

БУЛАВИНЦЕВА ТАТЬЯНА СЕРГЕЕВНА

**ВЛИЯНИЕ МАКРОФАГОВ НА СОСТОЯНИЕ ИНСУЛИН-  
СИНТЕЗИРУЮЩИХ КЛЕТОК РАЗЛИЧНОЙ ЛОКАЛИЗАЦИИ В  
ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЕ**

3.3.3. Патологическая физиология

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени

кандидата биологических наук

Екатеринбург – 2024

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

**Научный руководитель:**

член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор, ЗДН РФ

Юшков Борис Германович

**Официальные оппоненты:**

д.б.н., профессор,  
заведующий кафедрой клинической биохимии и  
лабораторной диагностики ФПК и ПП Федерального  
государственного бюджетного образовательного  
учреждения высшего образования «Ижевская  
государственная медицинская академия» Министерства  
здравоохранения Российской Федерации (г. Ижевск)

Бутолин Евгений Германович

член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор  
заведующая кафедрой патофизиологии Федерального  
государственного бюджетного образовательного  
учреждения высшего образования «Сибирский  
государственный медицинский университет»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации  
(г. Томск)

Уразова Ольга Ивановна

**Ведущая организация:** Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии» (г. Москва)

Защита диссертации состоится «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2024 года в \_\_\_\_\_ часов на заседании Совета по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук 24.1.063.01 на базе ФГБУН Института иммунологии и физиологии УрО РАН по адресу: 620049, г. Екатеринбург, ул. Первомайская, 106.

С диссертацией можно ознакомиться в Центральной научной библиотеке УрО РАН по адресу: 620041, г. Екатеринбург, ул. Софьи Ковалевской/Академическая, 22/20 и на сайте ИИФ УрО РАН (<http://iir.uran.ru>), с авторефератом – там же и на сайте ВАК РФ (<http://vak2.ed.gov.ru>).

Автореферат разослан \_\_\_\_\_ 2024г.

Ученый секретарь диссертационного совета  
кандидат биологических наук

Ю.А. Журавлёва

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность темы исследования и степень разработанности.** Нарушения углеводного обмена представляют собой одну из важнейших медико-социальных проблем. Отклонения в содержании сахара в крови как в сторону его понижения, так и повышения, наносят значительный вред здоровью, а в крайней степени могут привести к летальному исходу [Манушарова, Р. А., 2011]. Одним из ключевых звеньев патогенеза данного нарушения является дисбаланс в гормональной регуляции катаболизма и анаболизма углеводов. Поскольку на повышение уровня сахара в крови влияют многие гормоны (глюкагон, кортизол/кортикостероид, адреналин и др.), а на его снижение только инсулин, то продукция последнего представляет собой *locus minoris resistentia* в регуляции углеводного обмена. Повышение продукции инсулина в случае инсулиномы приводит к гипогликемии, а недостаточная секреция гормона при сахарном диабете способствует снижению утилизации глюкозы и, соответственно, гипергликемическому состоянию. Первые упоминания о сахарном диабете можно встретить еще в египетском "Папирусе Эберс", 1500—3000 г. до н. э.), [Гузев К.С., 2017], а к нашим дням это заболевание приобрело уже характер пандемии [Insel R.A., et al., 2015]. По данным ВОЗ, общемировое количество больных сахарным диабетом за четыре десятилетия с 1980 г. возросло в 4 раза, достигнув к 2019 г. 463 млн человек, или 9,1% всего населения планеты, из них 4,9 млн человек (или 3,35% населения) проживают в России (по данным Федерального регистра больных сахарным диабетом [<https://sd.diaregistry.ru/content/o-proekte.html>]). В связи с вышеотмеченным, проблема надежности функционирования системы, продуцирующей инсулин, приобретает особую остроту.

Патологию углеводного обмена чаще всего связывают с островками Лангерганса поджелудочной железы, которые являются неоднородными в своей морфологии и функциональной активности [Arango Duque, G., et al., 2014; Dolenšek, J., et al., 2015; Dybala, M.P., et al., 2020]. При этом, помимо панкреатических островков, инсулин-синтезирующие клетки (ИСК) присутствуют также в составе ацинарного и протокового эпителия в виде одиночных клеток или их агломератов [Bonner-Weir, S., et al., 2012, Sharon, N., et al., 2019]. До сих пор остается не вполне ясным значение неоднородности панкреатических островков, а также наличие внеостровковых ИСК для физиологии и патологии гормональной регуляции углеводного обмена.

