

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Совета по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук 24.1.063.01 на базе Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института иммунологии и физиологии Уральского отделения Российской академии наук на соискание ученой степени кандидата наук

аттестационное дело № _____
решение диссертационного совета от 29 марта 2024 года, № 6

О присуждении **Булавинцевой Татьяне Сергеевне**, гражданке России, ученой степени кандидата биологических наук.

Диссертация «Влияние макрофагов на состояние инсулин-синтезирующих клеток различной локализации в поджелудочной железе» по специальности 3.3.3. Патологическая физиология, биологические науки, принята к защите 29 декабря 2023 года, протокол № 16, Советом по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук (*далее - диссертационным советом*) 24.1.063.01, созданным на базе Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института иммунологии и физиологии Уральского отделения Российской академии наук (620078, г. Екатеринбург, ул. Первомайская, д. 106, приказ № 38-нк от 26.01.2023 г.).

Соискатель Булавинцева Татьяна Сергеевна, 01 февраля 1984 года рождения, в 2006 году окончила Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Уральский государственный университет имени А.М. Горького», выдавший ей диплом о высшем образовании, присуждена квалификация БИОЛОГ по специальности «Биология» 27.06.2006.

В период с 01.11.2007 года по 31.10.2010 год Булавинцева Т.С. обучалась в очной аспирантуре Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института иммунологии и физиологии Уральского отделения Российской академии наук (*далее – ИИФ УрО РАН*). Справка установленного образца об обучении и сдаче кандидатских экзаменов по дисциплинам: 3.3.3. «Патологическая физиология» «Иностранный язык (английский язык)», «История и философия науки (биологические науки)» выдана 05.12.2023 г. ИИФ УрО РАН.

Соискатель Булавинцева Т.С. с марта 2009 года по настоящее время работает в лаборатории морфологии и биохимии ИИФ УрО РАН, с декабря 2021 г. – в должности научного сотрудника.

Диссертация выполнена в лаборатории морфологии и биохимии Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института иммунологии и физиологии Уральского отделения Российской академии наук.

Научный руководитель – **Юшков Борис Германович**, член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, ЗДН РФ, главный научный сотрудник, заведующий лабораторией иммунофизиологии и иммунофармакологии ИИФ УрО РАН.

Официальные оппоненты:

- **Бутолин Евгений Германович**, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой клинической биохимии и лабораторной диагностики факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ижевская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Ижевск);

- **Уразова Ольга Ивановна**, член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой патофизиологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Томск)

– дали положительные отзывы на диссертацию.

В положительном отзыве официального оппонента д.м.н., проф. **Бутолина Е.Г.** были сделаны следующие замечания:

– Было бы целесообразно, наравне с определением инсулина, исследовать и С-пептид.

– Препарат, модулирующий активность системы фагоцитирующих мононуклеаров в работе называется по-разному: аминодигидрофталазид натрия, аминодигидрофталазидион натрия. Отмечено, что указанные замечания не умаляют значимости работы.

Также д.м.н., проф. **Бутолиным Е.Г.** были заданы вопросы:

1. С чем связаны сроки экспериментов ранние (3,7 сутки) и поздние (30,60 сутки) после введения аллоксана без использования аминодигидрофталазида натрия и 30, 60 сутки после введения аллоксана с терапией?

2. Какие тест-системы Вы использовали для изучения содержания инсулина и кортикостерона в крови методом ИФА: специфические тест-системы для определения указанных гормонов у крыс или тест-системы для определения изучаемых показателей у человека?

3. Каков, по-Вашему, ведущий механизм различной чувствительности к повреждению инсулин-синтезирующих клеток панкреатических островков и одиночных инсулин-синтезирующих клеток?

4. Объясните механизм влияния аминодигидрофталазида натрия на снижение или даже на нормализацию уровня гликемии и количества гликированного гемоглобина в крови?

5. Могут ли изменения размеров инсулин-синтезирующих клеток при аллоксановом диабете привести к усилению или, наоборот, к снижению количества вырабатываемого им инсулина, или этот показатель не зависит от их размеров?

