенеза асимметрии головного мозга человека и животных в норме и в условиях микрогравитации» по специальности цитология, гистология, эмбриология (14.00.23) в диссертационном совете, созданном на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт морфологии человека». Работает старшим научным сотрудником лаборатории развития нервной системы ФГБНУ «Научно-исследовательский институт морфологии человека».

Диссертация выполнена в лаборатории развития нервной системы ФГБНУ «Научно-исследовательский институт морфологии человека». Научный консультант - Савельев Сергей Вячеславович, профессор, доктор биологических

наук, заведующий лабораторией развития нервной системы ФГБНУ «Научно-исследовательский институт морфологии человека».

Официальные оппоненты: 1. Голиченков Владимир Александрович, доктор биологических наук, профессор, профессор кафедры эмбриологии биологического факультета ФГБОУ ВО «МГУ им. М.В. Ломоносова», 2. Гуревич Лариса Евсеевна, доктор биологических наук, профессор, главный научный сотрудник патологоанатомического отделения ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, 3. Худоевков Рудольф Михайлович, доктор медицинских наук, заведующий лабораторией функциональной морфохимии ФГБНУ «Научный центр неврологии» дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины» (ФГБНУ «ИЭМ») дала положительное заключение, подписанное заведующим лабораторией функциональной морфологии центральной и периферической нервной системы отдела общей и частной морфологии, доктором медицинских наук, профессором РАН Коржевским Д.Э., в котором указано, что диссертация Прощиной А.Е. соответствует требованиям пп. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней» ВАК Минобрнауки РФ (Постановление Правительства РФ от 24.09.2013 г. №842 с изменениями от 21 апреля 2016 г №335), предъявляемым к диссертациям, представленным на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности 03.03.04 – клеточная биология, цитология, гистология, а сам автор заслуживает присвоения ученой степени доктора биологических наук.

Соискатель имеет 88 опубликованных научных работ, в том числе 34 – по теме диссертации, из них 12 работ опубликованы в журналах, входящих в Перечень РФ рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук и ученой степени доктора наук, 2 статьи опубликованы в научных рецензируемых журналах, не входящих в Перечень РФ рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук и ученой степени доктора наук, 20 публикаций в материалах научных конференций. Все



публикации по теме диссертации написаны в соавторстве, в 24 из них соискатель является первым автором, общий объем публикаций 138 страниц.

Наиболее значимые работы:

1. Иммуногистохимическое исследование распределения А- и В- клеток в разных типах островков Лангерганса поджелудочной железы человека». / А.Е. Прощина, С.В. Савельев // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины – 2013. – Т. 155, № 6. – С. 763-767.

2. Иммуногистохимическое исследование наиболее крупных островков поджелудочной железы человека при старении и при сахарном диабете 1 и 2 типов, перспективы для трансплантации. / А.Е. Прощина, Ю.С. Кривова, В.М. Барабанов, С.В. Савельев // Сахарный диабет. – 2013. – №4. – С. 38-43.

3. Структурные и иммуногистохимические изменения поджелудочной железы человека, возникающие при старении и в результате сахарного диабета. / А.Е. Прощина, В.М. Барабанов, Ю.С. Кривова, С.В. Савельев // Морфологические ведомости. – 2011. – №2. – С. 56-62.

Недостовверные сведения об опубликованных соискателем работах, в которых изложены основные научные результаты диссертации, в работе отсутствуют.

На диссертацию и автореферат поступили отзывы: 1. от доктора биологических наук, профессора, заведующего кафедрой физиологии человека и животных Национального исследовательского Томского государственного университета Бушова Ю.В., 2. от доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой гистологии, эмбриологии и цитологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. ак. И.П. Павлова Быкова В.Л., 3. от доктора медицинских наук, доцента кафедры сердечно-сосудистой, рентгенэндоваскулярной, оперативной хирургии и топографической анатомии ФГБОУ ВО РязГМУ МЗ РФ Павлова А.В. Отзывы положительные, критических замечаний в отзывах по представленной работе нет. Отзывы содержат информацию об актуальности настоящего исследования, новизне полученных результатов и значимости их для науки и практики. Отмечено, что диссертационная работа выполнена в полном объеме на высоком

научном уровне, выводы диссертации достоверны и полностью отражают поставленные задачи.

