Министерство науки и высшего образования Российской Федерации

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (НИИ КПССЗ)

бульвар имени академика Л.С. Барбараша, стр. 6,
г. Кемерово, Кемеровская область – Кузбасс, 650002
тел. 8 (3842) 643-308, факс 8 (3842) 643-410
e-mail: reception@kemcardio.ru
www.kemcardio.ru
ОКПО 55608705; ОГРН 1034205024479;
ИНН/КПП 4205012290/420501001

_____ № _____
на № _____ от _____

«УТВЕРЖДАЮ»
Директор Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», академик РАН, профессор, д.м.н.
_____ О.Л. Барбараш
«01» июля 2026 г

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» о научно-практической значимости диссертации Ермаковой Полины Сергеевны на тему «Микрокапсулы «альгинат-ПМЭТАХ-альгинат» с островками Лангерганса для компенсации инсулин-дефицитных состояний», представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальностям 1.1.10. Биомеханика и биоинженерия и 1.5.22. Клеточная биология

Актуальность темы выполненной работы

Сахарный диабет 1 типа (СД1) остается одним из наиболее социально значимых заболеваний эндокринной системы, характеризующихся прогрессирующей деструкцией инсулинпродуцирующих β-клеток островков Лангерганса (ОЛ) и развитием тяжелых хронических осложнений. Несмотря на достижения в области инсулинотерапии, существующие подходы не позволяют в полной мере имитировать физиологическую регуляцию гликемии, что определяет необходимость разработки альтернативных стратегий лечения. В этом контексте особое значение приобретает трансплантация ОЛ,

однако широкому внедрению данного метода препятствует необходимость пожизненной иммуносупрессии, высокий риск тромбоза и гибели клеток после пересадки.

Перспективным направлением современной регенеративной медицины является использование микроинкапсулированных ОЛ, позволяющее создать иммуноизолирующий барьер и избежать отторжения трансплантата без системной иммуносупрессии. Ключевой задачей при этом выступает разработка биосовместимых, полупроницаемых и механически стабильных микрокапсул, способных обеспечить длительное функционирование ОЛ. Несмотря на многолетний мировой опыт в данной области, существующие технологии (в первую очередь, альгинат-поли(L-лизин)-альгинатные микрокапсулы) демонстрируют недостаточную эффективность из-за развития перикапсулярного фиброза, иммунного отторжения и гипоксии трансплантата. В связи с этим поиск новых полимерных материалов и их комбинаций, обладающих повышенной биосовместимостью и стабильностью, является актуальной и востребованной задачей биоинженерии и клеточной биологии.

В представленной работе Ермаковой П.С. впервые для инкапсуляции ОЛ предложен катионный полимер ПМЭТАХ (поли-[2-(метакрилоилокси)этил]триметиламмонийхлорид), структурный аналог поли-L-лизина, обладающий доказанной биосовместимостью и низкой цитотоксичностью. Ранее ПМЭТАХ успешно применялся для стабилизации альгинатных микрокапсул с миобластами, однако его потенциал для защиты ОЛ не исследовался. Разработанные автором трехслойные микрокапсулы «альгинат-ПМЭТАХ-альгинат» представляют собой простую, технологичную и эффективную платформу, что выгодно отличает их от более сложных многокомпонентных систем.

Таким образом, диссертационное исследование Ермаковой П.С., направленное на изучение структуры, физико-механических и биологических свойств микрокапсул «альгинат-ПМЭТАХ-альгинат» и оценку их способности продлевать функциональную активность ОЛ при трансплантации в условиях экспериментального сахарного диабета 1 типа, является своевременным, актуальным и соответствует приоритетным направлениям развития регенеративной медицины, биоинженерии и клеточной биологии.

Соответствие темы диссертации научной специальности

Диссертационная работа Ермаковой Полины Сергеевны соответствует паспорту

научной специальности 1.1.10. Биомеханика и биоинженерия согласно пунктам: 10 (Создание заменителей органов и тканей), 11 (Разработка инженерных принципов и развитие концепции инженерного подхода в биологии для создания искусственных органов), 14 (Применение клеточной терапии в регенеративной медицине, восстановление поврежденных тканей с помощью активации эндогенных стволовых клеток или с помощью трансплантации клеток) и 18 (Выращивание методами регенеративной медицины органов и тканей для компенсации утраченных или компенсации их пониженных физиологических функций).