Вместе с этим, тот факт, что ИСК различной локализации имеют общее происхождение и функцию, является основанием, позволяющим рассматривать их в качестве единой системы [Анохин П.К. 1975; Цибулевский А.Ю. 2008].

Поскольку ИСК локализируются в различных отделах поджелудочной железы, это ставит вопрос о влиянии на их функцию условий микроокружения, одним из ключевых компонентов которого являются резидентные макрофаги. В физиологических условиях

макрофаги панкреатических островков характеризуются про-воспалительным M1 профилем активации [Dalmas E, 2017]. При этом  $\beta$ -клетки сами стимулируют M1 поляризацию островковых макрофагов, секретировав большое количество инсулина и АТФ в свое микроокружение [Dalmas E. 2019]. Наибольшее количество тканевых макрофагов органа представлено альтернативно активированными M2 макрофагами, локализованными в экзокринной части органа [Lubbers R, 2017; Cosentino C, 2021].

Тканевые макрофаги участвуют в регуляции эмбрионального развития, синтетической активности ИСК и поддержании тканевого гомеостаза [Arango Duque G, 2014; Dalmas E, 2017; Юшков 2019], воспринимая метаболические и эндокринные сигналы поверхностными нейроэндокринными рецепторами [Jurberg, 2018]. Исходя из этого можно предположить, что модуляция функциональной активности панкреатических макрофагов будет оказывать влияние на функциональную и регенераторную активность ИСК.

**Цель исследования** – охарактеризовать морфофункциональные особенности различных инсулин-синтезирующих структур поджелудочной железы и влияние на них макрофагов.

**Задачи исследования:**

1. Провести сравнительный анализ морфофункциональных показателей инсулин-синтезирующих клеток различной локализации в паренхиме поджелудочной железы в физиологических условиях.
2. Определить эффект модуляции функциональной активности макрофагов на инсулин-синтезирующие клетки поджелудочной железы здоровых крыс.
3. Дать сравнительную характеристику чувствительности к повреждению различных инсулин-синтезирующих структур поджелудочной железы.
4. Выявить особенности компенсаторно-приспособительных реакций различных инсулин-синтезирующих структур поджелудочной железы на повреждение.
5. Оценить влияние модуляции секреторной активности макрофагов поджелудочной железы на функцию, чувствительность к повреждению и репаративный потенциал инсулин-синтезирующих клеток различной локализации в поджелудочной железе в условиях патологии.

**Научная новизна.**

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

Впервые продемонстрировано, что модуляция секреторной функции макрофагов оказывает выраженное регуляторное влияние на синтетическую активность,

чувствительность к повреждению и регенерацию инсулин-синтезирующих клеток поджелудочной железы.

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

**Теоретическая и практическая значимость работы.** Результаты исследования расширяют теоретические знания о механизмах поддержания структурного и функционального постоянства инсулин-синтезирующей системы после повреждения, а также о роли макрофагов в регуляции ее функции и репарации. Практическая значимость работы состоит в том, что эффекта торможения процессов апоптоза инсулин-сителизирующих клеток и поддержания их адекватной функции в условиях патологии можно добиться, воздействуя на макрофаги как компонент их микроокружения. Для этой цели можно рекомендовать модуляторы функциональной активности макрофагов (например, аминодигидрофталазид натрия).

#### **Положения, выносимые на защиту**

1. Инсулин-синтезирующие клетки поджелудочной железы различной локализации отличаются интенсивностью синтетической и пролиферативной активности, уровнем апоптоза и чувствительностью к повреждению.
2. Инсулин-синтезирующие клетки и макрофаги в их микроокружении оказывают взаимное регуляторное влияние.
3. В условиях патологии модуляция секреторной функции макрофагов приводит к снижению уровня пролиферации и повышению синтетической активности инсулин-синтезирующих клеток.

**Внедрение результатов исследования в практику.** Результаты исследования внедрены в учебный процесс отдела аспирантуры и в научно-исследовательскую деятельность лаборатории морфологии и биохимии Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института иммунологии и физиологии УрО РАН (ИИФ УрО РАН).

#### **Степень достоверности полученных результатов**

Направление исследования основано на выводах, сделанных в ходе анализа большого объёма современной научной литературы по исследуемому вопросу. Степень достоверности полученных результатов определяется достаточным объемом выборки, использованием современных высокоинформативных методов (биохимические методы исследования, иммуноферментный анализ, двойное иммуногистохимическое окрашивание) и высокотехнологичного оборудования, а также выбором адекватных критериев

статистической обработки результатов. Полученные результаты не противоречат данным, полученным другими авторами и представленным в независимых источниках. Научные выводы, сформулированные в результате проведенного исследования, соответствуют заявленным цели и задачам.