На замечания и вопросы официального оппонента соискателем Булавинцевой Т.С. были даны исчерпывающие ответы.

В положительном отзыве официального оппонента члена-корреспондента РАН, д.м.н., проф. **Уразовой О.И.** были заданы следующие вопросы:

1. Ввиду краткости раздела литературного обзора о макрофагах поджелудочной железы хотелось бы узнать мнение соискателя об их происхождении, и могут ли их субпопуляции (внутри железы) ограничиваться только разделением на М1- и М2-фенотипы?

2. Почему из 30 русскоязычных источников литературы в списке цитирований больше половины более чем 10-летней давности? Ваша тема в России не популярна или Вы больше внимания уделяли изучению именно зарубежных данных (повторюсь, что всего в диссертации процитировано 168 научных работ иностранных авторов)?

На данные вопросы Булавинцевой Т.С. были даны исчерпывающие ответы.

Ведущая организация – Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии» (г. Москва) – в своем положительном отзыве, подписанном доктором медицинских наук **Ершовым Антоном Валерьевичем**, ведущим научным сотрудником, и утвержденном д.м.н. **Кузовлевым Артемом Николаевичем**, ВРИО директора Федерального бюджетного научного учреждения «Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии» – указала, что полученные Булавинцевой Т.С. результаты расширяют теоретические знания о механизмах поддержания структурного и функционального постоянства инсулин-синтезирующей системы после повреждения, а также о роли макрофагов в регуляции ее функции и репарации .

В отзыве ведущей организации были сделаны *замечания*:

- Было бы корректнее, подвергая (как это указано в главе 2) статистическому анализу полученные материалы по непараметрическим закономерностям, отражать табличные и иные материалы с использованием квартилей, медиан и подобных непараметрических инструментов, но не в формате среднего арифметического и ошибки средней.

- Использовать поправочные коэффициенты в статистической обработке или отражать обоснование их отсутствия.

Отмечено, что замечания не умаляют научной значимости полученных результатов.

Кроме того, диссертанту были заданы *вопросы*:

1. Чем обусловлен выбор использования гликированного гемоглобина при его существенной инертности в отражении состояния углеводного обмена, обусловленной длительностью жизни эритроцита (не менее 3-х месяцев)?

2. Чем обусловлено столь стремительное изменение уровня гликированного гемоглобина к 30-м суткам эксперимента (табл. 8)?

3. Насколько универсальными являются выявленные закономерности повреждения инсулин-синтезирующих клеток с помощью аллоксана и можно ли полученные сведения экстраполировать на патогенез сахарного диабета второго типа, а также сахарного диабета первого типа, обусловленного выработкой антител против инсулина и рецепторов к нему?

4. Каким образом учитывались видовые особенности иммунологической резистентности экспериментальных животных в процессе оценки результатов модификации реакции клеток моноцитарно-макрофагального ряда при повреждении инсулин-синтезирующей системы?

На замечания и вопросы ведущей организации соискателем Булавинцевой Т.С. были даны исчерпывающие ответы.

В заключении отзыва ведущей организации указывается, что диссертация Булавинцевой Татьяны Сергеевны на тему «Влияние макрофагов на состояние инсулин-синтезирующих клеток различной локализации в поджелудочной железе», представленная на соискание учёной степени кандидата биологических наук, является самостоятельно выполненной, научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований содержится решение задачи, имеющей существенное значение для патологической физиологии – выявлены морфофункциональные особенности, устойчивость к действию повреждающих факторов инсулин-синтезирующих клеток различной локализации и влияние на них макрофагов. Таким образом, диссертация Булавинцевой Т.С. соответствует требованиям раздела II Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013г. № 842, а соискатель заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 3.3.3. Патологическая физиология.

Отзыв обсужден и утвержден на совместном заседании лаборатории экспериментальных исследований и кафедры общей патологии Федерального научно-клинического центра реаниматологии и реабилитологии «11» марта 2024 г. (*протокол заседания № 3*).

