

## СТЕНОГРАММА

заседания Совета по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук Д 004.027.02, созданного на базе Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института иммунологии и физиологии Уральского отделения РАН (протокол № 9)

г. Екатеринбург

16 июня 2021 г.

Председатель – Черешнев В.А., председатель Совета Д 004.027.02, академик РАН, д.м.н., профессор

Секретарь – Тузанкина И.А., ученый секретарь Совета Д 004.027.02, д.м.н., профессор, ЗДН РФ

### ЗАЩИТА ДИССЕРТАЦИИ

**«Патофизиологические механизмы макрофагальной регуляции образования внеостровковых инсулин-позитивных клеток поджелудочной железы при экспериментальном сахарном диабете второго типа»,** представленной Соколовой К.В. на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 14.03.03 – патологическая физиология

#### **Научный руководитель:**

**Данилова И.Г.**, доктор биологических наук, доцент (Екатеринбург)

#### **Официальные оппоненты:**

**Бутолин Е.Г.**, доктор медицинских наук, профессор (г. Ижевск);

**Заморина С.А.**, доктор биологических наук, (г. Пермь)

**Ведущая организация** – ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет» Минобрнауки РФ (г. Симферополь)

Екатеринбург – 2021

**Председатель заседания – председатель Совета по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук Д 004.027.02 на базе Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института иммунологии и физиологии Уральского отделения Российской академии наук (далее – дис. совета), академик РАН, д.м.н., профессор Черешнев В.А.** Проинформировал о том, что дис. совет Д 004.027.02 на базе Института иммунологии и физиологии УрО РАН до 16 октября 2022 года будет работать в соответствии с действующим приказом Минобрнауки РФ № 48-нк от 28.01.2016 (согласно приказа Минобрнауки РФ от 03.06.2021г. № 561/нк, прил.2).

Предоставляет слово ученому секретарю Тузанкиной И.А. для оглашения списка присутствующих на заседании.

**Ученый секретарь дис. совета Д 004.027.02 Тузанкина И.А., д.м.н., профессор, ЗДН РФ.** На заседании сегодня присутствуют очно 14 членов дис. совета, 3 человека – в онлайн режиме. Таким образом, всего присутствуют 17 человек из 21 члена дис. совета, в том числе по специальности защищаемой диссертации 14.03.03 – патологическая физиология – 9 докторов наук (4 доктора медицинских наук и 5 докторов биологических наук). Оглашает поименно список присутствующих на заседании членов дис. совета.

№	ФИО	Ученая степень, ученое звание, шифр специальности в совете	Формат присутствия на собрании	
			очно	онлайн
1	Черешнев Валерий Александрович	председатель Совета по Д 004.027.02, академик, д.м.н., профессор, 14.03.09, медицинские науки	очно	
2	Юшков Борис Германович	зам. председателя Совета Д 004.027.02, д.м.н., профессор, чл.-корр. РАН, ЗДН РФ, 14.03.03,	очно	

		биологические науки		
3	Тузанкина Ирина Александровна	ученый секретарь Совета Д 004.027.02, д.м.н., профессор, ЗДН РФ, 14.03.09, медицинские науки	очно	
4	Бейкин Яков Борисович	д.м.н., профессор, засл. врач РФ, 14.03.09, медицинские науки	очно	
5	Бершицкий Сергей Юрьевич	д.б.н., 14.03.03, биологические науки	очно	
6	Гусев Евгений Юрьевич	д.м.н., профессор, 14.03.09, медицинские науки	очно	
7	Данилова Ирина Георгиевна	д.б.н., доцент, 14.03.03, биологические науки	очно	
8	Забокрицкий Николай Александрович	д.м.н., доцент, 14.03.03, биологические науки	очно	
9	Зурочка Александр Владимирович	д.м.н., профессор, 14.03.09, медицинские науки	очно	
10	Ковальчук Людмила Ахметовна	д.б.н., доцент, 14.03.03, биологические науки	очно	
11	Котомцев Вячеслав Владимирович	д.б.н., профессор, 14.03.03, биологические науки	очно	
12	Леонтьев Сергей Леопольдович	д.м.н., профессор, 14.03.03, биологические науки		
13	Проценко Юрий Леонидович	д.б.н., 14.03.03, биологические науки	очно	
14	Сарапульцев Петр Алексеевич	д.м.н., профессор, ЗДН РФ, 14.03.03, биологические науки		онлайн
15	Филимонкова Нина Николаевна	д.м.н., профессор, 14.03.09, медицинские науки		онлайн
16	Черешнева Маргарита Владимировна	д.м.н., профессор, ЗДН РФ, 14.03.09, медицинские науки;		онлайн
17	Чистякова Гузель Нуховна	д.м.н., профессор, 14.03.09, медицинские науки	очно	

Отсутствуют по уважительным причинам 4 человека, члены дис. совета: Бельтюков Евгений Кронидович, д.м.н., профессор, 14.03.09,

медицинские науки; Мальчиков Игорь Александрович, д.м.н., доцент, 14.03.09, медицинские науки; Цывьян Павел Борисович, д.м.н., профессор, 14.03.03, биологические науки; Якушева Марина Юрьевна, д.м.н., 14.03.03, биологические науки.

Также на заседании по защите диссертации Соколовой К.В. присутствуют:

- очно – официальные оппоненты: д.м.н., профессор Бутолин Евгений Германович и д.б.н. Заморина Светлана Анатольевна;

- в режиме онлайн – к.м.н. Емельянов Виктор Владимирович, доцент кафедры медицинской биохимии и биофизики Института естественных наук и математики УрФУ, представитель одной из выпускающих организаций (ФГАОУ ВО «Уральский федеральный университет им. первого Президента России Б.Н. Ельцина» Минобрнауки РФ).

Оглашает требования к заполнению явочного листа, озвучивания вопросов во время участия в дискуссии и голосовании.

**Председатель дис. совета, академик, д.м.н., профессор Черешнев В.А.** Уточняет, есть ли вопросы к ученому секретарю. Вопросов нет, таким образом, кворум имеется, можно приступать к защите диссертационной работы.

Оглашает повестку заседания: публичная защита диссертации *Соколовой Ксении Викторовны* «Патофизиологические механизмы макрофагальной регуляции образования внеостровковых инсулин-позитивных клеток поджелудочной железы при экспериментальном сахарном диабете второго типа» на соискание учёной степени кандидата биологических наук по специальности 14.03.03 – патологическая физиология. Работа выполнена на кафедре медицинской биохимии и биофизики Института естественных наук и математики ФГАОУ ВО «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина» Минобрнауки РФ и в лаборатории морфологии и биохимии Федерального

государственного бюджетного учреждения науки Института иммунологии и физиологии УрО РАН.

Научный руководитель: *Данилова Ирина Георгиевна*, доктор биологических наук, доцент, главный научный сотрудник, заведующая лабораторией морфологии и биохимии, заместитель директора по научной работе Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института иммунологии и физиологии УрО РАН (Екатеринбург).

Официальные оппоненты:

- *Бутолин Евгений Германович*, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой клинической биохимии и лабораторной диагностики факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава РФ (г. Ижевск);

- *Заморина Светлана Анатольевна*, доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории экологической иммунологии Института экологии и генетики микроорганизмов Уральского отделения Российской академии наук (филиал ФГБОУ Пермского федерального исследовательского центра УрО РАН) (г. Пермь).

Ведущая организация – *ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского» Минобрнауки России* (г. Симферополь).

Сообщает о том, что заседание будет проведено в очном и удаленном интерактивном режимах, предоставляет слово ученому секретарю дис. совета Тузанкиной Ирине Александровне для оглашения требований, предъявляемых к проведению подобных заседаний.

**Ученый секретарь дис. совета, д.м.н., профессор, ЗДН РФ Тузанкина И.А.** Поскольку мы сегодня должны проводить заседание в очном и удаленном интерактивном режимах, то мы будем проводить его в соответствии с документами Правительства Российской Федерации и Министерства науки и высшего образования Российской Федерации,

регламентирующими особенности проведения подобных заседаний, а также приказа директора Института иммунологии и физиологии УрО РАН, д.ф.м.н., профессора Соловьевой Ольги Эдуардовны. Уважаемые члены дис. совета, вы с указанными документами ознакомлены, кроме того, они размещены на сайте Института иммунологии и физиологии УрО РАН.

**Председатель дис. совета, академик, д.м.н., профессор Черешнев В.А.** Уточняет, есть ли вопросы к ученому секретарю. Предлагает перейти непосредственно к защите диссертации, предоставляет слово Ирине Александровне для освещения имеющихся в аттестационном деле документов соискателя.