**Выбор** ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины» в качестве ведущей организации обоснован тем, что в отделе общей и частной морфологии этого института ведущими специалистами в течение многих лет проводятся исследования различных аспектов строения и развития поджелудочной железы человека и экспериментальных животных. **Выбор оппонентов обоснован тем, что:** 1. Голиченков Владимир Александрович, доктор биологических наук, профессор, профессор кафедры эмбриологии биологического факультета ФГБОУ ВО «МГУ им. М.В. Ломоносова» является одним из ведущих специалистов в области изучения механизмов морфогенеза в индивидуальном развитии человека и животных, 2. Гуревич Лариса Евсеевна, доктор биологических наук, профессор, главный научный сотрудник патологоанатомического отделения ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского является одним из ведущих специалистов, исследующих особенности иммунофенотипа клеток эндокринной части поджелудочной железы и использование этих данных при морфологической диагностике нейроэндокринных новообразований, 3. Худоерков Рудольф Михайлович, доктор медицинских наук, заведующий лабораторией функциональной морфохимии ФГБНУ «Научный центр неврологии» – является автором научных публикаций в области изучения механизмов пластичности центральной и периферической нервной системы и методов компьютерной морфометрии.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований: **разработана** новая научная идея, обогащающая концепцию о пластичности эндокринной системы в онтогенезе и при патологии; **охарактеризован** морфогенез эндокринной части поджелудочной железы человека в пре- и постнатальном развитии; предложена оригинальная схема морфогенеза островков Лангерганса поджелудочной железы у взрослых людей; **доказана** упорядоченность цитоархитектоники островков поджелудочной железы человека и зависимость клеточного состава островков от их размера и васкуляризации; **описаны** клетки с ко-локализацией инсулина и глюкагона в



островках Лангерганса у взрослых людей; **установлены новые данные** о влиянии иннервации и васкуляризации на морфогенетическую пластичность эндокринной части поджелудочной железы.

**Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что доказаны следующие положения:**

- 1.** Эндокринная часть поджелудочной железы у человека имеет несколько основных форм структурной организации, отличающихся по числу и расположению в них эндокринных клеток. Островки поджелудочной железы каждого типа у человека характеризуются выраженной упорядоченной цитоархитектоникой. Распределение и количество А-, В- и D-клеток зависит от размеров островков и их васкуляризации.
- 2.** У взрослых людей, не страдающих нарушениями углеводного обмена, преобладают островки плащевого типа диаметром меньше 100 мкм. При старении и при нарушениях углеводного обмена различного генеза возрастает относительное количество смешанных островков диаметром больше 200 мкм. При длительном течении сахарного диабета 1 типа характерным является снижение секреции инсулина и глюкагона, при этом у части пациентов сохраняется популяция инсулин-продуцирующих В-клеток.
- 3.** В поджелудочной железе человека структуры нервной и эндокринной систем интегрированы и образуют нейроинсулярные комплексы. Плотность их распределения выше в плодном периоде во время активного морфогенеза островков.
- 4.** Пластичность эндокринной части поджелудочной железы человека проявляется в процессе развития, при старении и нарушениях углеводного обмена в изменении плотности распределения и соотношения разных форм ее структурной организации, а также в нарушении клеточного состава панкреатических островков.

**Применительно к проблематике диссертации результативно использован комплекс существующих базовых методов изучения морфогенеза поджелудочной железы, включающих гистологическое и иммуногистохимическое исследование, световую, флуоресцентную и конфокальную микроскопию, морфометрический и статистический анализ. Проведена количественная оценка концентрации глюкагона, С-пептида и антител к инсулину в плазме крови у больных сахарным диабетом методом конкурентного иммуноферментного и иммунорадиометрического анализа.**

**Изложены доказательства** того, что эндокринная часть поджелудочной железы человека имеет несколько форм структурной организации. Основные формы организации эндокринной части не сменяют друг друга, а, появляясь по мере развития поджелудочной железы, в дальнейшем существуют одновременно. Распределение и количество А-, В- и D-клеток в островках Лангерганса у человека зависит от их размера и васкуляризации. У взрослых людей, не страдавших нарушениями углеводного обмена, преобладают островки плащевого типа диаметром меньше 100 мкм. Возрастные изменения эндокринной части поджелудочной железы человека в пожилом и старческом возрасте характеризуются увеличением плотности распределения островков Лангерганса. Относительное количество смешанных островков диаметром больше 200 мкм возрастает как при старении, так и при сахарном диабете обоих типов.

