

УТВЕРЖДАЮ

Директор Федерального государственного
бюджетного учреждения науки
Института иммунологии и физиологии
УрО РАН, доктор физико-математических
наук, профессор


« 12 » декабря 2023 года



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Федерального государственного бюджетного учреждения науки
Института иммунологии и физиологии Уральского отделения
Российской академии наук (ИИФ УрО РАН)

Диссертация «Влияние макрофагов на состояние инсулин-синтезирующих клеток различной локализации в поджелудочной железе» выполнена в лаборатории морфологии и биохимии Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института иммунологии и физиологии Уральского отделения Российской академии наук (далее – ИИФ УрО РАН).

В период подготовки диссертации соискатель Булавинцева Т.С. работала в лаборатории морфологии и биохимии ИИФ УрО РАН в должности научного сотрудника.

В 2006 году Татьяна Сергеевна окончила биологический факультет Уральского государственного университета им. А.М. Горького.

В 2011 году окончила очную аспирантуру ИИФ УрО РАН, справка об обучении и сдаче кандидатских экзаменов (История и философия науки (биологические науки) 05.06.2008; иностранный язык (английский язык) 30.06.2010; Патологическая физиология 3.3.3. 24.04.2023) выдана 05.12.2023 (справка об обучении №13).

Научный руководитель:

- Юшков Борис Германович чл.-корр. РАН, д.м.н., проф., ЗДН РФ, заведующий лабораторией иммунофизиологии и иммунофармакологии ИИФ УрО РАН;

По итогам обсуждения принято следующее **ЗАКЛЮЧЕНИЕ:**

Оценка выполненной соискателем работы.

Результаты исследования Булавинцевой Т.С. свидетельствуют, что инсулин-синтезирующие клетки поджелудочной железы в зависимости от своей

локализации значительно различаются по своей синтетической и пролиферативной активности, уровню апоптоза в физиологических условиях, чувствительности к действию повреждающих факторов и механизмами развития компенсаторно-приспособительных реакций в условиях патологии. При этом макрофаги в микроокружении инсулин-синтезирующих клеток оказывают выраженное регуляторное действие на их функциональную активность, чувствительность к повреждению и репаративную активность, что может быть использовано для разработки новых методов терапии заболеваний, связанных с повреждением инсулин-синтезирующих клеток.

Личное участие автора в получении научных результатов.

Личный вклад соискателя состоит в получении ею исходных данных, апробации результатов исследования, обработке и интерпретации полученных данных, подготовке публикаций по выполненной работе.

Степень достоверности результатов проведенных исследований.

Достоверность полученных результатов подтверждается достаточным объемом экспериментальных данных, использованием современных лабораторных методов и выбором адекватных методов статистической обработки данных. Проверка первичной документации проведена комиссией в составе зав. лаборатории иммунологии воспаления, д.м.н., профессора Гусева Е.Ю., г.н.с. лаборатории иммунологии воспаления, д.м.н., проф., ЗДН РФ Тузанкиной И.А. и ученого секретаря Института иммунологии и физиологии УрО РАН, к.б.н. Храмцовой Ю.С. (в соответствии с приказом ИИФ УрО РАН от 1.12.2023г. № 44). Первичная документация соответствует материалам исследования, представлена в полном объеме и признана достоверным материалом, который соответствует выполненной работе. Составлен акт проверки достоверности первичной документации от 04.12.2023 г.

Актуальность проблемы. Патологию углеводного обмена чаще всего связывают с островками Лангерганса поджелудочной железы, которые являются неоднородными в своей морфологии и функциональной активности. При этом, помимо панкреатических островков инсулин синтезирующие клетки (далее ИСК) присутствуют также в составе ацинарного и протокового эпителия в виде одиночных клеток или их агломератов. До сих пор остается не вполне ясным значение неоднородности панкреатических островков, а также наличие внеостровковых ИСК для физиологии и патологии гормональной регуляции углеводного обмена.

Поскольку ИСК локализуются в различных отделах поджелудочной железы, это ставит вопрос о влиянии на их функцию условий микроокружения. Одним из ключевых компонентов которого являются резидентные макрофаги. Тканевые

макрофаги участвуют в регуляции эмбрионального развития, синтетической активности ИСК и поддержании тканевого гомеостаза, воспринимая метаболические и эндокринные сигналы поверхностными нейроэндокринными рецепторами. Исходя из этого, можно предположить, что модуляция функциональной активности панкреатических макрофагов будет оказывать влияние на функциональную и регенераторную активность ИСК.

Новизна. В ходе исследования впервые дана сравнительная характеристика инсулин-синтезирующих клеток различной локализации в поджелудочной железе и образуемых ими структур (панкреатические островки, одиночные инсулин-синтезирующие клетки и их агломераты), выявлена неоднородность их морфофункциональных характеристик, чувствительности к повреждению и репаративного потенциала.

Впервые продемонстрировано, что модуляция секреторной функции макрофагов оказывает выраженное регуляторное влияние на синтетическую активность, чувствительность к повреждению и регенерацию инсулин-синтезирующих клеток поджелудочной железы.

В ходе проведения исследования была создана новая модификация модели аллоксанового диабета, позволяющая снизить летальность экспериментальных животных на 15% относительно аналогичных моделей и при этом получить стойкую инсулиновую недостаточность и хроническую гипергликемию. На данную экспериментальную модель получен патент № RU 2534411 C1 «Способ моделирования аллоксанового диабета».