Представленное исследование также соответствует паспорту научной специальности 1.5.22. Клеточная биология согласно пунктам 11 (Изучение закономерностей изменения структурной и цитохимической организации клеток при культивировании их вне организма), 12 (3D-культуры), 14 (Исследование адаптации клеток и тканей к действию различных факторов внешней среды) и 19 (Клеточные технологии как основа для разработки терапевтических подходов для лечения различных патологий). Таким образом, содержание диссертации в полной мере отражает заявленные специальности и области исследований.

Связь работы с планом соответствующих отраслей науки и народного хозяйства

Диссертационная работа Ермаковой Полины Сергеевны на тему «Микрокапсулы "альгинат-ПМЭТАХ-альгинат" с островками Лангерганса для компенсации инсулин-дефицитных состояний» выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ, проводимых в научной лаборатории регенеративной медицины НИИ экспериментальной онкологии и биомедицинских технологий федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Работа выполнена в рамках государственного задания № АААА-А20-120022590096-6, что подтверждает её связь с приоритетными направлениями развития отечественной науки и технологий в области регенеративной медицины, биомедицинских клеточных продуктов и тканевой инженерии.

Полученные результаты имеют непосредственное значение для решения актуальной народно-хозяйственной задачи по разработке эффективных методов лечения сахарного

диабета 1 типа, снижения инвалидизации пациентов и повышения качества их жизни, что соответствует ключевым приоритетам научно-технологического развития Российской Федерации, установленным Указом Президента РФ от 1 декабря 2016 г. № 642 и обновленным Указом Президента РФ от 28 февраля 2024 г. № 145. Разрабатываемая технология трансплантации инкапсулированных островков Лангерганса направлена на создание наукоемких продуктов, отвечающих национальным интересам и необходимых для существенного повышения качества жизни населения (пункт 18), а также обеспечивает переход к персонализированной, предиктивной и профилактической медицине и высокотехнологичному здравоохранению (пункт 21В). Кроме того, работа соответствует приоритетам Национального проекта «Продолжительная и активная жизнь» и Федерального проекта «Борьба с сахарным диабетом», направленным на повышение доступности медицинской помощи и увеличение продолжительности жизни пациентов с сахарным диабетом. Учитывая, что, по данным Международной диабетической федерации, количество пациентов с сахарным диабетом в мире достигло 537 млн человек, а к 2045 г. прогнозируется его увеличение до 783 млн, разработка эффективных методов клеточной терапии имеет не только высокую медицинскую, но и значительную социально-экономическую ценность, позволяя снизить долгосрочные затраты на лечение диабета за счет уменьшения числа осложнений и госпитализаций.

Новизна исследования и полученных результатов

В диссертационной работе Ермаковой П.С. впервые предложено и экспериментально обосновано использование катионного полимера ПМЭТАХ (поли-[2-(метакрилоилокси)этил]триметиламмонийхлорид) в качестве стабилизирующего компонента трехслойных микрокапсул для иммуноизоляции островков Лангерганса. Автором впервые охарактеризована структура и физико-механические свойства микрокапсул «альгинат-ПМЭТАХ-альгинат» с различными концентрациями ПМЭТАХ, и на основании комплексной оценки осмотической стабильности, устойчивости к вымыванию сшивающих ионов и селективной проницаемости выявлена оптимальная концентрация полимера (0,4%), обеспечивающая сочетание необходимых барьерных и транспортных характеристик. Существенным элементом научной новизны является впервые проведенное сравнение влияния инкапсуляции в разработанные микрокапсулы на

жизнеспособность и функциональную активность островков Лангерганса крыс и кроликов in vitro, при котором убедительно продемонстрировано отсутствие цитотоксического действия ПМЭТАХ и сохранение базальной секреции инсулина на уровне, сопоставимом со свободными клетками.

В рамках данного исследования впервые доказана способность микрокапсул «альгинат-ПМЭТАХ-альгинат» защищать ксеногенные островки Лангерганса от иммунного отторжения и продлевать их функциональную активность при трансплантации крысам с экспериментальным стрептозотоцин-индуцированным сахарным диабетом 1 типа. Автором установлено, что инкапсулированные островки Лангерганса сохраняют способность снижать уровень глюкозы в крови реципиентов до 3 месяцев, в то время как свободные островки теряют функцию уже через 7 дней. Более того, автором впервые показано, что даже после частичной биодеградации микрокапсул часть островков Лангерганса сохраняет функциональную активность, что подтверждено данными теста толерантности к глюкозе и обнаружением инсулина кролика в крови крыс. Принципиально новым результатом работы является также комплексная оценка биосовместимости разработанных микрокапсул: автором продемонстрировано отсутствие выраженного фиброза и воспалительной реакции при трансплантации, причем толщина фиброзной капсулы вокруг инкапсулированных островков оказалась в 3,5 раза меньше по сравнению с областью трансплантации свободных клеток. Таким образом, впервые получено экспериментальное подтверждение перспективности применения полимера ПМЭТАХ для создания иммуноизолирующих микрокапсул нового поколения, предназначенных для клеточной терапии инсулин-дефицитных состояний.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Результаты диссертационного исследования Ермаковой П.С. имеют существенное значение для развития фундаментальных представлений в области биоинженерии и клеточной биологии. В работе расширены и уточнены современные данные о возможностях применения катионных полимеров для иммуноизоляции клеточных трансплантатов.