Соискатель имеет 43 опубликованные работы, в том числе по теме диссертации опубликовано 19 работ, из них 14 – в научных изданиях, рецензируемых ВАК РФ (по специальности 3.3.3. Патологическая физиология, биологические науки) и/или индексируемых в МБД - WoS, Scopus, PubMed, RSCI. Авторский вклад – 70 %, общий объем публикаций – 4.23 печатных листа.

Большая часть публикаций посвящена исследованию морфофункциональных особенностей инсулин-синтезирующих клеток различной локализации в поджелудочной железе в норме и при патологии и влияния на них макрофагов.

Наиболее значимые статьи:

1. Влияние макрофагов на инсулин синтезирующую систему в норме и при патологии / Т.С. Булавинцева, Б.Г. Юшков, И.Г. Данилова, М.Т. Абидов // Медицинская иммунология. – 2023. – Т. 25, № 2. – С. 289-302. doi: 10.15789/1563-0625-IOM-2534. (Q4, IF Scopus – 0.6; RSCI; ИФ РИНЦ – 0.559).

2. Булавинцева, Т.С. Морфофункциональная характеристика инсулин-синтезирующих клеток различной локализации в поджелудочной железе интактных крыс / Т.С. Булавинцева, Б.Г. Юшков, И.Г. Данилова // Цитология. – 2022. – Т. 64, № 1. – С. 70-76. doi: 10.31857/S0041377122010035. (Q4, IF Scopus – 0.8; RSCI; ИФ РИНЦ – 0.481) (переводная версия – Bulavintseva, T.S. Morphofunctional characteristic of insulin-producing cells of different localization in the pancreas of intact rats / T.S. Bulavintseva, B.G. Yushkov, I.G. Danilova // Cell and Tissue Biology. – 2022. – Vol. 16, № 3. – P. 245–250. (Q4, IF Scopus – 0.8; PubMed).

3. Цитокиновая регуляция регенераторных процессов в поджелудочной железе при аллоксановом сахарном диабете у крыс и его коррекции соединениями ряда 1,3,4-тиадиазина и липоевой кислотой / И.Г. Данилова, В.В. Емельянов, И.Ф. Гетте, С.Ю. Медведева, Т.С. Булавинцева, М.В. Черешнева, Л.П. Сидорова, В.А. Черешнев, К.В. Соколова // Медицинская иммунология. – 2018. – Т. 20, № 1. – С. 35-44. doi: 10.15789/1563-0625-2018-1-35-44. (Q4, IF Scopus – 0.6; RSCI; ИФ РИНЦ – 0.559).

4. Особенности развития компенсаторных процессов в инсулинсинтезирующей системе при аллоксановом диабете / Т.С. Булавинцева, Б.Г. Юшков, Л.В. Соколова, И.Г. Данилова // Российский Физиологический журнал им. И.М. Сеченова. – 2018. – Т. 104, № 11. – С. 1291-1300. doi: 10.1134/S0869813918110031. (RSCI; PubMed; ИФ РИНЦ – 0.64).

5. Partial recovery from alloxan-induced diabetes by sodium phthalhydrazide in rats / I.G. Danilova, T.S. Bulavintceva, I.F. Gette, S.Y. Medvedeva, V.V. Emelyanov, M.T. Abidov // Biomed. Pharmacother. – 2017. – № 95. – P. 103-110. doi: 10.1016/j.biopha.2017.07.117. (Q1, IF Scopus – 12.6; Q1 WOS; PubMed).

6. Реакции системы фагоцитирующих мононуклеаров на хроническую гипергликемию / Т.С. Булавинцева, И.Г. Данилова, С.А. Бриллиант, С.Е. Смирных, М.Т. Абидов // Биофизика. – 2016. – № 5. – С. 936–940. (Q4, IF Scopus – 1.2; PubMed; RSCI; ИФ РИНЦ – 0.843).