Результаты получены впервые и сопоставимы с Российским и мировым уровнем исследований.

Теоретическая и практическая значимость работы. Результаты исследования 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. Практическая значимость работы состоит в том, что эффекта торможения процессов апоптоза инсулин-синтезирующих клеток и поддержания их адекватной функции в условиях патологии можно добиться, воздействуя на макрофаги как компонент их микроокружения. Для этой цели можно рекомендовать модуляторы функциональной активности макрофагов (например, аминодигидрофталазидион натрия).

Ценность научных работ соискателя. Ценность научных работ Булавинцевой Т.С. состоит в том, что работы Татьяны Сергеевны вносят большой вклад в исследование проблемы регенерации инсулин-синтезирующих клеток в условиях патологии могут быть использованы при разработке новых средств

фармакологической терапии нарушений углеводного обмена. Научные работы Татьяны Сергеевны опубликованы в центральных и региональных изданиях, доложены на международных и всероссийских конференциях. Число цитирований из публикаций, входящих в ядро РИНЦ – 123, индекс Хирша по ядру РИНЦ – 6.

Внедрение в практику. Результаты исследования используются в научно-исследовательской работе лаборатории морфологии и биохимии, а также в образовательном процессе подготовки аспирантов Института иммунологии и физиологии УрО РАН.

Специальность, которой соответствует диссертация. По объему и новизне полученных автором данных, разработанных теоретических положений диссертационная работа Булавинцевой Татьяны Сергеевны на тему «Влияние макрофагов на состояние инсулин-синтезирующих клеток различной локализации в поджелудочной железе» полностью соответствует заявленной специальности: 3.3.3 Патологическая физиология, биологические науки.

Публикации. По теме диссертации опубликовано 19 научных работ, из них 14 в изданиях, рецензируемых ВАК, МБД Scopus и Web of Science, Pubmed, РИНЦ, 1 патент. Изложенные материалы полностью отражают результаты диссертационной работы.

Наиболее значимые публикации:

1. Влияние макрофагов на инсулин синтезирующую систему в норме и при патологии / Т.С. Булавинцева, Б.Г. Юшков, И.Г. Данилова, Абидов М.Т. // Медицинская иммунология. – 2023. – Т. 25, №2. – С. 289-302. doi: 10.15789/1563-0625-ИОМ-2534. (Q4, Scopus - 0.6; IF 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, Scopus - 0.8; IF 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, Scopus - 0.8)
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, Scopus - 0.6; IF 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. (*IF PИИЦ* – 0.66)
5. Partial recovery from alloxan-induced diabetes by sodium phthalhydrazide in rats / I.G. Danilova, T.S. Bulavintceva, I.F. Gette, S.Y. Medvedeva, et al. // Biomed. Pharmacother. – 2017. – №95. – P. 103-110. doi: 10.1016/j.biopha.2017.07.117. (*Q1, Scopus* – 12.6)

Конкурсная поддержка. Работа выполнена в рамках бюджетной Научно-исследовательской темы: «Имунофизиологические и патофизиологические механизмы регуляции и коррекции функций организма» №122020900136-4 и поддержана грантами УрО РАН №11-4-НП-145, Carl Zeiss №64/2013, УрО РАН №15-3-4-17, РФФИ №16-15-00039, а также УрО РАН №18-7-8-28.

Рекомендации к защите диссертации с учетом научной зрелости соискателя.

Булавинцева Т.С. - сформировавшийся исследователь. Ее диссертационная работа является самостоятельно выполненным квалификационным исследованием, имеющим существенное значение для специальности 3.3.3. Патологическая физиология, поскольку в работе дана характеристика морфофункциональных особенностей различных инсулин-синтезирующих структур поджелудочной железы и оценка их чувствительности к повреждению, вклада в развитие компенсаторно-приспособительных процессов, а также влияние на них макрофагов в физиологических условиях и на фоне повреждения.

Диссертационная работа Булавинцевой Т.С. по актуальности проблемы, новизне результатов, научно-практическому значению соответствует требованиям раздела II «Положения о присуждении учёных степеней», (утв. Постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. № 842, с изм., утв. от 30.07.2014 № 723, 21.04.2016 г. № 335, 02.08.2016 г. № 748, от 29.05.2017 № 650, от 28.08.2017 № 1024, от 01.10.2018 № 1168, ... ред. 18.03.2023, 26.10.2023), а ее автор по своим профессиональным качествам достойна присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 3.3.3. Патологическая физиология.

Диссертация «Влияние макрофагов на состояние инсулин-синтезирующих клеток различной локализации в поджелудочной железе» Булавинцевой Татьяны Сергеевны рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 3.3.3. Патологическая физиология.

Заключение принято на заседании проблемной комиссии Института иммунологии и физиологии УрО РАН.

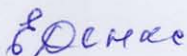
Присутствовало на заседании 26 членов комиссии. Результаты голосования: «за» - 26 чел., «против» - нет, «воздержалось» - нет, протокол № 11 от 6 декабря 2023 года.

Председатель проблемной комиссии
ИИФ УрО РАН
академик, д.м.н., профессор, ЗДН РФ



В.А. Черешнев

Секретарь комиссии



Е.Н. Денкс