

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

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 УрО РАН по диссертации на соискание ученой степени кандидата наук

аттестационное дело № \_\_\_\_\_  
решение диссертационного совета от 16 июня 2021 года, № 9

О присуждении **Соколовой Ксении Викторовне**, гражданке России, ученой степени кандидата биологических наук.

Диссертация «Патофизиологические механизмы макрофагальной регуляции образования внеостровковых инсулин-позитивных клеток поджелудочной железы при экспериментальном сахарном диабете второго типа» по специальности 14.03.03 – патологическая физиология, биологические науки, принята к защите 05 апреля 2021 года, протокол № 7, Советом 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 Российской академии наук (620049, г. Екатеринбург, ул. Первомайская, д. 106, приказ № 48-нк от 28.01.2016 г.).

Соискатель Соколова Ксения Викторовна, 1982 года рождения, в 2006 году окончила Уральский государственный университет имени А.М. Горького, выдавший ей диплом о высшем образовании с присуждением степени магистра биологии по специальности «Биология».

Соколова К.В. освоила программу подготовки научно-педагогических кадров по специальности 06.06.01 «Биологические науки» в очной аспирантуре (срок обучения с 01.09.2016 по 31.08.2020) на кафедре медицинской биохимии и биофизики Института естественных наук и математики Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина» Минобрнауки России (*далее – УрФУ имени первого Президента России Б.Н. Ельцина*). Диплом об окончании аспирантуры с присвоением квалификации «Исследователь. Преподаватель-исследователь» получен 04.07.2020 года. Кандидатские экзамены по английскому языку, истории и философии науки (биологические науки) были сданы на оценку

«отлично» в УрФУ имени первого Президента России Б.Н. Ельцина. Экзамен по специальности - патологическая физиология, биологические науки – был сдан на оценку «отлично» 30 марта 2021 г. в Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Институте иммунологии и физиологии Уральского отделения Российской академии наук (*далее – Институт иммунологии и физиологии УрО РАН*).

Соискатель Соколова К.В. с января 2018 года по настоящее время работает в лаборатории морфологии и биохимии Института иммунологии и физиологии УрО РАН, с декабря 2020 г. – в должности научного сотрудника.

Диссертация выполнена на кафедре медицинской биохимии и биофизики Института естественных наук и математики УрФУ имени первого Президента России Б.Н. Ельцина и лаборатории морфологии и биохимии 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 Института иммунологии и физиологии УрО РАН по научной работе, заведующая кафедрой медицинской биохимии и биофизики УрФУ имени первого Президента России Б.Н. Ельцина (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) -

дали положительные отзывы на диссертацию.

В положительном отзыве официального оппонента **Бутолина Е.Г.** в качестве замечания было отмечено, что:

– использование бытового глюкометра Contour TS для определения глюкозы при проведении перорального теста к толерантности к глюкозе неоправданно, поскольку имеются публикации о значительной ошибке данного

глюкометра при высоких значениях глюкозы в крови (журнал «Клиническая лабораторная диагностика», 2015, № 1).

Также **Бутолиным Е.Г.** были заданы следующие вопросы:

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

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?

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?

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?

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

На замечание и вопросы официального оппонента соискателем Соколовой К.В. были даны исчерпывающие ответы.

В положительном отзыве официального оппонента **Замориной С.А.** были заданы следующие вопросы:

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? Может ли он регулировать другие процессы в организме, воздействовать на другие клетки? Есть ли в мире аналоги подобного препарата? Видите ли Вы в нем фармакологические перспективы?

2. В силу каких причин Вы не воспользовались мультиплексным анализом для оценки цитокинового профиля, а предпочли отдельные наборы для иммуноферментного определения отдельных цитокинов?

3. 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?

На данные вопросы Соколовой К.В. были даны исчерпывающие ответы.

Ведущая организация – ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского» Минобрнауки РФ (г. Симферополь) – в своем положительном отзыве, подписанном **Кубышкиным Анатолием Владимировичем**, доктором медицинских наук, профессором, заведующим кафедрой общей и клинической патофизиологии Медицинской академии им. С.И. Георгиевского – указала, что полученные Соколовой К.В. результаты носят фундаментальный характер и расширяют взгляды как на инсулин-продуцирующую систему организма, так и на роль макрофагов в регуляции образования и функционирования инсулиноцитов поджелудочной железы.

В отзыве ведущей организации были сделаны замечания:

- излишне подробное обоснование выбранной модели в «Материалах и методах», хотя более логично это обоснование было бы представить в обзоре литературы.

- в «Материалах и методах» нет указания на срок исследования – 60 суток, хотя в тексте и в описании результатов он присутствует.

Кроме того, диссертанту были заданы вопросы:

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?