7. Булавинцева, Т.С. Роль макрофагов в стимуляции пролиферативной активности β -клеток панкреатического островка в условиях экспериментального сахарного диабета. / Т.С. Булавинцева, И.Г. Данилова // Вестник уральской медицинской академической науки. – 2014. – № 3. – С. 11-13. (ИФ РИНЦ – 0.127).

На автореферат диссертации поступило 8 положительных отзывов. В 7 отзывах не содержится вопросов и замечаний. Отзывы поступили от д.м.н., профессора **Власова Тимура Дмитриевича**, заведующего кафедрой патофизиологии с курсом клинической патофизиологии, директор Научно-образовательного института Биомедицины Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Минздрава РФ (Санкт-Петербург), члена-корр. РАН, д.м.н., профессора **Галагудзы Михаила Михайловича**, заведующего кафедрой патологической физиологии Института медицинского образования Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России (Санкт-Петербург), д.м.н., проф. **Головневой Елены Станиславовны**, профессора кафедры нормальной физиологии им. академика Ю.М. Захарова Федерального государственного образовательного учреждения высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Челябинск), д.м.н., доцента **Гребнева Дмитрия Юрьевича**, заведующего кафедрой патологической физиологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России (Екатеринбург), д.м.н., проф. **Кубышкина Анатолия Владимировича**, заведующего кафедрой общей и клинической патофизиологии международного медицинского факультета ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института им. С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И.

Вернадского» (г. Симферополь), д.б.н. **Ральченко Ирины Викторовны**, профессора кафедры анатомии и физиологии человека и животных Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Тюменский государственный университет» (г. Тюмень), д.б.н., проф., ЗДН РФ, лауреата Государственной премии РФ в области науки и техники **Шмакова Дмитрия Николаевича**, г.н.с. лаборатории физиологии сердца Института физиологии Коми Научного Центра УрО РАН Федерального государственного бюджетного учреждения науки Федерального исследовательского центра «Коми научный центр Уральского отделения Российской академии наук» (г. Сыктывкар).

В 8-м положительном отзыве к.м.н., доцента **Чурилова Леонида Павловича**, заведующего кафедрой патологии, и к.м.н. **Утехина Владимира Иосифовича**, доцента кафедры патологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет», были сделаны *следующие замечания*:

1. В обзоре отсутствуют ссылки на классические литературные источники, которые могли бы сделать обзорную часть существенно глубже.

2. Присутствуют огрехи в цитировании.

3. В автореферате отсутствует упоминание о реакции активированного глюконеогенеза как основного пути увеличения продукции глюкозы.

4. В автореферате отсутствует указание, у какого количества крыс проводили морфологическое исследование поджелудочной железы в различных экспериментальных сериях и в контроле. Есть только упоминание об общем числе животных.

5. В автореферате нет указания на то, какой участок железы брали для исследования.

6. Автор употребляет термин «гликозилированный гемоглобин», между тем гликозилированным можно называть только ферментативным путем измененный белок, а для неферментативного взаимодействия глюкозы в условиях гипергликемии Федерация европейских биохимических обществ рекомендовала термин «гликированный».

Также в отзыве заданы следующие *вопросы*:

1. Дополнительных пояснений требует фраза «Морфологическое исследование структуры ткани органа проводили на его гистологических срезах, окрашенных гематоксилином и эозином по общепринятой методике». Что реально включало «морфологическое исследование структуры ткани органа», использовались ли серийные срезы органа?

2. Панкреатические островки каких размерных классов подвергались изучению?

3. Применялись ли при иммуноконкурентных определениях в составе диагностических наборов антитела против человеческих или против крысиных пептидных биорегуляторов?

4. На с. 11 говорится: «Интенсивность пролиферации имела обратную зависимость от содержания инсулина (R Спирмена=0,92 при $P=0.001$)». Это совпадает с классическими представлениями об обратной зависимости между секреторной и митотической активностью эндокриноцитов, что было всесторонне доказано и обосновано на многих моделях еще в 80-е годы (есть обзор М. Pawlikowski, специально посвященный данной теме). Но страницей выше находим «Была выявлена прямая зависимость между содержанием инсулина в островках и пролиферативной активностью их β -клеток (R Спирмена=0,91 при $P=0.001$)». Эти утверждения по смыслу противоположны, возникает вопрос: Как они совмещаются или какое из них правильно?