Практическая значимость диссертационной работы обусловлена созданием биоинженерного трансплантата на основе микрокапсул «альгинат-ПМЭТАХ-альгинат» с

островками Лангерганса, который демонстрирует новый подход к клеточной терапии сахарного диабета 1 типа. Разработанный протокол инкапсуляции обеспечивает сохранение высокой жизнеспособности (86,7 ± 1,7%) и функциональной активности островков Лангерганса, что подтверждено в экспериментах in vitro и in vivo. Продемонстрированная способность инкапсулированных островков Лангерганса снижать уровень глюкозы в крови крыс с диабетом на срок до 3 месяцев, а также выявленная высокая биосовместимость микрокапсул (отсутствие выраженного фиброза и воспалительной реакции) открывают перспективы для дальнейшей доклинической разработки технологии. Результаты исследования могут быть использованы при создании промышленных регламентов производства микрокапсул для трансплантации эндокринных клеток, а также при разработке стандартизированных подходов к оценке качества инкапсулированных клеточных продуктов. Кроме того, полученные данные о сохранении функциональной активности островков Лангерганса даже после частичного разрушения микрокапсул представляют интерес для понимания механизмов адаптации и иммуномодуляции трансплантированных клеток в ксеногенной среде.

Результаты исследования внедрены в образовательный процесс НИИ Экспериментальной онкологии и биомедицинских технологий ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России при изучении дисциплины «Основы регенеративной медицины», читаемой студентам по направлению подготовки 06.04.01 «Биология» по профилю «Экспериментальная медицина».

Основные положения работы доложены на 24 российских и международных конференциях (в том числе в виде устных докладов на TERMIS EU 25, International Conference on Advanced Laser Technologies, Национальном конгрессе по регенеративной медицине).

Личный вклад автора

Личный вклад Ермаковой Полины Сергеевны в выполнение диссертационной работы является определяющим и носит комплексный характер. Автором самостоятельно проведен анализ современной отечественной и зарубежной литературы по теме исследования, сформулированы цель и задачи, разработана общая концепция работы. Ермаковой П.С. лично освоены и реализованы методы выделения и культивирования

первичных клеточных культур островков Лангерганса крыс и кроликов, проведена оценка их жизнеспособности и функциональной активности с использованием флуоресцентной и конфокальной микроскопии, а также иммуноферментного анализа. Автор самостоятельно осуществляла планирование и проведение экспериментов по оценке физико-механических свойств микрокапсул, включая тесты осмотической стабильности, устойчивости к вымыванию ионов и селективной проницаемости с применением FITC-меченых лектинов. Ермаковой П.С. проведены эксперименты по индукции стрептозотоцин-индуцированного сахарного диабета 1 типа у крыс, мониторинг уровня глюкозы в крови, тесты толерантности к глюкозе, а также оценка биосовместимости микрокапсул гистологическими и иммуногистохимическими методами. Автор самостоятельно выполнила статистическую обработку полученных данных, интерпретацию результатов и формулировку выводов. Работы, опубликованные в соавторстве, отражают личный вклад соискателя, при этом все представленные в диссертации экспериментальные данные получены при непосредственном участии автора. Синтез микрокапсул и электронно-микроскопические исследования выполнены при участии соавторов, что не умаляет личного вклада Ермаковой П.С. в остальные этапы работы.