2. Насколько корректно судить о наличии инсулинорезистентности при данной модели СД, основываясь только на расчете НОМА по уровню глюкозы и инсулина, секреция которого снижается со временем вследствие гибели бета-клеток из-за токсического действия стрептозоцина? Если нет ожирения как основного механизма развития инсулинорезистентности, то и повышение индекса НОМА в данном случае не совсем отражает реальное состояние углеводного обмена.

3. В работе 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?

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?

На замечания и вопросы ведущей организации соискателем Соколовой К.В. были даны исчерпывающие ответы.

В заключении отзыва ведущей организации указывается: диссертация Соколовой Ксении Викторовны «Патофизиологические механизмы макрофагальной регуляции образования внеостровковых инсулин-позитивных клеток поджелудочной железы при экспериментальном сахарном диабете второго типа», представленная на соискание учёной степени кандидата биологических наук по специальности 14.03.03 – патологическая физиология, является самостоятельно выполненной научной квалификационной работой, в которой, на основании проведенных автором исследований, решена важная для специальности «патологическая физиология» 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 ученой степени» (утв. Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842, с дальнейшими изменениями), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а соискатель Соколова К.В. заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 14.03.03 – патологическая физиология.

Соискатель имеет 21 опубликованную работу, в том числе 15 по теме диссертации, 3 из которых опубликованы в рецензируемых ВАК научных изданиях, 10 – в индексируемых МБД (WoS, Scopus, PubMed, RSCI). По защищаемой специальности 14.03.03 – патологическая физиология, биологические науки опубликовано 2 статьи (в журналах «Вестник уральской медицинской академической науки» и «Бюллетень сибирский медицины»). Авторский вклад – 82,7 %, общий объем публикаций - 2,8 печатных листа.

Большая часть публикаций посвящена исследованию внеостровковых инсулин-позитивных клеток поджелудочной железы и механизмов макрофагальной регуляции их образования и функционирования.

Наиболее значимые статьи:

1. Инсулин-позитивные клетки печени и экзокринной части поджелудочной железы у животных с экспериментальным сахарным диабетом / М.Б. Байкенова, В.А. Черешнев, *К.В. Соколова*, И.Ф. Гетте, В.В. Емельянов, И.Г. Данилова // Бюллетень сибирской медицины. – 2020. – № 19 (4). – С. 6-13. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2020-4-6-13>.

2. *Sokolova, K.* Pdx1 Gene Production and Extra-Islet Insulin-Positive Cells in Experimental Type 2 Diabetes and after Injections of Sodium Aminophthalhydrazide in Rats / *K. Sokolova, M. Baykenova, M. Abidov* // Proceedings – 2020 Ural Symposium on Biomedical Engineering, Radioelectronics and Information Technology, USBEREIT 2020 / IEEE Xplore, 2020. – P. 113-116.

3. *Соколова, К.В.* Проявление регенераторного потенциала внеостровковых инсулин-синтезирующих клеток поджелудочной железы в условиях экспериментального диабета 2 типа и при введении аминфталгидразида / *К.В. Соколова, В.В. Емельянов, И.Ф. Гетте, М.Т. Абидов* // Российский иммунологический журнал. – 2019. – Т. 13 (22), № 2. – С. 930-932.

4. Macrophage Cytokine Production and Regeneration of Pancreas at Experimental Diabetes / *K. Sokolova, I. Danilova, A. Belousova, I. Gette, M. Abidov* // Proceedings – 2019 Ural Symposium on Biomedical Engineering, Radioelectronics and Information Technology, USBEREIT 2019. – 2019. – Article № 8736671. – P. 118-119.

5. Булавинцева, Т.С. Особенности развития компенсаторных процессов в инсулинсинтезирующей системе при аллоксановом диабете / Т.С. Булавинцева, Б.Г. Юшков, *К.В. Соколова*, И.Г. Данилова // Российский физиологический журнал имени И. М. Сеченова. – 2018. – Т. 104, № 11. – С. 1291-1300.

6. Влияние модуляции активности макрофагов на состояние инсулиноцитов при моделировании сахарного диабета 2 типа / В.А. Черешнев, А.В. Белоусова, *К.В. Соколова*, И.Г. Данилова, И.Ф. Гетте // Российский иммунологический журнал. – 2018. – Т. 12, № 4. – С. 782-784.

7. Влияние модуляции макрофагов на состояние внеостровковой инсулин-продуцирующей системы при гипергликемии / *К.В. Соколова*, А.В. Белоусова, И.Ф. Гетте, И.Г. Данилова, М.Т. Абидов // Российский иммунологический журнал. – 2018. – Т. 12 (21), № 3. – С. 439-443.

8. Реакция островковых и внеостровковых эндокриноцитов при моделировании сахарного диабета 1 и 2 типа / А.В. Белоусова, *К.В. Соколова*, И.Ф. Гетте, С.Ю. Медведева, И.Г. Данилова, В.А. Черешнев // Вестник Уральской медицинской академической науки. – 2018. – Т. 15, № 3. – С. 405-412.