#### **Личный вклад автора**

Соискатель Булавинцева Т.С. принимала непосредственное участие в выполнении всех этапов диссертационного исследования. Постановка научной проблемы, формулировка рабочей гипотезы, разработка дизайна эксперимента, анализ и интерпретация полученных результатов проводились совместно с научным руководителем, членом-корреспондентом РАН, доктором медицинских наук, профессором Б.Г. Юшковым. Экспериментальная часть, поиск и анализ научной литературы по теме исследования, получение и обработка данных, статистический анализ данных, написание и оформление диссертации выполнено автором самостоятельно. Результаты исследования представлены в виде публикаций в научных периодических изданиях и докладов на конференциях совместно с соавторами.

#### **Апробация результатов**

Основные положения и результаты исследования доложены и обсуждены на IX Всероссийской молодежной научной конференции Института физиологии Коми НЦ УрО РАН (Россия, Сыктывкар, 2010); XXI и XXIII Съезде Физиологического общества им. И.П. Павлова (Россия, Калуга, 2010; Россия, Воронеж, 2017); 5-й ежегодной международной конференции «Актуальные вопросы медицины» (Азербайджан, Баку, 2016); 30-м Конгрессе Европейского Общества патологов (30th Congress of the ESP) (Испания, Бильбао, 2018); XV конференции патофизиологов Урала (Россия, Екатеринбург, 2022); 3-й международной конференции «Врач – Пациент – Общество: иммунология, генетика и закон» (Россия, Екатеринбург, 2023).

**Публикации.** По теме диссертационной работы опубликовано 18 научных работ, в том числе 14 - в изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ (по специальности 3.3.3. Патологическая физиология) и/или индексируемых в международных наукометрических базах: Web of Science, Scopus, Pubmed, получен 1 патент.

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

#### **Объём и структура диссертации.**

Диссертация изложена на 175 страницах печатного текста и состоит из введения, обзора литературы по исследуемому вопросу, описания материалов и методов исследования, 3 глав с результатами собственных исследований, заключения, выводов и

списка использованной литературы, включающего 198 источников, среди которых 30 русскоязычных и 168 англоязычных. Работа содержит 24 таблицы и 23 рисунка.

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **Материалы и методы исследования**

Работа выполнена на 100 крысах самцах Вистар в возрасте 3х месяцев массой 200-250 г. Исследование проведено в соответствии с этическими нормами, изложенными в «Правилах проведения работ с использованием экспериментальных животных» и Директиве 2010/63/EU Европейского Парламента и Совета Европейского Союза по охране животных, используемых в научных целях. На проведение исследования получено разрешение этического комитета ИИФ УрО РАН (протокол №01/21 от 01.12.2021).

Повреждение ИСК осуществляли путем интраперитонеального введения аллоксана, избирательно повреждающего ИСК [Lenzen, S., et al., 2008], трехкратно через сутки в общей дозе 30мг/100г веса животного [Патент № RU 2534411 С1]. Животных выводили из эксперимента на 3-и (Ал.3; N=7), 7-е (Ал.7; N=7), 30-е (Ал.30; N=16) и 60-е (Ал.60; N=20) сутки после введения аллоксана.

Для модулирования функций макрофагов использовали препарат натриевой соли 5-амино-2,3-дигидрофталазин-1,4-диона (аминодигидрофталазид натрия, АДФН) [PubChem] (ГРЛС № ЛП-006299), который снижает секрецию провоспалительных цитокинов и активных форм радикалов клетками моноцитарно-макрофагального ряда [Абидов, М.Т. и др., 2000; Jukić, T. et. al, 2011.; Gross, S. et. al., 2009; Tseng, J.C. et. Al., 2013], а также повышает продукцию ими противовоспалительных факторов [Шафигулина, З.А. и др., 2020; Поздина, В.А. и др., 2020; Lungu, G. et. al, 2010]. АДФН крысам вводили внутримышечно в дозе 2 мг/кг веса животного начиная с 30-х суток после введения аллоксана в течение 30 дней по схеме, рекомендованной производителем: 5 дней каждый день, 5 дней через день, и 5 дней через два дня. Эту группу животных (Ал + АДФН; N=20), выводили из эксперимента на 60-е сутки после начала исследования. В качестве контрольных групп служили интактные крысы (интактные; N=20) и здоровые крысы, которым осуществляли терапию АДФН по описанной выше схеме (АДФН, N=10).