**Ученый секретарь дис. совета, д.м.н., профессор, ЗДН РФ Тузанкина И.А.** Уважаемые коллеги, в аттестационном деле есть все необходимые документы, оформленные в соответствии с требованиями, а именно:

- заявление Соколовой К.В. от 30 марта 2021 г. в дис. совет о приеме диссертации к публичной защите;
- личный листок по учету кадров, заверенный главным специалистом по кадрам Института иммунологии и физиологии УрО РАН (*прил.*);
- копия диплома бакалавра по направлению «биология», выданного в Уральском государственном университете им. А.М. Горького в 2004 г., с *прил.*;
- копия диплома об окончании Уральского государственного университета им. А.М. Горького в 2006 г. с присуждением степени магистра биологии по направлению «биология», с *прил.*;
- копия диплома о дополнительном (к высшему) образовании по специальности «переводчик английского языка в сфере профессиональной коммуникации», полученном в Уральском государственном университете им. А.М. Горького в 2004 г., с *прил.* (диплом был выдан ФГАОУ ВО «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина» в 2012 г.);

- копия диплома об окончании аспирантуры с присвоением квалификации «Исследователь. Преподаватель-исследователь», выданного 4 июля 2020 г. ФГАОУ ВО «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина», с приложением о сдаче кандидатских экзаменов по специальностям «английский язык» и «история и философия науки (биологические науки) на оценку «отлично»;

- справка о сдаче кандидатского экзамена по специальности «патологическая физиология» на оценку «отлично», выданная отделом аспирантуры Института иммунологии и физиологии в 2021 году;

- информация о размещении кандидатской диссертации на сайте ИИФ УрО РАН – 26 марта 2021 г.;

- информация о размещении автореферата кандидатской диссертации на сайте ИИФ УрО РАН – 08 апреля 2021 г.

- объявление о защите и размещении автореферата кандидатской диссертации на сайте ВАК – 14 апреля 2021 г.;

- информационная справка о Соколовой К.В. (сведения о научном руководителе, выпускающих организациях, членах экспертной комиссии дис. совета, официальных оппонентах, ведущей организации);

- диссертация и автореферат на правах рукописи. Проверка оригинальности/уникальности по системе «Антиплагиат» показала оригинальность автореферата 92,95 %, диссертации – 95,77 %;

- диссертация и 2 экземпляра автореферата были сданы в Центральную научную библиотеку УрО РАН в соответствии с требованиями (за два месяца до защиты) – 13 апреля 2021 года;

- справка и акт о внедрении результатов диссертационного исследования соискателя:

- в учебный процесс кафедры медицинской биохимии и биофизики Института естественных наук и математики ФГАОУ ВО «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина»;

- в научно-исследовательскую работу лаборатории морфологии и биохимии ФГБУН Института иммунологии и физиологии УрО РАН;

- список научных трудов по теме диссертации, включающий 15 наименований, из которых 3 опубликованы в рецензируемых ВАК научных изданиях, 10 – в журналах, индексируемых международными базами данных (WoS, Scopus, PubMed, RSCI), 2 публикации – в других изданиях. По защищаемой специальности 14.03.03 – патологическая физиология, биологические науки – опубликовано 2 статьи (в журналах «Вестник уральской медицинской академической науки» и «Бюллетень сибирский медицины»).

- авторефераты разосланы 13 апреля 2021 года в 35 организаций, из них 6 обязательных адресов и 29 дополнительных.

- приказ директора Института иммунологии и физиологии УрО РАН, д.ф.-м.н., профессора Соловьёвой Ольги Эдуардовны о проведении заседания по защите диссертации в очном и удалённом интерактивном режимах (*приказ № 11 от 24.05.2021 г.*);

- согласие диссертанта – Соколовой К.В. – о проведении заседания дис. совета по защите ее диссертационной работы в удаленном интерактивном режиме.

- заявления членов дис. совета об участии в заседании в режиме онлайн (в удаленном интерактивном режиме).

Документы соответствуют требованиям п.29 «Положения о совете по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук», утв. приказом Минобрнауки России от 10 ноября 2017 г. № 1093.

Зачитывает *характеристику*.

Соколова Ксения Викторовна закончила магистратуру биологического факультета Уральского государственного университета имени А.М. Горького по специальности «Биология» в 2006 году. В 2020 она успешно завершила обучение в очной аспирантуре Института естественных наук и математики Уральского федерального университета имени первого Президента России



Б.Н. Ельцина. В 2018 году Соколова К.В. поступила на работу в Институт иммунологии и физиологии УрО РАН: с января по декабрь 2018 она занимала должность лаборанта-исследователя, с декабря 2018 по декабрь 2020 – младшего научного сотрудника, с декабря 2020 по настоящее время – научного сотрудника.

За время работы в ИИФ УрО РАН Ксения Викторовна зарекомендовала себя как грамотный и ответственный работник. На базе лаборатории морфологии и биохимии ею собран экспериментальный материал по изучению внеостровковых инсулин-позитивных клеток поджелудочной железы. Основные положения работы доложены на семинарах лаборатории морфологии и биохимии ИИФ УрО РАН, российских и международных конференциях.

По материалам диссертации опубликовано 15 работ, в том числе 3 статьи в журналах, рецензируемых ВАК Минобрнауки РФ.

Диссертационная работа Соколовой Ксении Викторовны прошла апробацию на заседании проблемной комиссии по патофизиологии, клинической иммунологии и аллергологии в Институте иммунологии и физиологии УрО РАН (протокол № 2 от 10.03.21) и может быть представлена к защите по специальности 14.03.03 – патологическая физиология, а соискатель достоин присуждения ученой степени кандидата биологических наук.

Характеристика подписана директором ФГБУН Институт иммунологии и физиологии Минобрнауки России, д.ф.-м.н., профессором О.Э. Соловьёвой.

**Председатель дис. совета, академик РАН, д.м.н., профессор Черешнев В.А.** Уточняет, есть ли вопросы к ученому секретарю по представленным документам. Вопросов нет. Предоставляет слово Соколовой Ксении Викторовне для доклада основных положений диссертации. Отведённое время – до 20 минут.

**Соколова К.В.** Докладывает основные положения диссертационной работы (*доклад на DVD-R*).

**Председатель дис. совета, академик РАН, д.м.н., профессор Черешнев В.А.** Спасибо, Ксения Викторовна. Пожалуйста, вопросы. Предоставляет слово Зурочке Александру Владимировичу.

**Зурочка А.В., д.м.н., профессор.** Уважаемая Ксения Викторовна, у Вас написано, что «увеличивается концентрация фактора стволовой клетки». Скажите, пожалуйста, а каков механизм, какие структуры действуют на этот фактор? Каков механизм действия этого фактора?

**Соколова К.В.** Уважаемый Александр Владимирович! Известно, что концентрация фактора стволовой клетки увеличивается при воспалительных процессах как основа для последующего восстановления тканей и органов.

**Зурочка А.В., д.м.н., профессор.** На какие структуры действует фактор стволовой клетки? В любом месте, где будет происходить повреждение, будет повышаться фактор стволовой клетки, или это характерно только для поражения поджелудочной железы?

**Соколова К.В.** Он действует на разные структуры.

**Зурочка А.В., д.м.н., профессор.** То есть – это полипотентный фактор?

**Соколова К.В.** Да, поэтому мы оценивали его содержание отдельно в крови и отдельно в ткани железы.

**Зурочка А.В., д.м.н., профессор.** Как Вы считаете, при Вашем повреждении вот такая высокая активация, концентрация почти в 3 раза (увеличивается), с чем может быть связана? Со степенью повреждения, или же это просто характерно для железистых тканей, такое увеличение концентрации фактора стволовой клетки?

**Соколова К.В.** Мы считаем, что результат, который мы видим в крови, это суммация от разных органов, а то, что мы видим в ткани поджелудочной железы, характеризует ситуацию в самой железе. Действительно, поскольку в нашей модели железа повреждена, то это способствует довольно сильному повышению.

**Зурочка А.В., д.м.н., профессор.** То есть в данной ситуации фактор действует более локально, чем системно, так?

**Соколова К.В.** В ткани железы, да.

**Председатель дис. совета, академик РАН, д.м.н., профессор Черешнев В.А.** Предоставляет слово д.б.н., профессору Котомцеву Вячеславу Владимировичу.

**Котомцев В.В., д.б.н., профессор.** Уважаемая Ксения Викторовна, скажите, пожалуйста, могут ли быть подобные внеостровковые участки, которые продуцируют инсулин, не только в поджелудочной железе, а в жировой ткани или где-либо еще?

**Соколова К.В.** Уважаемый Вячеслав Владимирович, в последнее время известно, что такие клетки присутствуют в очень большом количестве органов, например, печень, селезёнка. В нашей лаборатории ведутся исследования, в частности, работа по печени ведётся. По клеткам печени, которые позитивно окрашиваются на инсулин.

**Котомцев В.В., д.б.н., профессор.** Почему они не могут компенсировать дефицит инсулина?

**Соколова К.В.** Во-первых, еще надо учитывать состояние бета-клеток. Относительно всего количества инсулин-продуцирующих клеток количество внеостровковых клеток составляет в норме не более полутора – двух процентов. Во-вторых, мы не можем однозначно сказать, каков механизм секреции и выделения гормона. Возможно, они оказывают местное, пара- и аутокринное действие. Мы лишь видим, что их количество повышается и что, возможно, они выделяют инсулин, который выделяется в кровь, но мы не можем этого утверждать.