9. Цитокиновая регуляция регенераторных процессов в поджелудочной железе при аллоксановом сахарном диабете у крыс и его коррекции соединением 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.

10. New approaches to the correction of metabolic disorders in experimental diabetes mellitus / V. Emelianov, I. Danilova, I. Gette, *K. Sokolova*, L. Sidorova, T. Tseitler // Proceedings – 2018. Ural Symposium on Biomedical Engineering, Radioelectronics and Information Technology, USBEREIT 2018. – 2018. – P. 111-112.

На автореферат диссертации поступило 5 положительных отзывов, 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), д.м.н. **Мейрамова Габита Габдуллоевича**, профессора кафедры зоологии Биолого-географического факультета НАО «Карагандинский Университет имени академика Е.А. Букетова» (Казахстан, г. Караганда), д.м.н., доцента, **Рудаковой Ирины Павловны**, заведующей кафедрой физиологии ФГБОУ ВО «Пермская государственная фармацевтическая академия» Минздрава РФ (г. Пермь).

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» заданы вопросы:

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

2. Почему не использовали животных, не достигших физиологической зрелости, которые обладают более выраженной пролиферативной активностью клеточной популяции?

На указанные вопросы Соколовой К.В. даны исчерпывающие ответы.

В положительном отзыве к.м.н., доцента **Якимова Андрея Аркадьевича**, доцента кафедры анатомии человека ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава РФ (Екатеринбург) высказано замечание о том, что включение характеристики лабораторных животных в подраздел «Методические вопросы исследования» должно быть отражено в заголовке подраздела. Кроме того, задан вопрос:

1. 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?

На замечание и вопрос Соколова К.В. дала исчерпывающие ответы.

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.

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., утв. 21.04.2016 г. № 335, 02.08.2016 г. № 748).

Официальные оппоненты – д.м.н., проф. **Бутолин Е.Г.**, и д.б.н. **Заморина С.А.** – являются компетентными учеными в биологической отрасли науки и имеют публикации, посвященные исследованиям метаболических процессов в условиях экспериментального сахарного диабета и регуляторных функций клеток иммунной системы, соответствующие специальности диссертационного исследования.

Публикации **Бутолина Е.Г.:**

1. 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. – № 11 (1). – С. 37-42.

2. Савинова Н.В. 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.

3. Вольхина, И.В. Влияние липоевой кислоты на обмен сиалосодержащих соединений в плазме крови крыс с аллоксановым диабетом. / И.В. Вольхина, И.В. Бутолин, Е.А. Скворцова // Педиатр. – 2018. – № 9 (5). – С. 36-40.

4. Изменения показателей обмена органического и минерального матрикса компактной костной ткани после введения преднизолона крысам с аллоксановым диабетом / О.В. Данилова, Н.В. Савинова, С.Е. Переведенцева, С.Р. Трофимова, Н.Г. Наумова, Е.Г. Бутолин // Труды Ижевской государственной медицинской академии. – 2018. – С. 20-21.

5. Влияние кальция на обмен коллагена в губчатой костной ткани у крыс с аллоксановым диабетом / В.А. Вяткин, Е.Г. Бутолин, Н.В. Савинова, В.Г. Иванов, О.В. Данилова // Уральский медицинский журнал. – 2017. – № 1 (145). – С. 142-146.

6. Изменение содержания минеральных веществ в костной ткани у крыс с экспериментальным диабетом / Е.Г. Бутолин, В.А. Вяткин, О.В. Данилова, В.Г. Иванов // Вестник Удмуртского университета: Серия биология. Науки о земле. – 2017. – № 27 (3). – С. 332-337.

#### Публикации **Замориной С.А.:**

1. Влияние наночастиц оксида графена на дифференцировку миелоидных супрессорных клеток / С.А. Заморина, К.Ю. Шардина, В.П. Тимганова, М.С. Бочкова, А.И. Нечаев, П.В. Храмцов, М.Б. Раев // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2020. – Т. 170, № 7. – С. 102-105. [переводная версия: Zamorina S.A., Shardina K.Y., Timganova V.P. et al. Effect of Graphene Oxide Nanoparticles on Differentiation of Myeloid Suppressor Cells. Bull Exp Biol Med (2020).<https://doi.org/10.1007/s10517-020-05009-y>]

2. Изучение влияния наночастиц оксида графена на люминол-зависимую хемилюминесценцию лейкоцитов человека / М.С. Бочкова, В.П. Тимганова, П.В. Храмцов, С.В. Ужвиюк, К.Ю. Шардина, А.И. Нечаев, М.Б. Раев, С.А. Заморина // Медицинская иммунология. – 2020. – Т. 22, № 5. – С. 977-986.