5. В диссертации имеются рисунки, где идентифицированы макрофаги, почему в автореферат их морфологическая характеристика не вошла?

6. Почему автор в патоморфологической части своей работы, изучая макрофаги, никак не охарактеризовала лимфоцитарную инфильтрацию островков?

На указанные замечания и вопросы Булавиной Т.С. даны исчерпывающие ответы.

Во всех отзывах отмечается, что в исследовании содержится решение задачи, имеющей существенное значение для специальности 3.3.3. Патологическая физиология, биологические науки, - дана сравнительная характеристика морфофункциональных особенностей инсулин-синтезирующих клеток различной локализации в поджелудочной железе и обоснование возможности модуляции их синтетической активности и репаративного потенциала путем воздействия на макрофаги в их микроокружении. Работа соответствует требованиям ВАК, автор достоин присуждения ученой степени кандидата биологических наук.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обоснован требованиями, указанными в п.п. 22-24 «Положения о присуждении учёных степеней» (утв. Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842, с изм. и доп. от 21.04.2016 г., 02.08.2016 г., 29.05.2017 г., 28.08.2017 г., 01.10.2018 г., 20.03.2021 г., 11.09.2021 г., 26.09.2022 г., 26.01.2023 г., 26.10.2023 г.).

Официальные оппоненты – д.м.н., проф. **Бутолин Е.Г.** и член-корреспондент РАН, д.м.н., проф. **Уразова О.И.** – являются компетентными учеными в биологической и медицинской отраслях науки и имеют публикации,

посвященные исследованиям метаболических процессов в условиях экспериментального сахарного диабета и регуляторных функций клеток иммунной системы, соответствующие специальности диссертационного исследования.

Публикации д.м.н., проф. **Бутолина Е.Г.:**

1. Вольхина, И.В. Оксидативный стресс и изменения показателей обмена сиалогликоконъюгатов печени крыс с аллоксановым сахарным диабетом / И.В. Вольхина, *Е.Г. Бутолин* // Сахарный диабет. – 2022. – Т. 25, № 3. – С. 249-255. – DOI 10.14341/DM12763. – EDN BXIZZI.

2. Обмен коллагена и содержание минеральных веществ в костной ткани животных с экспериментальным диабетом / Н.В. Савинова, О.В. Данилова, *Е.Г. Бутолин*, В.А. Вяткин // Молекулярная медицина. – 2020. – Т. 18, № 2. – С. 27-32. – DOI 10.29296/24999490-2020-02-05. – EDN QYSGFB.

3. Вольхина, И.В. Влияние липоевой кислоты на обмен сиаловых кислот в стенке тонкой кишки крыс с аллоксановым диабетом / И.В. Вольхина, *Е.Г. Бутолин* // Педиатр. – 2020. – Т. 11, № 1. – С. 37-42. – DOI 10.17816/PED11137-42. – EDN MHULAH.

Публикации члена-корреспондента РАН, д.м.н, проф. **Уразовой О.И.:**

1. Анергия экспрессии маркеров эндотелия CD146 и VEGFR2 на мононуклеарах крови *in vitro* при стимуляции М-CSF у больных ишемической болезнью сердца / С.П. Чумакова, М.В. Гладковская, *О.И. Уразова*, [и др.] // Атеросклероз. – 2023. – Т. 19, № 3. – С. 323-326. – DOI 10.52727/2078-256X-2023-19-3-323-326. – EDN BBXVEN.

2. Цитокины в механизмах регуляции моноцитопоза при ишемической болезни сердца / С.П. Чумакова, *О.И. Уразова*, О.А. Денисенко, [и др.] // Гематология и трансфузиология. – 2022. – Т. 67, № 4. – С. 511-524. – DOI 10.35754/0234-5730-2022-67-4-511-524. – EDN FDACYA.