**Котомцев В.В., д.б.н., профессор.** Это задел на следующую работу, на докторскую?

**Соколова К.В.** Это очень широкая и сложная тема.

**Котомцев В.В., д.б.н., профессор.** Спасибо.

**Председатель дис. совета, академик РАН, д.м.н., профессор Черешнев В.А.** Пожалуйста, Евгений Юрьевич Гусев.

**Гусев Евгений Юрьевич, д.м.н., профессор.** Уважаемая Ксения Викторовна, у меня такой вопрос. Внеостровковый инсулин по биологической роли совпадает с островковым или у него есть свои особенности?

**Соколова К.В.** Уважаемый Евгений Юрьевич, в рамках нашей работы мы такие исследования не проводили. Для выявления инсулин-позитивных клеток мы использовали антитела и к проинсулину, и к инсулину, потому мы не можем сказать даже, происходит ли полное созревание инсулина в данных клетках.

**Председатель дис. совета, академик РАН, д.м.н., профессор Черешнев В.А.** Пожалуйста, Борис Германович Юшков.

**Юшков Б.Г., чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, ЗДН РФ.** Уважаемая Ксения Викторовна, у меня будет серия вопросов, которые будут связаны с целью, поставленной в работе: «выявить отдельные патофизиологические механизмы макрофагальной регуляции образования и функционирования внеостровковых инсулин-позитивных клеток поджелудочной железы при экспериментальном сахарном диабете второго типа и при коррекции аминофталгидразидом натрия». На основании своих исследований Вы построили целую схему, как Вам эти изменения видятся. У меня сразу возникает несколько вопросов. *Первый вопрос:* какова роль резидентных стволовых клеток или резидентных клеток-предшественниц бета-клеток, потому что Вы как-то «лихо» этот вопрос обошли.

**Соколова К.В.** Уважаемый Борис Германович, мы не исследовали их в нашей работе, поэтому данный вопрос в ней совсем не освещён. Мы лишь смотрели возможное влияние гемопоэтических стволовых клеток.

**Юшков Б.Г., чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, ЗДН РФ.** *Второй вопрос.* Вы определили целый спектр цитокинов, факторов, которые изучали, причём, сосредоточили своё внимание в своей схеме на мигрирующих костно-мозговых гемопоэтических (к этому ещё будет отдельный вопрос). Почему нет среди этих факторов таких, которые относятся к маячкам миграции для этих стволовых клеток? Потому что они же должны

привлекать стволовые клетки в повреждённые органы. Если клетка выходит из костного мозга, почему она должна попасть в поджелудочную железу? К таким факторам относятся стромальный фактор роста и, что особенно близко к Вашему исследованию, инсулиноподобный фактор роста. Почему эти маячки миграции Вы не исследовали?

**Соколова К.В.** Мы исследовали состояние оси SCF/c-kit потому, что ранее в работах на печени и почках была показана активация данной оси под действием аминофталгидразида натрия. И мы хотели проверить, будет ли это работать в поджелудочной железе. Прочие факторы мы не исследовали по той причине, что у нас не было такой технической возможности.

**Юшков Б.Г., чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, ЗДН РФ.** Ни в схеме, ни где-то еще эти факторы у Вас почему-то не фигурируют. Как Вам представляется, что заставляет стволовую гемопоэтическую клетку дифференцироваться в направлении инсулин-продуцирующих?

**Соколова К.В.** Возможно, микросреда, факторы микроокружения. Если орган повреждён, то восстановление ткани органа может происходить за счёт гемопоэтических стволовых клеток.

**Юшков Б.Г., чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, ЗДН РФ.** К Вашему ответу: данная схема будет работать только при одном условии, если не нарушено микроокружение. Если нарушено, вся схема уже летит «в тартарары». Скажите, пожалуйста, где у Вас показатели морфологии поджелудочной железы?

**Соколова К.В.** На схеме мы их не отражали.

**Юшков Б.Г., чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, ЗДН РФ.** Как изменится микроокружение, или чем Вы докажете, что оно не изменилось при Вашем воздействии?

**Соколова К.В.** Наверно, исходя из данной схемы, мы не можем сказать что-то конкретное о состоянии микроокружения. В данной работе мы давали морфологическую характеристику лишь внеостровковых инсулин-положительных клеток, а, в целом, состояние железы мы не оценивали.

Возможно, оно могло бы расширить представление, но мы исходили из того представления, что в модели диабета она нарушается стандартным образом.

**Юшков Б.Г., чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, ЗДН РФ.** Хорошо, что у Вас слайд со схемой виден на экране. Что заставляет макрофаг изменить свою активность: сахарный диабет этого сделать не может, какой-то фактор?

**Соколова К.В.** Это лишь схема. Я хотела показать, что и при СД2 макрофаг меняет свою продукцию под действием ряда факторов, и при нашем действии препарата также происходит влияние на макрофаги и продукция макрофагов также меняется.

**Юшков Б.Г., чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, ЗДН РФ.** Как Вам представляется сам феномен, что же всё-таки делает макрофаг: либо он выделяет уже упомянутые или оставленные за кадром факторы миграции и начинает привлекать стволовые клетки в место повреждения, или он вырабатывает факторы, которые влияют на дифференцировку? Стволовая клетка, о которой Вы говорите, она полипотентная, а инсулин-продуцирующие – это специфичные клетки. Значит, надо «отрубить» все потенции и заставить клетку превращаться в инсулин-продуцирующую, и, следовательно, должны быть какие-то факторы, механизмы.

**Соколова К.В.** Чтобы оценить это, мы и смотрели содержание Pdx1, количество клеток, которые экспрессируют Pdx1. Мы увидели, что при развитии СД2 количество таких клеток снижается, а при воздействии на макрофаги, при изменении их функциональной активности, наоборот, повышается. Мы предполагаем, что это, действительно, приводит к тому, что формируются инсулин-положительные клетки.

**Юшков Б.Г., чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, ЗДН РФ.** Хорошо, тогда ещё один вопрос. Все исследованные факторы, которые Вы здесь показали, они вообще-то относятся к факторам роста, а не к факторам, определяющим дифференцировку. Тогда, опять же, к эффектам макрофагов. То есть макрофаг просто уже активизирует процесс, запущенный независимо?

В данном случае сам процесс запущен, а макрофаг ускоряет или замедляет его?

**Соколова К.В.** Мы считаем, что макрофаг является ключевым координатором данного процесса, выделяя определённые и ростовые факторы, и цитокины, и, главное, каким-то образом влияя на экспрессию Pdx1.

**Юшков Б.Г., чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, ЗДН РФ.** Хорошо, тогда транскрипционный фактор, который Вы изучали. В каких клетках Вы его определяли?

**Соколова К.В.** Мы его определяли в клетках, расположенных в ацинусах и в протоках.

**Юшков Б.Г., чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, ЗДН РФ.** В бета-клетках или не-бета-клетках?

**Соколова К.В.** Нет, вообще в неэндокринных клетках. В клетках ацинусов и в клетках протоков. В бета-клетках мы его не определяли.

**Юшков Б.Г., чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, ЗДН РФ.** Ну и опять же взаимоотношения фактор стволовой клетки и c-kit. C-kit – это рецептор?

**Соколова К.В.** Рецептор.

**Юшков Б.Г., чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, ЗДН РФ.** Долгое время считалось, что этот рецептор свойственен стволовым клеткам, но в последнее время всё больше и больше речь идёт о том, что этот рецептор может быть и не только на стволовых клетках.

**Соколова К.В.** Да, безусловно. Его рассматривают и как рецептор стволовой клетки, и рецептор тучных клеток, но в работах, тем не менее, часто исследуют количество клеток, экспрессирующих c-kit, для оценки количества инсулин-продуцирующих клеток поджелудочной железы. В частности, бета-клеток островков, но и расположенных вне островков инсулин-продуцирующих клеток.

**Юшков Б.Г., чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, ЗДН РФ.** Ну ладно, спасибо.

**Председатель дис. совета, академик РАН, д.м.н., профессор Черешнев В.А.** Наверно, больше нет вопросов, или ещё есть, коллеги? Я желающих не вижу. Достаточно, да. Хорошо. В соответствии с регламентом, объявляю небольшой технический перерыв.

*Технический перерыв. После перерыва.*

**Председатель дис. совета, академик РАН, д.м.н., профессор Черешнев В.А.** Предлагает продолжить заседание диссертационного совета. Предоставляет слово научному руководителю диссертанта, д.б.н., доценту Даниловой Ирине Георгиевне. Пожалуйста, Ирина Георгиевна, Вам слово.

**Научный руководитель, д.б.н., доцент Данилова И.Г.** Уважаемые коллеги, я очень долго думала, что же я скажу про Ксению Викторовну. Скажу вот что: Ксения Викторовна – очень открытый, добрый и очень квалифицированный человек. Ксения Викторовна является тем человеком, который объединяет многие лаборатории нашего института и задействована во многих совместных научных исследованиях института. Когда Ксения Викторовна ко мне пришла поступать в аспирантуру, она была уже зрелым человеком, прошедшим различные места работы, имеющей двоих детей. И я очень сомневалась, когда её брала. Она мне говорила: «Не сомневайтесь во мне, Ирина Георгиевна, не жалеите, я всё сделаю». И я ни одной минуты не пожалела, когда взяла Ксению Викторовну к себе в лабораторию. Она удивительный человек, очень трудоспособный, трудоголик, делает всё очень пунктуально и очень грамотно. И, что мне нравится, Ксения Викторовна сказала, что она будет продолжать работу и это есть задел для будущей докторской диссертации и, так сказать, смена кадрового резерва. Спасибо большое (*отзыв прил.*).