3. Получение миелоидных супрессорных клеток человека в экспериментальной модели *in vitro* / В.П. Тимганова, М.С. Бочкова, У.В. Ужвиюк, К.Ю. Шардина, С.А. Заморина, М.Б. Раев // Российский иммунологический журнал. – 2020. – Т. 23, № 2. – С. 157-162.

4. Пашнина, И.А. Уровень спонтанного и стимулированного апоптоза мононуклеарных клеток периферической крови при ювенильном идиопатическом артрите у детей / И.А. Пашнина, С.А. Заморина // Рецепторы и внутриклеточная сигнализация: сб. ст. – 2019. – С. 575-579.

5. Роль хорионического гонадотропина и его пептидных фрагментов в регуляции экспрессии IDO моноцитами человека / С.А. Заморина, В.П. Тимганова, М.С. Бочкова, П.В. Храмцов, М.Б. Раев // Российский иммунологический журнал. – 2018. – Т. 12 (21), № 3. – С. 306-310.

6. Роль трофобластического V1-гликопротеина в регуляции цитокинового и хемокинового профиля интактных мононуклеарных клеток / М.Б. Раев, Л.С. Литвинова, К.А. Юрова, Н.А. Дунец, О.Г. Хазиахматова, В.П. Тимганова, М.С. Бочкова, П.В. Храмцов, С.А. Заморина // Доклады Академии наук. – 2017. – Т. 475, № 3. – С. 349-352.

7. Влияние трофобластического  $\beta$ 1-гликопротеина на активность индоламин-2,3-диоксигеназы в моноцитах человека / С.А. Заморина, В.П. Тимганова, М.С. Бочкова, П.В. Храмцов, М.Б. Раев // Доклады Академии наук. – 2016. – Т. 469, № 6. – С. 753-755.

Ведущая организация – ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского» Минобрнауки России – широко известна своими достижениями в области исследования и коррекции метаболических и морфо-функциональных нарушений при экспериментальном сахарном диабете, имеет публикации, соответствующие научной специальности диссертации:

1. Сравнительный анализ коррекции морфофункциональных нарушений в сердечно-сосудистой системе при моделированном метаболическом синдроме / К.О. Таримов, М.В. Субботкин, А.А. Куланова, В.И. Петренко, Т.П. Макалиш, Е.Ю. Зяблицкая, Ю.И. Шрамко // Ожирение и метаболизм. – 2020. – Т. 17, № 2. – С. 208-219.

2. Исследование коррекции метаболического синдрома полифенолами винограда / Ю.И. Шрамко, И.И. Фомочкина, А.В. Кубышкин, И.В. Черноусова, Ю.А. Огай, В.И. Петренко, А.А. Кропотка, Э.Ф. Геращенко, Н.Л. Быкова,

А.З. Акаева, К.С. Тончева, Н.А. Иващенко // Виноградарство и виноделие. – 2020. – 49:264-266.

3. Исследование противовоспалительного и антидиабетического действия полифенолов винограда на экспериментальной модели метаболического синдрома / В.И. Петренко, А.В. Кубышкин, И.И. Фомочкина, Л.Е. Сорокина, А.А. Шевандова, И.В. Черноусова, Ю.А. Огай // Виноградарство и виноделие. – 2020. – 49:243-245.

4. Экспериментальное исследование патогенетических механизмов развития метаболического синдрома и возможности их коррекции с помощью азилсартана / В.И. Петренко, А.В. Кубышкин, И.И. Фомочкина, А.И. Гордиенко, Л.Е. Сорокина, А.С. Кучеренко // Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины. – 2018. – 8(4):21-27.

5. Петренко В.И. Молекулярно-генетические аспекты в патогенезе метаболического синдрома / В.И. Петренко, А.В. Кубышкин, И.И. Фомочкина // Клиническая патофизиология. – 2017. – 23(1): 19-31.

**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 аминофталгидрида 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 специальности 14.03.03 – патологическая физиология, биологические науки, 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 по специальности 14.03.03 – патологическая физиология.

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.

При проведении открытого голосования в очном и удаленном интерактивном режимах диссертационный совет Д 004.027.02, созданный на базе Института иммунологии и физиологии УрО РАН, в количестве 17 человек, участвовавших в заседании (14 – очно, 3 – онлайн), из них 9 докторов по специальности рассматриваемой диссертации 14.03.03 – патологическая физиология, биологические науки (4 доктора медицинских наук, 5 докторов биологических наук), из 21 человека, входящих в состав диссертационного совета, проголосовали:

**«за» присуждение учёной степени кандидата биологических наук Соколовой Ксении Викторовне - 17, «против» - 0.**

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



  
В.А. Черешнев

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

  
И.А. Тузанкина

18 июня 2021 года