**Представлены доказательства** того, что пластичность эндокринной части поджелудочной железы проявляется в изменении плотности распределения и соотношения островков разных форм ее структурной организации и в изменении клеточного состава островков. **Установлено**, что в поджелудочной железе человека присутствуют клетки с ко-локализацией инсулина и глюкагона (АВ-клетки). Наибольшее количество таких клеток встречается в пре- и раннефетальном периодах развития, что позволяет отнести данный признак к анцестральным.

**Обнаружена** тесная интеграция структур нервной и эндокринной систем, представленная нейроинсулярными комплексами I и II типов. Выявлены как различные подтипы этих комплексов, так и их смешанные и переходные формы. Нейроинсулярные комплексы в поджелудочной железе человека связаны между собой и образуют в плодном периоде разветвленную сеть. Наибольшая плотность этих комплексов выявлена в плодном периоде, во время активного морфогенеза островков, а у взрослых людей она снижена.

**Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается** тем, что выявленные закономерности морфогенетической пластичности эндокринной части поджелудочной железы человека в пренатальном развитии, процессе старения и при сахарном диабете и сформулированные на основе анализа этих закономерностей выводы являются



фундаментальными и расширяют представления о причинах возникновения и характере течения нарушений углеводного обмена. Полученные сведения о различии цитоархитектоники островков в зависимости от их размера позволяют разработать методологические подходы к проведению трансплантации островков лицам, страдающим сахарным диабетом. Данные о сохранении секреции у 30% лиц, страдающих длительное время сахарным диабетом 1 типа, рекомендовано учитывать при разработке новых подходов к терапии сахарного диабета 1 типа. Тесная интеграция развивающихся островков с нервной системой открывает перспективы разработки принципиально новых подходов к коррекции нарушений углеводного обмена с учетом роли нейроэндокринных взаимодействий в формировании островков и секреции гормонов. **Оценка достоверности результатов работы выявила, что обоснованность научных положений и выводов не вызывает сомнений.** Работа проведена на достаточном по объему материале. Для решения поставленных задач автором был использован комплекс современных методов исследования: гистологических, иммуногистохимических, иммуноферментного и иммунорадиометрического, морфометрического, а также световой, флуоресцентной и конфокальной микроскопии с построением 3-D моделей. Большой объем материала, использование адекватных целям и задачам методов исследования и корректная статистическая обработка полученных данных определяют высокую достоверность выводов и положений. **Теория** построена на известных данных о том, что количество инсулин-содержащих клеток в поджелудочной железе человека изменяется при ряде физиологических состояний: ожирении, беременности и в процессе развития. Однако данные литературы не дают систематизированного представления о пластичности эндокринной части поджелудочной железы человека в норме и при патологии. Неизвестными остаются также механизмы изменения количества гормон-содержащих клеток поджелудочной железы человека. **Идея исследования базируется** на анализе данных других авторов об изменениях размеров и клеточного состава панкреатических островков в пре- и постнатальном онтогенезе и при нарушениях углеводного обмена. **Использовано сравнение** собственных результатов и данных, полученных ранее другими исследователями

по изменениям, возникающим в эндокринной части поджелудочной железы в онтогенезе и при нарушениях углеводного обмена различного генеза. **Установлено совпадение части полученных результатов** о распределении эндокринных клеток поджелудочной железы человека с данными, представленными в независимых источниках по данной тематике в тех случаях, когда такое сравнение является обоснованным. **Использованы представительные выборки** наблюдений на разных сроках пре- и постнатального развития и при сахарном диабете, а также современные методики морфометрического и статистического анализа, что позволило детально охарактеризовать проявления пластичности эндокринной части поджелудочной железы. **Личный вклад соискателя состоит в:** планировании исследования, постановке цели и задач, подборке материала, проведении морфологического, иммуногистохимического, морфометрического исследования, анализе полученных данных, статистической обработке результатов, личном участии в апробации результатов исследования, подготовке публикаций.

На заседании 25 мая 2017 г. диссертационный совет принял решение присудить Проциной А.Е. ученую степень доктора биологических наук. При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 17 человек, из них 6 докторов наук по специальности 03.03.04 клеточная биология, цитология, гистология, из 21 человека, входящего в состав в совета, проголосовали: за 17, против - нет, недействительных бюллетеней - нет.

Председатель диссертационного совета Д 001.004.01

Член-корр. РАН

Л.В. Кактурский

Ученый секретарь диссертационного совета Д 001.004.01

Д.М.Н.



Л.П. Михайлова

« 26 » \_\_\_\_\_ 2017 г.