**Председатель дис. совета, академик РАН, д.м.н., профессор Черешнев В.А.** Благодарит Данилову И.Г. Предоставляет слово ученому секретарю Тузанкиной И.А. для оглашения отзывов, поступивших на диссертацию и автореферат Соколовой К.В.



**Ученый секретарь дис. совета, д.м.н., профессор, ЗДН РФ Тузанкина И.А.** Информировывает о том, что диссертация Соколовой К.В. «Патофизиологические механизмы макрофагальной регуляции образования внеостровковых инсулин-позитивных клеток поджелудочной железы при экспериментальном сахарном диабете второго типа» выполнена в Институте естественных наук и математики Уральского федерального университета имени первого Президента России Б.Н. Ельцина и в лаборатории морфологии и биохимии Института иммунологии и физиологии УрО РАН, т.е. у Соколовой К.В. две выпускающих организации, два заключения. Основным местом работы диссертанта на сегодня является Институт иммунологии и физиологии УрО РАН.

Первое заключение представлено Уральским федеральным университетом имени первого Президента России Б.Н. Ельцина, принято на заседании кафедры медицинской биохимии и биофизики Института естественных наук и математики Уральского федерального университета имени первого Президента России Б.Н. Ельцина. Документ подписан доцентом кафедры медицинской биохимии и биофизики, к.м.н. Емельяновым В.В. (*прот. заседания № 1 от 14.01.2021г.*);

Второе заключение выпускающей организации дано Институтом иммунологии и физиологии УрО РАН, принято на заседании проблемной комиссии Института, подписано академиком Черешневым В.А. (*прот. заседания № 2 от 10.03.2021г.*).

В заключениях указано, что Соколова Ксения Викторовна – сформировавшийся научный работник. Диссертационная работа Соколовой К.В. является самостоятельно выполненным научно-квалификационным исследованием, которое вносит существенный вклад в специальность 14.03.03 – патологическая физиология, т.к. в исследовании выявлены отдельные механизмы макрофагальной регуляции образования внеостровковых инсулин-позитивных клеток поджелудочной железы и описаны их морфо-функциональные характеристики в условиях экспериментального сахарного диабета второго типа. Диссертационная

работа Соколовой К.В. 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), а ее автор по своим профессиональным качествам достойна присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 14.03.03 – патологическая физиология.

Диссертация «Патофизиологические механизмы макрофагальной регуляции образования внеостровковых инсулин-позитивных клеток поджелудочной железы при экспериментальном сахарном диабете второго типа» Соколовой Ксении Викторовны рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 14.03.03 – патологическая физиология.

Отзыв ведущей организации о научно-практической ценности диссертации поступил из ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского» Минобрнауки России (г. Симферополь). Зачитывает положительный отзыв (*отзыв прил.*).

В отзыве есть замечания и вопросы.

В качестве основного замечания по диссертационной работе указано: «излишне подробное обоснование выбранной модели в «Материалах и методах», хотя более логично это обоснование было бы представить в обзоре литературы. Кроме того, в «Материалах и методах» нет указания на срок исследования 60 суток, хотя в тексте и в описании результатов он присутствует. Все вышеперечисленные замечания не носят принципиального характера».

Кроме того, в отзыве ведущей организации заданы вопросы, возникшие в ходе ознакомления с работой. Перечисляет вопросы по одному:

*Вопрос 1.* Сахарный диабет 2 типа без ожирения – не совсем классический вариант диабета 2 типа, ведь основной процент (до 95 %) СД 2 типа – это именно на фоне ожирения и инсулинорезистентности, и лишь

небольшой процент (3-5 %) – это СД у пожилых пациентов без ожирения. Почему выбрана именно эта модель, воспроизводящая редкий вариант СД 2 типа?

**Соколова К.В.** Если можно, я отвечу сначала на замечания. Описание модели приводится не в обзоре литературы, а в главе, посвященной методическим вопросам исследования, потому что мы проводили верификацию модели и проверяли 2 разных дозы никотинамида. Модель описана так подробно, потому что мы посчитали важным смоделировать состояние, адекватное диабету второго типа.

Что касается второго замечания: если быть точным, то на с. 66 диссертации, в подразделе 2.4. главы 2, который называется «Описание экспериментальных групп», упомянуто про группу с экспериментальным диабетом продолжительностью 60 суток. Возможно, замечание касается того факта, что верификация модели проводилась только на животных с продолжительностью диабета в 30 суток. Это вызвано достаточностью данных, полученных в указанной группе, и желанием минимизировать количество животных в эксперименте.

Что касается вопроса о модели, я отвечу так. В большинстве работ моделирование СД2 на крысах производят с использованием 2 наиболее распространённых диabetогенов, к которым относятся аллоксан и стрептозотоцин. Стрептозотоцин менее токсичен и более тканеспецифичен. Чтобы снизить повреждающее действие стрептозотоцина на бета-клетки, предварительно вводят никотинамид. Стрептозотоцин-никотинамидная модель СД2 является общепринятой моделью СД2 без развития ожирения. Чтобы моделировать ожирение, можно использовать дополнительно высокожировую диету или фруктозу. Основной недостаток данной модели – это продолжительное время, необходимое для развития диабета.

**Ученый секретарь дис. совета, д.м.н., профессор, ЗДН РФ Тузанкина И.А.** *Вопрос 2.* Насколько корректно судить о наличии инсулинорезистентности при данной модели СД, основываясь только на

расчете НОМА по уровню глюкозы и инсулина, секреция которого преднамеренно снижается со временем вследствие гибели бета-клеток из-за токсического действия стрептозотоцина? Если нет ожирения как основного механизма развития инсулинорезистентности, то и повышение индекса НОМА в данном случае не совсем отражает реальное состояние углеводного обмена.

**Соколова К.В.** Индекс НОМА-IR является общепринятой математической моделью оценки инсулинорезистентности, она широко применяется в исследованиях, в частности, на моделях СД2. Кроме того, есть данные, что при введении стрептозотоцина тканевая чувствительность к инсулину прогрессивно снижается с увеличением длительности течения экспериментального диабета (до 60 суток).

**Ученый секретарь дис. совета, д.м.н., профессор, ЗДН РФ Тузанкина И.А.** *Вопрос 3.* В работе все выводы делаются на основании уровня инсулина в крови. Однако более точно судить о состоянии секреции инсулина можно по С-пептиду, который наиболее реально отражает ситуацию, так как молекула инсулина очень неустойчива и может разрушаться. Почему не определялся С-пептид?

**Соколова К.В.** Используемая нами модель СД2 не предполагает нарушение отделения С-пептида, поэтому для оценки секреции инсулина нам достаточно оценить содержание в крови только одного показателя – или С-пептида, или инсулина. Мы выбрали инсулин, исходя из возможностей лаборатории.

**Ученый секретарь дис. совета, д.м.н., профессор, ЗДН РФ Тузанкина И.А.** *Вопрос 4.* Чем обусловлено повышение более чем в 10 раз TNF $\alpha$  в крови при СД+АФГ в срок 60 суток по сравнению с контролем, при том, что в поджелудочной содержание TNF $\alpha$  снизилось?

**Соколова К.В.** Если быть точным, то содержание TNF $\alpha$  в крови увеличилось не при введении АФГ, а при развитии СД2 и оставалось высоким в обеих группах с разной продолжительностью СД2 и при введении

АФГ. В ткани поджелудочной железы введение АФГ привело к снижению содержания TNF $\alpha$  по сравнению с аналогичным сроком диабета. Возможно, разное содержание TNF $\alpha$  в крови и поджелудочной железе связано с тем, что значения в крови – это сумма содержания цитокина в разных органах, поэтому изменения в содержании отдельных цитокинов выражены сильнее в крови.

**Ученый секретарь дис. совета, д.м.н., профессор, ЗДН РФ Тузанкина И.А.** В заключении отзыва указано, что диссертация Ксении Викторовны Соколовой «Патофизиологические механизмы макрофагальной регуляции образования внеостровковых инсулин-позитивных клеток поджелудочной железы при экспериментальном сахарном диабете второго типа», представленная на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 14.03.03 – патологическая физиология, является самостоятельно выполненной научно-квалификационной работой, в которой, на основании выполненных автором исследований, решена важная для патологической физиологии задача, направленная на выявление механизмов макрофагальной регуляции внеостровковых инсулин-позитивных клеток поджелудочной железы при сахарном диабете второго типа. Новые научные результаты, полученные диссертантом, имеют существенное значение для биологической и медицинской науки и открывают дальнейшие перспективы изучения регуляции функциональной пластичности клеток поджелудочной железы. Таким образом, работа отвечает критериям раздела II «Положения о присуждении ученых степеней», предъявляемым к кандидатским диссертациям, а соискатель Соколова К.В. заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 14.03.03 – патологическая физиология.