Выведение животных из эксперимента производили после 12-часового голодания (натошак). Наркотизированных (изофуран; Karizoo, Испания) крыс взвешивали и забирали образцы крови из хвостовой вены для проведения биохимического и иммуноферментного анализа. Далее крыс выводили из эксперимента передозировкой наркоза, а после проведения срединной лапаротомии изымали поджелудочные железы.

Анализ лейкоцитарной формулы периферической крови проводился на гематологическом анализаторе Celly 70 (Biocode-Hucel; Франция), адаптированном для ветеринарных исследований. Биохимические исследования плазмы периферической крови

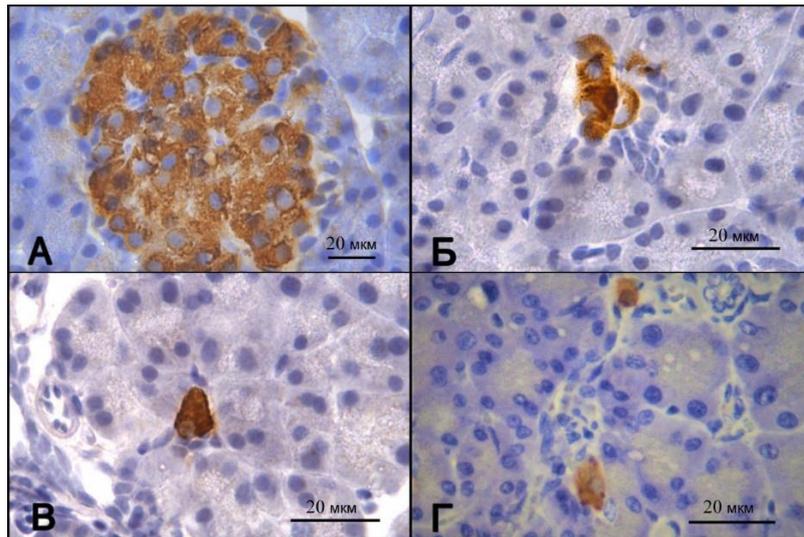
включали определение концентрации глюкозы (Novogluk-R; «VektorBest», Россия) и относительного количества гликозилированного гемоглобина («Diabetes-test»; Fosfosorb OJSC, Россия). Для анализа применяли стандартные наборы реактивов.

Иммуноферментный анализ (ИФА) осуществляли для определения концентрации инсулина (Insulin ELISA, Mercodia AB, Новая Зеландия), кортикостерона (Corticosterone ELISA Kit, Abcam, Великобритания) в периферической крови крыс. Содержание провоспалительных цитокинов (IL-1a, IL-6, TNF $\alpha$ , INF $\gamma$ ) и противовоспалительных факторов (IL-10, IGF-1) в сыворотке крови и в гомогенате поджелудочной железы оценивали с помощью автоматизированного прибора Lazurite Automated Elisa System (Dynex Technologies Inc., США). В ходе исследования были использованы стандартизованные наборы реагентов производства Thermo Fisher (США). Результаты измерения концентрации исследуемых веществ представлены в пг/мл. Подготовка гомогената ткани для ИФА включала промывку ткани органа ледяным фосфатно-солевым буфером (PBS), pH=7,4 и гомогенизацию с помощью системы дезагрегации тканей (BD, США). Гомогенизация проводилась в соотношении 250мг поджелудочной железы на 1,5 мл PBS pH 7,8 с последующим центрифугированием при температуре 4С и параметрах 15000 g в течении 30 минут [Lennie, T.A. et al., 2001; Brammer R.D., et al., 2005].

Подготовку образцов ткани к гистологическому исследованию осуществляли по стандартному протоколу [Семченко, В.В., 2006] на автоматическом процессоре Leica EG 1160 (Leica, Германия) с последующей заливкой в парафин. Морфологическое исследование структуры ткани органа проводили на его гистологических срезах, окрашенных гематоксилином и эозином по общепринятой методике.