3. Экспрессия скавенджер-рецепторов CD163, CD204 и CD206 на макрофагах у больных туберкулезом легких / Е.Г. Чурина, А.В. Попова, *О.И. Уразова*, [и др.] // Бюллетень сибирской медицины. – 2022. – Т. 21, № 4. – С. 140-149. – DOI 10.20538/1682-0363-2022-4-140-149. – EDN CQHLMH.

4. Моноциты крови в поддержании баланса деструктивных и репаративных процессов в сосудистой эндотелии при ишемической кардиомиопатии / С.П. Чумакова, *О.И. Уразова*, О.А. Денисенко, [и др.] // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2022. – Т. 11, № 3. – С. 84-96. – DOI 10.17802/2306-1278-2022-11-3-84-96. – EDN PITGME.

5. Интерлейкины 4 и 10 как факторы дифференцировки субпопуляций моноцитов крови при ишемической кардиомиопатии / С.П. Чумакова,

Д.А. Погонченкова, О.И. Уразова, [и др.] // Клиническая физиология кровообращения. – 2020. – Т. 17, № 1. – С. 52-57. – DOI 10.24022/1814-6910-2020-17-152-57. – EDN EQIKRX.

6. Tissue-Specific Role of Macrophages in Noninfectious Inflammatory Disorders. / D. Skuratovskaia, O. Khaziakhmatova, O.I. Urazova, et al. // Biomedicines. 2020. – Vol. 8, № 10. P - 400. doi:10.3390/biomedicines8100400.

Ведущая организация – Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии» – широко известна своими исследованиями в области патологической физиологии, имеет публикации, соответствующие научной специальности диссертации:

1. Ожирение и сахарный диабет: распространенность и предикторы / Л.А. Бугова, Л.А. Сыдыкова, С.В. Витковская, А.Б. Хадзугов // Вестник Всероссийского общества специалистов по медико-социальной экспертизе, реабилитации и реабилитационной индустрии. – 2023. – № 3. – С. 40-47. – DOI 10.17238/issn1999-2351.2023.3.40-47. – EDN HWIJTI.

2. Периоперационное ведение взрослых пациентов с сопутствующим сахарным диабетом: методические рекомендации Общероссийской общественной организации «Федерация анестезиологов и реаниматологов» (второй пересмотр) / И.Б. Заболотских, Ю.П. Малышев, П.В. Дунц, [и др.] // Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтанова. – 2023. – № 1. – С. 14-33. – DOI 10.21320/1818-474X-2023-1-14-33. – EDN WKIQOQ.

3. Features of cholesterol metabolism in macrophages in immunoinflammatory diseases / A.I. Bogatyreva, T.V. Tolstik, V.A. Khotina, [et al.] // Vessel Plus. – 2023. - Vol. 7. - DOI: 10.20517/2574-1209.2022.24

4. Inflammatory stimulation of monocyte-macrophages inhibits mitophagy / N.G. Nikiforov, Ye. S. Chegodaev, A.D. Zhuravlev. [et al.] // Minerva Biotechnology and Biomolecular Research. – 2023. – Vol. 35, No. 3. – P. 145-152. – DOI 10.23736/S2724-542X.23.02954-1. – EDN IWMJZE.

5. Type 1 diabetes mellitus: Inflammation, mitophagy, and mitochondrial function / A.V. Blagov, V.I. Summerhill, V.N. Sukhorukov [et al.] // Mitochondrion. – 2023. – Vol. 72. – P. 11-21. – DOI 10.1016/j.mito.2023.07.002. – EDN DKYZBD.

6. Перепелица, С.А. Диагностика синдрома активации макрофагов в зависимости от исходного уровня ИЛ-6 у пациентов с новой коронавирусной инфекцией, вызванной вирусом SARS-CoV-2 / С.А. Перепелица // Инфекция и иммунитет. – 2022. – Т. 12, № 4. – С. 677-687. – DOI 10.15789/2220-7619-DOM-1905

7. Features of mitochondrial dynamics in monocytes in inflammatory and metabolic disorders / T.V. Tolstik, A.I. Bogatyreva, A.V. Grechko. [et al.] // Vessel Plus. – 2022. – Vol. 6. – DOI 10.20517/2574-1209.2022.22.