Отзыв заслушан и утвержден на заседании кафедры общей и клинической патофизиологии Медицинской академии им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского» Минобрнауки России. Подписан заведующим кафедрой

общей и патологической физиологии, д.м.н., профессором *Кубышкиным Анатолием Владимировичем* и утверждён ректором университета, профессором *Фалалеевым Андреем Павловичем* (прот. заседания № 6 от 20.05.2021).

**Ученый секретарь дис. совета, д.м.н., профессор, ЗДН РФ Тузанкина И.А.** Получено 5 отзывов на автореферат, в трёх из которых не содержится вопросов и замечаний. Отзывы поступили от д.м.н., профессора *Каюмовой Алии Фаритовны*, заведующей кафедрой нормальной физиологии ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава РФ (г. Уфа). По ее мнению, диссертационная работа является научно-квалификационным исследованием, представляющим фундаментальную и прикладную значимость. Описанные в ней отдельные механизмы, посредством которых макрофаги могут регулировать образование и активность внеостровковых инсулин-позитивных клеток поджелудочной железы, могут быть положены в основу дальнейших исследований в области регуляции активности инсулин-продуцирующей системы организма. Во втором отзыве д.м.н. *Мейрамова Габита Габдулловича*, профессора кафедры зоологии Биолого-географического факультета НАО «Карагандинский Университет имени академика Е.А. Букетова» (г. Караганда, Казахстан), дана высокая оценка актуальности и научной новизны исследования, обоснованности положений, выносимых на защиту. Третий отзыв был представлен д.м.н., доцентом *Рудаковой Ириной Павловной*, заведующей кафедрой физиологии ФГБОУ ВО «Пермская государственная фармацевтическая академия» Минздрава РФ (г. Пермь). По ее мнению, работа посвящена актуальной теме, научная новизна не вызывает сомнений, т.к. диссертантом впервые получены данные о локализации внеостровковых инсулин-позитивных клеток поджелудочной железы и впервые дана подробная характеристика их активности в условиях экспериментального сахарного диабета.

В положительном отзыве д.м.н., профессора *Корчина Владимира Ивановича*, заведующего кафедрой нормальной и патологической физиологии БУ ВО ХМАО-Югры «Ханты-Мансийская государственная медицинская академия» (г. Ханты-Мансийск) подчеркнута новизна исследования, указано, что соискателем убедительно продемонстрировано, что снижение макрофагальной инфильтрации ацинарной части поджелудочной железы обеспечивает не только увеличение количества Pdx-позитивных клеток в паренхиме неэндокринной части железы, но и количество содержания TGF- $\beta$ 1 в ткани железы.

В отзыве профессора *Корчина* замечаний нет. Заданы вопросы:

*Вопрос 1.* С какой целью в эксперименте на крысах вводили никотинамид за 15 минут до инъекции стрептозотоцина?

**Соколова К.В.** С целью предотвращения развития абсолютной инсулиновой недостаточности. Индуцированное стрептозотоцином повреждение ДНК стимулирует репаративные процессы, для осуществления которых необходимо большое количество никотинамид-аденин-динуклеотида. Таким образом, введение никотинамида частично гасит избыточное повреждение  $\beta$ -клеток, вызванное стрептозотоцином.

*Ученый секретарь дис. совета, д.м.н., профессор, ЗДН РФ Тузанкина И.А.* *Вопрос 2.* Почему не использовали животных, не достигших физиологической зрелости, которые обладают более выраженной пролиферативной активностью клеточной популяции?

**Соколова К.В.** Крысы достигают физиологически зрелого возраста уже к 3 месяцам. Чтобы посмотреть процесс в динамике, нами были выбраны сроки развития СД2 в 30 и 60 суток. Чтобы смоделировать диабет такой продолжительности к трём месяцам, надо вводить диабетоген молодым животным, что может привести к повышенной смертности экспериментальных животных.

*Ученый секретарь дис. совета, д.м.н., профессор, ЗДН РФ Тузанкина И.А.* Оглашает пятый отзыв, представленный кандидатом

медицинских наук, доцентом *Якимовым Андреем Аркадьевичем*, доцентом кафедры анатомии человека ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России. (Екатеринбург).

В отзыве сделано замечание: по мнению рецензента, название подраздела «Методические вопросы исследования» нужно было дополнить подзаголовком «Характеристика лабораторных животных».

Кроме замечания, был задан вопрос:

Как следует из таблицы 1, Вами установлено, что у лабораторных животных с экспериментальным сахарным диабетом второго типа на 60 сутки эксперимента с коррекцией аминоталгидразидом количество внеостровковых инсулин-позитивных клеток в составе ацинусов в группах составило  $6,29 \pm 2,05$  на  $\text{мм}^2$ . Судя по величине стандартной ошибки среднего, значение этого параметра отличается от других, представленных в этой таблице, существенной вариацией. Чем Вы можете объяснить столь существенную вариацию значений именно этого параметра?

**Соколова К.В.** В первом выводе, сделанном по результатам работы, говорится о неоднородности реагирования внеостровковых инсулин-позитивных клеток на развитие СД2. Но клетки ацинарной и протоковой субпопуляций, видимо, реагируют по-разному не только на развитие СД2, но и на введение АФГ, хотя в данном случае эта неоднородность реагирования не столь однозначна и требует детального анализа, который в рамках данной работы не проводился. Если посмотреть на изменение показателей ацинарных и протоковых клеток, то бросается в глаза большая вариабельность показателей именно ацинарных клеток. Возможно, это связано с тем, что их просто больше, чем протоковых, поэтому и стандартная ошибка среднего в случае с ацинарными клетками получается выше.

**Ученый секретарь дис.совета, д.м.н., профессор, ЗДН РФ Тузанкина И.А.** Все рецензенты считают, что, судя по автореферату, в исследовании содержится решение задачи, имеющей существенное значение для специальности 14.03.03 - патологическая физиология, биологические науки, а именно, расширены современные представления о патогенезе



сахарного диабета второго типа и возможных путях его коррекции. Работа соответствует требованиям ВАК, автор достоин присуждения ученой степени кандидата биологических наук.

**Председатель дис. совета, академик РАН, д.м.н., профессор Черешнев В.А.** Благодарит Тузанкину И.А. Если вопросов не возникло, предлагает перейти к следующему этапу – заслушиванию отзывов официальных оппонентов. Предоставляет слово первому официальному оппоненту – Бутолину Евгению Германовичу, доктору медицинских наук, профессору.

**1-й официальный оппонент, д.м.н., профессор Бутолин Е.Г.** Уважаемый председатель, уважаемые члены дис. совета, благодарю за предоставленную возможность участвовать в работе вашего дис. совета в качестве официального оппонента. Оглашает положительный отзыв (*прил.*).

*Делает замечание:*

Использование бытового глюкометра Contour TS для определения глюкозы при проведении перорального теста к толерантности к глюкозе не оправдано, поскольку имеются публикации о значительной ошибке данного глюкометра при высоких значениях глюкозы в крови (журнал «Клиническая лабораторная диагностика», 2015, №1).

**Соколова К.В.** Основная задача, которая стоит перед бытовыми глюкометрами – это оперативное измерение концентрации глюкозы в малом объёме анализа, и, безусловно, использование в эксперименте не является наилучшим выбором. Я использовала его только для определения уровня глюкозы при проведении глюкозотолерантного теста, так как при его проведении необходимо проводить измерения несколько раз через непродолжительное время, что затрудняет использование лабораторных методов, проведение которых требует больше времени. Перед проведением глюкозотолерантного теста была проведена проверка точности измерения глюкометра по стандарту глюкозы, который был взят из набора для биохимического определения глюкозы глюкозооксидазным методом

«ГлюкозаНОВО», и разница между измерениями не была статистически значимой. Что касается марки используемого глюкометра – приведённая статья, сравнивающая разные модели, очень интересна и может быть нам полезна в будущем.

**1-й официальный оппонент, д.м.н., профессор Бутолин Е.Г.** В рамках научной дискуссии хотелось бы задать диссертанту несколько вопросов.

*Вопрос 1.* Вы определяли уровень кортикостерона в крови, однако, в работе этот показатель никак не обсуждается. С какой целью определяли концентрацию кортикостерона в крови?

**Соколова К.В.** Уважаемый Евгений Германович! Контринсулярный гормон кортикостерон играет важную роль в патогенезе диабета, его содержание повышается при нехватке инсулина и, во-вторых, он обязательный участник всех воспалительных процессов. Поэтому, говоря о модели диабета, мы не могли не посмотреть данный показатель. Но в нашей модели диабета и на исследуемых сроках развития уменьшение содержания инсулина носит умеренный характер, а изменения в концентрации кортикостерона не носят статистически значимый характер, поэтому подробное обсуждение данного показателя в работе не проводилось.

**1-й официальный оппонент, д.м.н., профессор Бутолин Е.Г.**

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

**Соколова К.В.** Уважаемый Евгений Германович! Специфические для крыс: Rat Insulin ELISA Kit, Invitrogen-Thermo Fisher Scientific, США и Corticosterone ELISA Kit, Abcam, Great Britain.