Рекомендации по использованию результатов работы и выводов диссертации

Результаты диссертационной работы Ермаковой Полины Сергеевны рекомендуется применять в учреждениях высшего и среднего медицинского и биологического образования при реализации образовательных программ по направлениям подготовки и специальностям «Биология», «Клеточная биология», «Биомеханика и биоинженерия», «Биотехнология», а также при изучении дисциплин, связанных с регенеративной медициной, тканевой инженерией и клеточными технологиями. Разработанный в диссертации протокол получения и характеризации микрокапсул «альгинат-ПМЭТАХ-альгинат» с островками Лангерганса может быть внедрен в лабораторную практику научно-исследовательских институтов и центров, занимающихся разработкой клеточных продуктов для лечения сахарного диабета 1 типа, а также созданием биосовместимых материалов для иммуноизоляции клеточных трансплантатов.

Публикации по теме диссертации

По результатам диссертационного исследования Ермаковой Полины Сергеевны опубликовано 27 работ, в которых представлены основные научные результаты диссертационной работы на соискание ученой степени кандидата биологических наук, в том числе 7 статей в изданиях, индексируемых в международной базе Scopus, 5 иных публикаций, 14 публикаций в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций, а также 1 патент. Опубликованные работы в полной мере отражают содержание диссертации и свидетельствуют о высоком уровне апробации полученных результатов.

Оценка структуры и содержания диссертации

Диссертационная работа Ермаковой Полины Сергеевны выполнена на высоком научно-методическом уровне и представляет собой завершенное самостоятельное исследование. Поставленная цель работы, направленная на изучение структуры, физико-механических и биологических свойств микрокапсул «альгинат-ПМЭТАХ-альгинат» и оценку возможности их применения для продления срока функционирования островков Лангерганса при трансплантации, полностью достигнута. Сформулированные задачи исследования раскрывают цель работы, соответствуют уровню кандидатской диссертации и решены в полном объеме. Дизайн исследования адекватен поставленным задачам и включает комплекс современных методов клеточной биологии, биоинженерии и материаловедения. Результаты, научные положения и выводы работы основаны на значительном объеме экспериментальных данных, прошедших статистический анализ. Полученные выводы и практические рекомендации логически вытекают из содержания работы, сформулированы четко и аргументированно.

Диссертационное исследование изложено на 147 страницах машинописного текста и имеет традиционную структуру. Работа включает следующие разделы: список основных сокращений, введение, обзор литературы, экспериментальную часть (раздел «Материалы и методы», «Результаты», «Обсуждение»), заключение, выводы, список сокращений и условных обозначений, а также библиографический список, содержащий 217 литературных источников (9 отечественных и 208 зарубежных публикаций). Материал

проиллюстрирован 3 таблицами и 22 рисунками, что обеспечивает наглядность представленных данных.

Во введении обоснована актуальность темы исследования, сформулированы цель и задачи работы, определена научная новизна и практическая значимость полученных результатов, описана методологическая основа исследования, представлены основные положения, выносимые на защиту, а также информация об апробации работы и достоверности результатов.

Первая глава содержит аналитический обзор современных достижений в области инкапсуляции островков Лангерганса. Подробно рассмотрена проблема инсулин-дефицитных состояний, ограничения современной инсулинотерапии, а также проанализирован мировой опыт трансплантации островков Лангерганса. Особое внимание уделено анализу сведений о существующих типах капсул преимуществах и недостатках, а так же клинических исследований. На основании проведённого обзора обоснована перспективность применения полимера ПМЭТАХ для создания иммуноизолирующих микрокапсул, предназначенных для трансплантации инсулин-продуцирующих клеток.

Вторая глава детально описывает материалы и методы исследования, включая методики определения проницаемости с применением FITC-меченых лектинов различной молекулярной массы, а также комплексную оценку стабильности микрокапсул (осмотической, термической, в условиях культивирования клеток и при многократном воздействии физиологического раствора). Подробно представлены протоколы выделения и культивирования островков Лангерганса, оценки их жизнеспособности и функциональной активности, индукции экспериментального диабета, а также методы гистологического и иммуногистохимического анализа.

Третья глава (Результаты) содержит подробное описание полученных данных, подкрепленное фактическим материалом, включая характеристику физико-механических свойств микрокапсул, оценку их биосовместимости in vitro и in vivo, а также анализ эффективности трансплантации инкапсулированных островков Лангерганса для компенсации диабета.

Четвертая глава (Обсуждение) содержит развернутый анализ полученных результатов с их сопоставлением с данными современных отечественных и зарубежных исследований, что позволяет корректно интерпретировать выявленные эффекты и определить место выполненной работы в контексте актуальных направлений регенеративной медицины и

биоинженерии.

Заключение содержит обобщение основных результатов исследования.