8. Бугова, Л. А. Стационарная реабилитация пациентов с сахарным диабетом и нарушением мозгового кровообращения / Л.А. Бугова, С.Н. Пузин // Вестник Всероссийского общества специалистов по медико-социальной экспертизе, реабилитации и реабилитационной индустрии. – 2021. – № 4. – С. 7-16. – DOI 10.17238/issn1999-2351.2021.4.7-16.

9. The Role of Mitochondrial Dysfunction in Vascular Disease, Tumorigenesis, and Diabetes. / O.A. Zhunina, N.G. Yabbarov, A.V. Grechko, [et al.] // Front Mol Biosci. – 2021. – V. 7. № 8. – P. 671908. doi: 10.3389/fmolb.2021.671908.

10. The Diabetes Mellitus–Atherosclerosis Connection: The Role of Lipid and Glucose Metabolism and Chronic Inflammation. / A. Poznyak, A.V. Grechko, P. Poggio, [et al.] // Int. J. Mol. Sci. – 2020. - № 21. – P.1835. <https://doi.org/10.3390/ijms21051835>.

11. Transcriptional Characteristics of Activated Macrophages / V. Glanz, V.A. Myasoedova, V. Sukhorukov, [et al.] // Curr Pharm Des. – 2019. – V 25, № 3. - P. 213-217. doi: 10.2174/1381612825666190319120132.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

разработана новая научная идея о регуляторной роли макрофагов в процессах образования и функционирования внеостровковых инсулин-позитивных клеток поджелудочной железы, которая обогащает научную концепцию, рассматривающую иммунную и эндокринную системы как части единой регуляторной системы;

предложен нетрадиционный подход к повышению устойчивости инсулин-синтезирующих клеток поджелудочной железы к действию повреждающих факторов путем фармакологического воздействия на их микроокружение;

доказана перспективность воздействия на функциональную активность макрофагов с целью модуляции функциональной и репаративной активности инсулин-синтезирующих клеток;

введено новое понятие «инсулин-синтезирующая система», которое объединяет инсулин-синтезирующие клетки различной локализации в поджелудочной железе.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

доказано положение о наличии внутриклеточных механизмов поддержания структурного и функционального постоянства инсулин-синтезирующей системы после повреждения, вносящее вклад в расширение представлений о патогенезе сахарного диабета;

применительно к проблематике диссертации результативно использован комплекс морфологических, биохимических и

иммунофлюоресцентных методов исследования, в том числе современного метода сканирующей лазерной конфокальной микроскопии, а также методов статистического анализа данных;

изложены:

- факты, расширяющие представления об инсулин-продуцирующей системе поджелудочной железы как системе, состоящей из неоднородных по своей секреторной активности, чувствительности к повреждению и репарационному потенциалу структур;

- доказательства влияния функциональной активности макрофагов микроокружения инсулин-синтезирующих структур поджелудочной железы на процессы их апоптоза и пролиферации, а также обратного влияния этих структур на активность макрофагов;

раскрыты существенные проявления теории о неоднородной реакции инсулин-синтезирующих клеток на изменение условий их микроокружения;

изучены факторы, влияющие на активность макрофагов микроокружения и их способность влиять на регенеративный потенциал в ткани поджелудочной железы при сахарном диабете;

проведена модернизация существующей экспериментальной модели аллоксанового диабета, приводящая к снижению общей летальности экспериментальных животных на фоне стойкой инсулиновой недостаточности и хронической гипергликемии.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что:

разработаны и внедрены:

- образовательные технологии - в учебный процесс отдела аспирантуры Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института иммунологии и физиологии УрО РАН (ИИФ УрО РАН) при подготовке аспирантов по специальностям 1.5.5 Физиология человека и животных и 3.3.3 Патологическая физиология;