**1-й официальный оппонент, д.м.н., профессор Бутолин Е.Г.**

*Вопрос 3.* Известно, что в  $\beta$ -клетках поджелудочной железы инсулин вырабатывается по схеме: препроинсулин-проинсулин-инсулин. Как Вы

считаете, в инсулин-позитивных клетках вне островков Лангерганса вырабатывается инсулин, идентичный инсулину  $\beta$ -клеток?

**Соколова К.В.** Уважаемый Евгений Германович! Для выявления инсулин-позитивных клеток вне островков мы использовали антитела к проинсулину и инсулину, так что однозначно сказать, что созревание инсулина происходит в них до конца, мы не можем.

**1-й официальный оппонент, д.м.н., профессор Бутолин Е.Г.**

*Вопрос 4.* Могут ли изменения размеров инсулин-позитивных клеток при экспериментальном сахарном диабете 2 типа привести к усилению, или, наоборот, к снижению количества вырабатываемого ими инсулина или этот показатель не зависит от их размеров?

**Соколова К.В.** Уважаемый Евгений Германович! Известно, что регенерация и восстановление функции ткани может идти как по пути гипертрофии, так и гиперплазии. Увеличение размеров клеток – это вариант гиперплазии, следовательно, можно предположить, что увеличение размеров клеток может способствовать усилению их функциональной активности.

**1-й официальный оппонент, д.м.н., профессор Бутолин Е.Г.**

*Вопрос 5.* Каков, по Вашему мнению, механизм влияния аминофталгидразида натрия на снижение или даже нормализацию уровня гликемии и количество гликированного гемоглобина в крови?

**Соколова К.В.** Уважаемый Евгений Германович! Мы предполагаем, что нормализация гликемии происходит за счёт увеличения количества инсулин-продуцирующих клеток, но это не обязательно клетки, расположенные вне островков. В исследованиях, проводимых в нашей лаборатории, ранее было показано, что введение АФГ диабетным крысам приводит к достоверному увеличению количества бета-клеток островков. Как следствие нормализации гликемии – снижение относительного содержания гликированного гемоглобина в крови.

**1-й официальный оппонент, д.м.н., профессор Бутолин Е.Г.**

Благодарит за ответы. Оглашает заключение: диссертационная работа

Соколовой Ксении Викторовны на тему «Патофизиологические механизмы макрофагальной регуляции образования внеостровковых инсулин-позитивных клеток поджелудочной железы при экспериментальном сахарном диабете второго типа», представленная на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 14.03.03 – патологическая физиология, является самостоятельно выполненной научно-квалификационной работой, в которой на основании проведенных автором экспериментальных исследований выявлено участие макрофагов в регуляции образования и функционирования внеостровковых инсулин-продуцирующих клеток поджелудочной железы при экспериментальном сахарном диабете 2 типа, изучены и проанализированы молекулярные механизмы корректирующего действия аминоталгидразида натрия на морфо-функциональную активность макрофагов в условиях экспериментального диабета. Разработаны теоретические и практические рекомендации, совокупность которых можно квалифицировать как научные достижения, имеющие важное значение для медицины и биологии, а именно патофизиологии, изучающей механизмы нарушений метаболических процессов при сахарном диабете.

По актуальности, новизне и практической значимости диссертация полностью соответствует критериям, установленным пунктом 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней» (утв. Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842, с изм., утв. 21.04.2016 № 335), а ее автор Соколова Ксения Викторовна заслуживает присуждение ученой степени кандидата биологических наук по специальности 14.03.03 – патологическая физиология.

**Соколова К.В.** Благодарит Бутолина Е.Г. за подробный отзыв.

**Председатель дис. совета, академик РАН, д.м.н., профессор Черешнев В.А.** Предоставляет слово второму официальному оппоненту – Замориной Светлане Анатольевне.

**2-й официальный оппонент, д.б.н. Заморина С.А.** Спасибо. Глубокоуважаемый Валерий Александрович, глубокоуважаемые члены дис. совета, прежде всего, благодарю за предоставленную возможность принять участие в работе вашего совета. Оглашает положительный отзыв (*прил.*).

Принципиальных замечаний нет, но возникло несколько вопросов:

*Вопрос 1.* Могли бы Вы пояснить выбор аминофталгидразида натрия с точки зрения того, каким именно образом он регулирует функциональную активность макрофагов, каков молекулярный механизм его действия?

**Соколова К.В.** Уважаемая Светлана Анатольевна! Данный препарат был внесён в государственный реестр лекарственных средств России в июне 2020 под торговым названием Тамерит. Производитель заявляет, что механизм действия препарата связан с его способностью регулировать функционально-метаболическую активность моноцитов, макрофагов, нейтрофилов и натуральных киллеров. Он нормализует фагоцитарную активность макрофагов, бактерицидную активность нейтрофилов и цитотоксическую активность натуральных киллеров. Вероятно, механизм действия АФГ реализуется через изменение экспрессии генов и снижение выработки провоспалительных цитокинов.

**2-й официальный оппонент, д.б.н. Заморина С.А.** Может ли он регулировать другие процессы в организме, воздействовать на другие клетки? Есть ли в мире аналоги подобного препарата?

**Соколова К.В.** Что касается аналогов, они мне не известны, а что касается воздействия на другие клетки, то да. Из аннотации к данному препарату ясно, что он способен влиять также на нейтрофилы и натуральные киллеры. Он нормализует бактерицидную активность нейтрофилов и цитотоксическую активность натуральных киллеров.

**2-й официальный оппонент, д.б.н. Заморина С.А.** Видите ли Вы в нем фармакологические перспективы?

**Соколова К.В.** Да, к тому же, он уже внесен в реестр лекарственных препаратов в прошлом году.

**2-й официальный оппонент, д.б.н. Заморина С.А.** Спасибо огромное, следующий вопрос. В силу каких причин Вы не воспользовались мультиплексным анализом для оценки цитокинового профиля, а предпочли отдельные наборы для иммуноферментного определения отдельных цитокинов?

**Соколова К.В.** Использование мультиплексных методов анализа было бы совершенно уместно в рамках решения поставленных нами задач, но при выборе методов исследования мы исходили также из материальных и технических возможностей нашей лаборатории на тот момент, которые не позволили сделать подобный выбор.

**2-й официальный оппонент, д.б.н., Заморина С.А.** Спасибо огромное, и последний вопрос. Как Вы считаете, подтверждают ли Ваши данные гипотезу о том, что внеостровковые инсулин-позитивные клетки являются частью диффузной эндокринной системы, значение и функции которой пока не известны?

**Соколова К.В.** Морфо-функциональная сущность концепции диффузной эндокринной системы в том, что в эпителиальных тканях разных органов (желудочно-кишечного тракта, воздухоносных путей и других органов) расположены отдельные эндокринные клетки, гормоны которых оказывают как местные (паракринные), так и дистантные (эндокринные) влияния на структуры организма. Если поначалу полагали, что клетки диффузной эндокринной системы представляют собой однородную клеточную группу и развиваются из элементов нейроэктодермы, то в настоящее время исследователи склоняются к тому, что это различные клеточные популяции и развиваются они из разных эмбриональных источников. Если рассматривать внеостровковые инсулин-позитивные клетки поджелудочной железы как результат трансдифференцировки клеток ацинарного или протокового эпителия поджелудочной железы, то они хорошо вписываются в концепцию диффузной эндокринной системы.

Что касается функций диффузной эндокринной системы, то они, действительно, остаются не ясны. С одной стороны, мы говорим о внеостровковых инсулин-позитивных клетках как о возможном источнике инсулина при его нехватке при диабете. С другой стороны, предполагается, что одна из функций клеток диффузной эндокринной системы – это ауто- и паракринная регуляция метаболических повреждений, в частности, при СД2.

**2-й официальный оппонент, д.б.н. Заморина С.А.** Зачитывает заключение: диссертация Соколовой Ксении Викторовны «Патофизиологические механизмы макрофагальной регуляции образования внеостровковых инсулин-позитивных клеток поджелудочной железы при экспериментальном сахарном диабете второго типа» является законченной самостоятельно выполненной научно-квалификационной работой, имеющей существенное значение для специальности 14.03.03 – патологическая физиология, так как в ней проанализированы отдельные механизмы воздействия макрофагов на образование и функциональную активность внеостровковых инсулин-позитивных клеток поджелудочной железы при экспериментальном сахарном диабете второго типа, а также раскрыты особенности реагирования данного типа клеток на развитие экспериментального диабета второго типа.

По актуальности, научной новизне и практической значимости, диссертация полностью соответствует требованиям раздела II «Положения о присуждении ученых степеней» (утв. Постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. № 842, с изм., утв. 21.04.2016 г. № 335, 02.08.2016 г. № 748, и др. ред.), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор – Соколова Ксения Викторовна – достойна присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 14.03.03 – патологическая физиология.

**Соколова К.В.** Благодарит Заморину С.А.

**Председатель дис. совета, академик РАН, д.м.н., профессор Черешнев В.А.** Предлагает перейти к следующему этапу оценки

диссертационной работы – дискуссии. Кто из членов дис. совета хотел бы выступить в обсуждении данной работы? Пожалуйста, Николай Александрович Забокрицкий.