В ходе иммуногистохимического окрашивания с использованием антител к инсулину/про-инсулину (Purified Mouse Anti-rat insulin, клон E11D7, Millipore; Германия; 1:200) подсчитывали абсолютное (в 1 мм<sup>2</sup> островка / среза органа) и относительное (%) количество ИСК, панкреатических островков, агломератов (скопления от 2 до 5 ИСК, не ограниченных капсулой [Bouwens, Pipeleers, et al., 1998]) и одиночных ИСК (*рисунок 1*), а также макрофагов (Purified Mouse Anti-rat CD-68, BD; США; 1:100) различной локализации.

В зависимости от интенсивности флюоресценции инсулина все панкреатические островки были разделены на три равных диапазона (типа): I тип – островки с высоким содержанием инсулина (интенсивность флюоресценции инсулина от 41 усл. ед.); II тип – островки со средним содержанием инсулина (интенсивность флюоресценции инсулина от 21 до 40 усл. ед.); III тип – островки с низким содержанием инсулина (интенсивность флюоресценции до 20 усл. ед.). Данные диапазоны были выделены у интактных животных и далее оценивалось смещение долей островков, наблюдаемых в этих трех диапазонах (типах островков), в зависимости от воздействия.



**Рисунок 1 – Инсулин-синтезирующие структуры поджелудочной железы интактного животного**

*Примечание:* А – Панкреатический островок; Б – Агломерат ИСК; В – одиночная ИСК в составе ацинарного эпителия; Г – одиночные ИСК в составе протокового эпителия. ИГХ окрашивание на инсулин (Anti-Insulin, clone E11D7, Millipore Corporation).

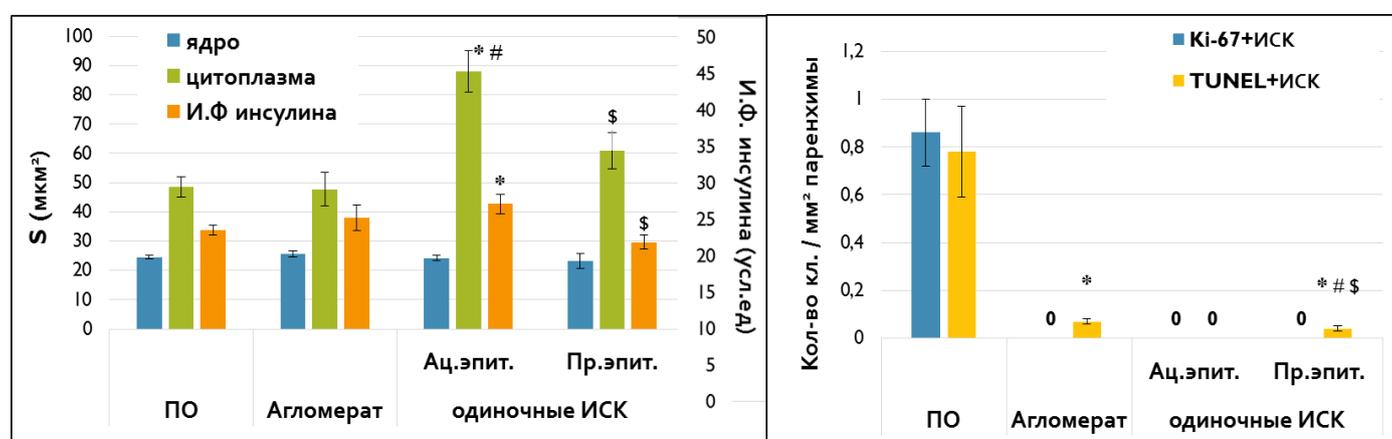
В ходе двойного непрямого последовательного иммунофлуоресцентного окрашивания [Kumar, G.L., 2009; Seeberger, K.L. et al., 2014] в островках с различной интенсивностью флюоресценции инсулина оценивали наличие пролиферирующих ИСК как двойные позитивные клетки к инсулину (Millipore, Германия) и к маркеру пролиферации Ki-67 (Purified Mouse Anti-Human Ki67, клон В 56, BD Pharmingen, США; 1:150). Оценку апоптоза ИСК осуществляли также путем иммунофлуоресцентного окрашивания с использованием антител к инсулину (Millipore, Германия) и метода выявления фрагментации ДНК (TUNEL, ThermoFisher, США). Подсчет макрофагов (CD68; BD; США) в островках различных типов проводили также в ходе двойного иммунофлуоресцентного окрашивания [Kumar, G.L., 2009; Seeberger, K.L. et al., 2014]. Негативный контроль окрашивания производили на аналогичных срезах поджелудочной железы по соответствующим протоколам, исключая первичные антитела [Kumar, G.L., 2009]. Визуализацию и морфометрический анализ препаратов, окрашенных иммунофлюоресцентным методом, осуществляли на системе лазерной сканирующей конфокальной микроскопии LSM 710 NLO с помощью программного обеспечения ZEN2010 (Carl Zeiss, Германия).