- технологии оценки морфо-функционального состояния инсулин-синтезирующих клеток поджелудочной железы и влияния макрофагов на репаративные процессы в поджелудочной железе при ее повреждении - в научно-исследовательскую деятельность лаборатории морфологии и биохимии ИИФ УрО РАН;

определены перспективы использования теории влияния макрофагов на регенераторную способность инсулин-синтезирующей системы поджелудочной железы в условиях патологии;

создана система практических рекомендаций по использованию модуляторов функциональной активности макрофагов для стимуляции репаративных процессов в условиях патологии;

представлены предложения по дальнейшему совершенствованию методов фармакологической терапии нарушений углеводного обмена.

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

результаты получены на сертифицированном оборудовании, с использованием достаточного числа экспериментальных животных, обработка данных осуществлена с помощью современных статистических программ, что обеспечивает воспроизводимость результатов исследования в различных условиях;

теория построена на известных проверяемых фактах, согласуется с опубликованными ранее экспериментальными данными о влиянии цитокинов микроокружения на особенности процессов апоптоза и пролиферации инсулин-синтезирующих клеток ткани поджелудочной железы при повреждении;

идея базируется на результатах анализа большого объема современной научной литературы по вопросу влияния микроокружения на функцию, апоптоз и репарацию инсулиноцитов поджелудочной железы;

использовано сравнение собственных авторских данных и данных, полученных ранее по проблеме функционирования инсулин-синтезирующих клеток поджелудочной железы в норме и при патологии;

установлено качественное совпадение авторских результатов с результатами, представленными в ряде независимых источников по данной тематике, а также сопоставимость практических рекомендаций с данными, опубликованными в независимых литературных источниках;

использованы современные методики сбора и обработки исходной информации, представительные выборочные совокупности с обоснованием подбора объектов наблюдения и измерения.

Личный вклад соискателя состоит в непосредственном участии на всех этапах выполнения диссертационного исследования: постановке научной проблемы и формулировке рабочей гипотезы, разработке дизайна и протоколов эксперимента, самостоятельном получении экспериментальных данных, их анализе, статистической обработке и интерпретации данных, личном участии в апробации результатов исследования, подготовке основных публикаций по выполненной работе.

Диссертация охватывает основные вопросы поставленной научной задачи, имеет хорошо структурированный и детально разработанный план исследования, выбраны адекватные методологические подходы и методы статистического

анализа данных, проработана концепция исследования и проанализированы ранее проведенные исследования по этой тематике, выводы хорошо согласуются с поставленной целью и задачами.

В ходе защиты диссертации принципиальных критических замечаний высказано не было, было сделано предложение о дальнейших исследованиях по теме диссертационной работы.

На заседании 29 марта 2024 года диссертационный совет **принял решение:**

за решение научной задачи по анализу механизмов поддержания структурного и функционального постоянства инсулин-синтезирующей системы поджелудочной железы после повреждения и определению роли макрофагов в регуляции ее функции и репарации, имеющей важное значение для биологической науки, присудить Булавинцевой Татьяне Сергеевне ученой степень кандидата биологических наук по специальности 3.3.3. Патологическая физиология.

При проведении тайного голосования с использованием информационной системы электронного голосования на платформе Telegram диссертационный совет в количестве 20 человек (18 – очно, 2 – в режиме онлайн), из них 8 докторов наук по специальности 3.3.3. Патологическая физиология, биологические науки, участвовавших в заседании, из 23 человек, входящих в состав диссертационного совета, **проголосовали:**

«за» присуждение учёной степени кандидата биологических наук – Булавинцевой Татьяне Сергеевне - 19 чел., «против» - 1.

Председатель дис. совета 24.1.063.01
на базе ИИФ УрО РАН,
академик РАН, д.м.н., проф.



В.А. Черешнев

Ученый секретарь дис. совета 24.1.063.01
на базе ИИФ УрО РАН,
к.б.н.

Ю.А. Журавлёва

«30» марта 2024 года