**Забокрицкий Н.А., д.м.н., доцент.** Глубокоуважаемый председатель, члены диссертационного совета, соискатель! Прежде всего, я хотел бы сказать, что получил глубокое удовлетворение, ознакомившись с этой работой. Работа базируется на большом количестве фактического экспериментального материала, легка для восприятия, легко читается. Она, действительно, написана для читателя, что сейчас нечасто встретишь. Актуальность работы чрезвычайно высока. Посмотрите, сахарный диабет 2 типа. Распространённость чрезвычайно высокая, особенно среди молодёжи выходит на первое место. Инсулиновая секреция есть, но инсулинорезистентность тоже присутствует. Что предлагает современная фармакология для лечения сахарного диабета 2 типа? Это, по сути дела, 5 фармакологических групп, 2 из которых – это производные сульфанилмочевины и бигуаниды. Бигуанид был синтезирован аж в 1920 году. Я, как фармаколог, вижу, что изученные патофизиологические механизмы макрофагальной регуляции образования и функционирования внеостровковых инсулин-позитивных клеток могут быть положены в принципы создания будущих лекарственных кандидатов, поэтому считаю, что данное научное направление необходимо продолжить. Считаю, что не просто возможно, но и необходимо поддержать данную работу, я буду голосовать «за».

**Председатель дис. совета, академик РАН, д.м.н., профессор Черешнев В.А.** Спасибо, Николай Александрович. Кто ещё желает? Пожалуйста, Борис Германович.

**Юшков Б.Г., чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, ЗДН РФ.** Поскольку я задавал достаточно много вопросов, то надо и прояснить свою позицию. Сразу скажу, чтобы диссертант и его научный руководитель не волновались, что, конечно, поддержу данную работу, тут вопросов нет. Но я хотел бы



обратить внимание на те моменты, которые меня либо в определённой степени не устроили, либо на них надо просто обратить в дальнейшем внимание. Первое, что меня смущает, это соответствие названия работы её содержанию. Написано «Патофизиологические механизмы макрофагальной регуляции образования внеостровковых инсулин-позитивных клеток поджелудочной железы при экспериментальном сахарном диабете второго типа». Всё хорошо, но образование внеостровковых клеток Вы не изучали, Вы изучали механизмы макрофагального воздействия на состояние внеостровковых клеток. Потому что, говоря об образовании клеток, по моему мнению, надо рассматривать этапы их формирования и так далее. Чего мне ещё не хватило в этой работе. Зачем надо изучать внеостровковые инсулин-позитивные клетки? В актуальности надо было сказать о роли этих клеток в продукции инсулина и прочее. Почему именно при сахарном диабете? Может быть, большого значения эти изменения иметь не могут. Почему в качестве объекта исследования взяты именно внеостровковые инсулин-позитивные клетки? Что касается методических вопросов. Я часто об этом говорю и повторю ещё раз: когда Вы считаете клетки на единицу площади, это всё хорошо. Но всё дело в том, что здесь может быть и отёк. Могла бы помочь простая «вещь» – измерение объёма органа. Те цифры, которые Вы видите, могут быть за счёт отёка. Достаточно просто определить сухой вес органа по навеске, это один вариант. Или можно было бы снять эту проблему, считая на количество клеток, как считаются ретикулоциты, в процентах или промилле. Можно было посчитать в процентах количество отдельно лежащих инсулин-положительных клеток на те клетки, которые на эту единицу площади приходятся. Тогда можно было бы с полной уверенностью говорить, что те количественные изменения, которые Вы обнаруживаете в исследованиях и показываете в таблицах и графиках, будут в порядке. Ещё один вопрос, на который я тоже не могу не обратить внимание. Просто хочу, чтобы в дальнейшем, когда будут проводиться аналогичные исследования, это учитывалось. О каких же всё-таки стволовых клетках идёт речь? Одно

дело, если Вы рассматриваете костный мозг как инкубатор стволовых клеток разных тканей, которые по мере потребности выходят из костного мозга, поступают в циркуляцию и обеспечивают возмещение дефекта, а другое дело, когда Вы говорите о стволовых гемопоэтических клетках, которые, в общем-то, имеют вполне чёткую направленность своей дифференцировки – кроветворные клетки. Это то, о чём всё время говорит В.А. Ткачук, возникает вопрос о передифференцировке с одного направления на другое. В обсуждениях это стоило бы упомянуть. Ну и по поводу стволовых гемопоэтических клеток... Это редко в наших дискуссиях возникает, но вы посмотрите: схема кроветворения, предложенная в 1972 году И.Л. Чертковым и А.И. Воробьёвым. Схема на сегодняшний день принята, правда, там «лихо» появилась ещё одна фамилия – Н.И. Дризе, но это вопрос другой. Чем она заканчивается? Нижняя часть, когда речь пошла о макрофагах, отрубили и всё. В полной схеме дальше идёт система фагоцитирующих мононуклеаров. Огромное количество макрофагов, в том числе – свободный и фиксированный макрофаги селезёнки. У меня сразу возникает вопрос: зачем стволовой гемопоэтической клетке костного мозга «залезать» в селезёнку, чтоб куда-то дифференцироваться, когда есть совершенно обыкновенный нормальный путь активации моноцитопоэза? Поэтому, когда мы начинаем говорить об этих вещах, то вот эти моменты стоило бы, по крайней мере, обсудить или обратить на это дело внимание, потому что тогда привязываться к стволовой гемопоэтической клетке будет как-то очень сложно. И о резидентных клетках. Ну да, есть. Это, правда, на сердечных клетках показано, что приходящие стволовые клетки обладают большей потенцией и большими регуляторными способностями. С другой стороны, понятно, это же менее дифференцированные клетки в иерархии стволовых клеток, они и будут более потенциально регенераторно способными, но надо было хотя бы сказать, что при сахарном диабете резидентные стволовые клетки не способны этот дефект восполнить. Но, ещё раз повторяю, всё то, что я сейчас говорил, больше касается трактовки

полученных результатов, а то, что касается наработок по практической части, у меня сомнений не вызывает и в этой части работу надо поддержать. То, что я наговорил, наверное, следует учесть, если будете дальше работать, и научному руководителю, наверное, стоит об этом задуматься.

**Председатель дис. совета, академик РАН, д.м.н., профессор Черешнев В.А.** Ещё есть желающие выступить? Маргарита Владимировна Черешнева, пожалуйста.

**Черешнева М.В., д.м.н., профессор, ЗДН РФ.** Уважаемые коллеги, я хочу отметить, что на протяжении ряда лет я в курсе и хорошо знаю, какие работы ведутся в лаборатории Ирины Георгиевны, и с полной уверенностью могу сказать, что работа, представленная сегодня Ксенией Викторовной, выполнена самостоятельно полностью и является фундаментальной. По актуальности, новизне, теоретической и практической значимости и другим качествам работа полностью соответствует требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям. Что касается самого соискателя, то замечу, что её отличный доклад, уверенные ответы на вопросы говорят сами за себя. Приятно, что Ксения Викторовна планирует продолжать работу по данной проблеме и ответить на те вопросы, которые сегодня ещё не совсем удовлетворили некоторых коллег и что она это всё учтёт в дальнейшей работе. И ещё: я благодарна судьбе, что знакома с Ксенией Викторовной и могу с ней близко общаться, с интеллигентным, грамотным молодым учёным, полностью соответствующим требованиям к диссертантам. Она заслуживает звания кандидата наук, а её работу я поддерживаю и буду голосовать «за». Благодарю за внимание.

**Председатель дис. совета, академик РАН, д.м.н., профессор Черешнев В.А.** Спасибо большое. Коллеги on-line, кто-то ещё желает выступить? Достаточно, хорошо. Предоставляет заключительное слово диссертанту Соколовой К.В.

**Соколова К.В.** Выражает всем благодарность.

**Председатель дис. совета, академик РАН, д.м.н., профессор Черешнев В.А.** Работа соответствует всем требованиям, диссертант – тоже.

Предлагает приступить к голосованию. Членам дис. совета необходимо дать оценку данной работе. По регламенту проведения данного заседания дис. совета мы счетной комиссии выбирать не будем, будем голосовать открыто в соответствии с требованиями, указанными в федеральных документах: Постановление Правительства Российской Федерации «Об особенностях проведения заседаний советов по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук в период проведения мероприятий, направленных на предотвращение распространения новой коронавирусной инфекции на территории Российской Федерации» № 751 от 26.05.2020 г.; Приказ Минобрнауки РФ «Об особенностях порядка организации работы советов по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук» № 734 от 22.06.2020; информационно-рекомендательное письмо Минобрнауки РФ «О проведении заседаний диссертационных советов в дистанционном режиме», № МН-3/3452 от 17.07.2020.

Во время голосования, попрошу Вас, Ирина Александровна, подсчитать голоса. Итак, переходим к голосованию. Кто за то, чтобы присвоить степень кандидата биологических наук по специальности «патологическая физиология» Ксении Викторовне Соколовой? Кто «за»? Кто - «против»?

**Ученый секретарь дис. совета, д.м.н., профессор, ЗДН РФ Тузанкина И.А.** Предложила всем участникам заседания поднять руку так, чтобы было видно их у всех (*считает голосующих очно и в удаленном интерактивном режиме*).