Сформулированные выводы логически вытекают из представленного экспериментального материала и в полной мере соответствуют поставленным цели и задачам диссертационной работы.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации

Диссертационная работа Ермаковой П.С. выполнена на высоком методическом и методологическом уровне и имеет междисциплинарный характер (на стыке биоинженерии, клеточной биологии и регенеративной медицины), написана грамотным литературным языком, логична, последовательна и впечатляет объемом экспериментального материала. В рамках исследования представлены новые данные о структуре, физико-механических и биологических свойствах микрокапсул «альгинат-ПМЭТАХ-альгинат», а также впервые продемонстрирована их способность защищать ксеногенные островки Лангерганса от иммунного отторжения и продлевать их функциональную активность in vivo. К несомненным достоинствам работы следует отнести комплексный подход к оценке микрокапсул, включающий скрининг различных концентраций ПМЭТАХ (от 0,01% до 1%), анализ осмотической стабильности, устойчивости к вымыванию ионов, селективной проницаемости с использованием FITC-меченых лектинов разной молекулярной массы, а также ультраструктурный анализ методом электронной микроскопии. Особого внимания заслуживает убедительный дизайн in vivo экспериментов с выбором оптимального участка трансплантации (сальник) и использованием ксеногенной модели (островки кролика – крысы с диабетом), что позволило объективно оценить именно иммуноизолирующие свойства микрокапсул без влияния иммуносупрессивной терапии.

Принципиальные замечания к выполненной диссертационной работе отсутствуют. В ходе ознакомления с работой адресуем соискателю следующие вопросы, требующие дополнительного пояснения:

1. Чем можно объяснить отсутствие стабильности микрокапсул с концентрацией ПМЭТАХ в диапазоне 0,5% - 0,9%, который укладывается в диапазон 0,4% - 1,0%, крайние концентрации которого (0,4% и 1,0%) в проведенном исследовании обозначены, как концентрации ПМЭТАХ с максимальной стабильностью?

2. За счет чего в микрокапсулах с ОЛ, имплантированных в организм, поддерживается жизнеспособность ОЛ?

3. В силу того, что всего у 20,0% животных удалось наблюдать снижение гипергликемии всего на 33,0% в течение всего периода наблюдения, который составил 90 суток, что является явно недостаточным для нивелирования гипергликемии при СД, какие варианты комбинированного лечения в условиях клиники можно было бы рассматривать у пациентов с СД, перенесших имплантацию инкапсулированных ОЛ?

4. Есть ли менее инвазивные способы и локации для имплантации микрокапсул с ОЛ пациентам с СД, нежели сальник?

Заключение

Диссертационная работа Ермаковой Полины Сергеевны на тему: «Микрокапсулы "альгинат-ПМЭТАХ-альгинат" с островками Лангерганса для компенсации инсулин-дефицитных состояний» на соискание ученой степени кандидата биологических наук является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение научной задачи по разработке и экспериментальному обоснованию применения нового типа трехслойных микрокапсул на основе альгината и катионного полимера ПМЭТАХ для иммуноизоляции и продления функциональной активности островков Лангерганса при трансплантации, имеющей существенное значение для биоинженерии, клеточной биологии и регенеративной медицины. По своей актуальности, новизне, научно-практической значимости диссертация Ермаковой Полины Сергеевны полностью отвечает требованиям п. 16 Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), утвержденного приказом ректора №0692/Р от 06.06.2022 года (с изменениями, утвержденными: приказом №1179/Р от 29.08.2023г., приказом №0787/Р от 24.05.2024г.), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а сам автор Ермакова Полина Сергеевна заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата биологических наук по специальностям 1.1.10. Биомеханика и биоинженерия, 1.5.22. Клеточная биология.

Отзыв на диссертационную работу Ермаковой П.С. заслушан и одобрен на

заседании № 15 Проблемной комиссии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» от 01.07.2026 г.

Заведующий отделом экспериментальной медицины федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», доктор медицинских наук — Кутихин Антон Геннадьевич

Ведущий научный сотрудник лаборатории клеточных технологий отдела экспериментальной медицины федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», доктор медицинских наук — Антонова Лариса Валерьевна

Подписи д.м.н. А.Г. Кутихина и д.м.н. Л.В. Антоновой - заверяю

Ученый секретарь федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», кандидат медицинских наук — Яна Владимировна Казачек

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (НИИ КПССЗ). Адрес: 650002, г. Кемерово, бульвар имени академика Л.С. Барбараша, стр.6. Тел: 8(3842) 643-308. Факс: 8(3842) 643-410. e-mail: reception@kemcardio.ru

www.kemcardio.ru