Перечисляет поименно всех членов дис. совета, присутствующих в голосовании очно и дистанционно:

№	ФИО члена дис. совета	Голосование	
		Очно	Онлайн
1.	Черешнев В.А., академик, д.м.н., профессор	За	
2.	Юшков Б.Г., чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, ЗДН РФ	За	
3.	Тузанкина И.А., д.м.н., профессор, ЗДН РФ	За	
4.	Бейкин Я.Б., д.м.н., профессор, засл. врач РФ	За	
5.	Бершицкий С.Ю., д.б.н.	За	
6.	Гусев Е.Ю., д.м.н., профессор	За	

7.	<i>Данилова И.Г.</i> , д.б.н., доцент	3а	
8.	<i>Забокрицкий Н.А.</i> , д.м.н., доцент	3а	
9.	<i>Зурочка А.В.</i> , д.м.н., профессор	3а	
10.	<i>Ковальчук Л.А.</i> , д.б.н., доцент	3а	
11.	<i>Котомцев В.В.</i> , д.б.н., профессор	3а	
12.	<i>Леонтьев С.Л.</i> , д.м.н., профессор	3а	
13.	<i>Проценко Ю.Л.</i> , д.б.н.	3а	
14.	<i>Сарапульцев П.А.</i> , д.м.н., профессор, ЗДН РФ		3а
15.	<i>Филимонкова Н.Н.</i> , д.м.н., профессор		3а
16.	<i>Черешнева М.В.</i> , д.м.н., профессор, ЗДН РФ		3а
17.	<i>Чистякова Г.Н.</i> , д.м.н., профессор	3а	
	<i>Итого</i>	<b>14</b>	<b>3</b>

**Председатель дис. совета, академик РАН, д.м.н., профессор Черешнев В.А.** Попросил Ирину Александровну озвучить результаты голосования.

**Ученый секретарь Совета Д 004.027.02, д.м.н., профессор, ЗДН РФ, Тузанкина И.А.** Подводит итоги голосования: на заседании по защите диссертационной работы Соколовой К.В. присутствуют 17 членов дис. совета из 21 члена дис. совета. Из них по специальности защищаемой диссертации 14.03.03 – патологическая физиология, биологические науки – 9 докторов наук (4 доктора медицинских наук и 5 докторов биологических наук).

Таким образом, результаты голосования по вопросу о присуждении ученой степени кандидата биологических наук Соколовой Ксении Викторовне по специальности 14.03.03 - патологическая физиология, биологические науки:

**проголосовали «за» – 17 человек, против – нет.**

**Председатель дис. совета, академик РАН, д.м.н., профессор Черешнев В.А.** Единогласно. Таким образом, на заседании 16 июня 2021 года диссертационный совет принял решение присудить Соколовой Ксении Викторовне ученую степень кандидата биологических наук по специальности 14.03.03 – патологическая физиология.

Мы Вас поздравляем, Ксения Викторовна, и Вас, Ирина Георгиевна, с успешной защитой диссертации. Просит членов дис. совета посмотреть проект заключения дис. совета, высказать, есть ли замечания. Замечаний нет. Просит проголосовать за текст проекта заключения.

В соответствии с п.32 «Положения о порядке присуждения ученых степеней» единогласным открытым голосованием принимается следующий **текст заключения:**

**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, позволяющий стимулировать образование инсулин-позитивных клеток в эпителии ацинусов и протоков поджелудочной железы путём изменения функциональной активности макрофагов;

**доказана** зависимость процесса образования и функциональной активности внеостровковых инсулин-позитивных клеток поджелудочной железы от функциональной активности макрофагов;

**введено** новое понятие о неоднородности реагирования субпопуляций внеостровковых инсулин-позитивных клеток поджелудочной железы на развитие экспериментального сахарного диабета второго типа.

**Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:**

**доказано** положение о влиянии функциональной активности макрофагов на образование и активность внеостровковых инсулин-позитивных клеток поджелудочной железы;

**применительно к проблематике диссертации** результативно использованы морфологические и биохимические методы исследования, а также методы иммуногистохимии и иммуноферментного анализа;

**изложены:**

- факты, расширяющие представления об инсулин-продуцирующей системе поджелудочной железы не только как о совокупности бета-клеток в островках Лангерганса, но также имеющей в своём составе инсулин-позитивные клетки в эпителии ацинусов и протоков;

- аргументы в пользу неоднородности реагирования субпопуляций внеостровковых инсулин-позитивных клеток поджелудочной железы на развитие экспериментального сахарного диабета второго типа, а также влияния функциональной активности макрофагов на образование и функционирование внеостровковых инсулин-продуцирующих клеток поджелудочной железы;

- элементы морфо-функциональной характеристики внеостровковых инсулин-позитивных клеток поджелудочной железы;

**раскрыты** новые аспекты проблемы регуляторных механизмов образования инсулиноцитов, опосредуемых макрофагальной продукцией;

**изучены** факторы макрофагальной регуляции образования и активности внеостровковых инсулиноцитов поджелудочной железы;

**проведена модернизация** экспериментальной модели сахарного диабета второго типа, приводящая к развитию стойкой умеренной гипергликемии и нарастанию инсулинорезистентности.

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

**разработаны и внедрены:**

- образовательные технологии, основанные на результатах исследования, в учебный процесс кафедры медицинской биохимии и биофизики Института естественных наук и математики ФГАОУ ВО «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина» Минобрнауки РФ,

- технология экспериментального моделирования сахарного диабета второго типа в научно-исследовательскую работу лаборатории морфологии и биохимии ФГБУН Института иммунологии и физиологии УрО РАН;

**определены** пределы и перспективы практического использования теории на практике, а именно, обнаружен положительный эффект аминофталгидразида натрия на образование и активность внеостровковых инсулин-позитивных клеток поджелудочной железы;

**создана** система практических рекомендаций, которая может быть использована при разработке новых способов профилактики и терапии СД2;

**представлены** методические рекомендации, подчёркивающие, что при изучении инсулинопродуцирующей системы организма необходимо учитывать присутствие инсулинопродуцентов в паренхиме поджелудочной железы вне островков Лангерганса как в физиологически нормальных условиях, так и при патологии.

#### **Оценка достоверности результатов исследования выявила:**

**результаты** получены на сертифицированном оборудовании и с использованием достаточного числа экспериментальных животных, на модернизированной модели сахарного диабета второго типа, позволяющей получать воспроизводимые результаты;

**теория** построена на известных проверяемых фактах, согласуется с опубликованными экспериментальными данными о влиянии цитокинового микроокружения на скорость регенерации ткани вообще и трансдифференцировку клеток в частности;

**идея исследования** базируется на результатах анализа большого объёма современной научной литературы по исследуемому вопросу;

**использовано** сравнение авторских данных и данных, полученных ранее по вопросам образования внеостровковых инсулин-позитивных клеток поджелудочной железы;



**установлено** качественное совпадение авторских результатов с результатами, представленными в ряде независимых источников по данной тематике, а также сопоставимость научных положений, выводов и 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 диссертационной работы: постановке научной проблемы и формулировке рабочей гипотезы, разработке дизайна эксперимента, анализе, статистической обработке и интерпретации полученных экспериментальных данных, личном участии в апробации результатов исследования, подготовке основных публикаций по выполненной работе.

Диссертация охватывает основные вопросы поставленной научной проблемы, соответствие критерию внутреннего единства подтверждается наличием последовательного плана исследования, непротиворечивой методологической платформы, основной идейной линии, концептуальности и взаимосвязи выводов с поставленной целью и задачами.

Диссертационный совет пришёл к выводу о том, что диссертационная работа Соколовой Ксении Викторовны на тему «Патофизиологические механизмы макрофагальной регуляции образования внеостровковых инсулин-позитивных клеток поджелудочной железы при экспериментальном сахарном диабете второго типа» представляет собой самостоятельно выполненную научно-квалификационную работу, в которой на основе комплексной оценки состояния внеостровковых инсулиноцитов поджелудочной железы в условиях экспериментального сахарного диабета и при изменении функционального состояния макрофагов, содержится

решение актуальной научной задачи для отрасли знаний – биологические науки, по специальности 14.03.03 – патологическая физиология, а именно: выявлены и проанализированы отдельные патофизиологические механизмы макрофагальной регуляции образования и функционирования внеостровковых инсулин-позитивных клеток поджелудочной железы при экспериментальном сахарном диабете второго типа и при коррекции аминофталгидразидом натрия.

По актуальности, объему наблюдений, используемым методическим подходам, научной новизне, практической ценности полученных данных и выводов диссертационная работа полностью соответствует критериям раздела II «Положения о присуждении ученых степеней» (утв. Постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. № 842, с изм., утв. 21.04.2016 г. № 335, 02.08.2016 г. № 748, ред. от 01.10.2018, и др. ред.), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а автор достоин присуждения ученой степени кандидата биологических наук.

Председатель Совета Д 004.027.02  
на базе ИИФ УрО РАН,  
академик, д.м.н., проф.

В-З



В.А. Черешнев

Ученый секретарь Совета Д 004.027.02  
на базе ИИФ УрО РАН,  
д.м.н., проф., ЗДН РФ

И.А. Тузанкина

16 июня 2021 года