Полученные данные анализировали с помощью программы STATISTICA 10 (StatSoft Inc., США). Данные представлены в виде арифметического среднего  $\pm$  ошибка среднего ( $M \pm m$ ). Достоверность различий между группами оценивали по непараметрическому критерию Краскела-Уоллеса для множественных сравнений. Корреляционные связи выявляли путем определения коэффициента корреляции Спирмена (R). Различия считали значимыми при  $p < 0,05$ .

## Основные результаты исследования

### Морфофункциональная характеристика инсулин-синтезирующих клеток различной локализации

Инсулин-синтезирующая система поджелудочной железы интактных крыс была представлена  $\beta$ -клетками островков Лангерганса, одиночными ИСК протокового и ацинарного эпителия и их агломератами, образуя при этом соответствующие структуры (рисунки 1). Большую часть от их общего количества составляли панкреатические островки ( $62 \pm 2\%$ ). Большая часть вне-островковых ИСК ( $73 \pm 0,2\%$ ) была собрана в агломераты (до 5 клеток), при этом их клетки имели морфологию эпителия, в котором локализованы (т.е. ацинарных и/или протоковых клеток).



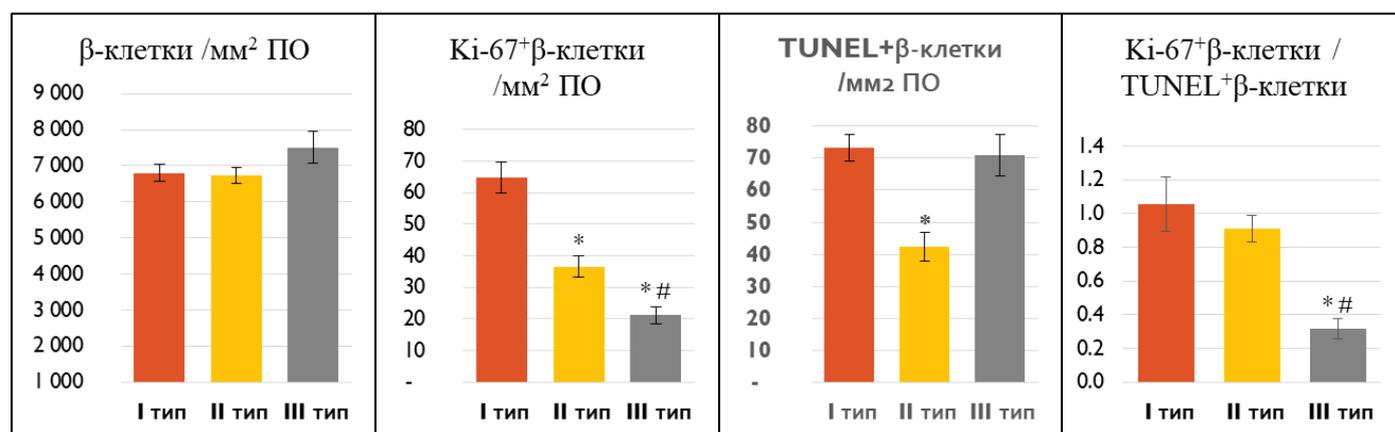
**Рисунок 2 – Морфофункциональные характеристики инсулин-синтезирующих клеток различной локализации в паренхиме поджелудочной железы интактных животных**

*Примечание:* ПО – панкреатический островок, Ац.эпит. – ацинарный эпителий, Пр.эпит. – протоковый эпителий, И.Ф. инсулина – интенсивность флюоресценции инсулин-позитивной области. Статистически значимые отличия между структурами, синтезирующими инсулин ( $P < 0,05$ ): \* – от значений ПО, # – от значений агломерата, \$ – от значений единичных ИСК ацинарного эпителия.

В сравнении с внеостровковыми ИСК  $\beta$ -клетки островков характеризовались наибольшим уровнем пролиферации и апоптоза, в то время как одиночные ацино-инсулярные клетки – наибольшим содержанием инсулина и размером цитоплазмы, а также наименьшим уровнем апоптоза. Одиночные ИСК протоков имели наименьшую частоту встречаемости среди других ИСК паренхимы, но обладали низкой интенсивностью апоптоза и сопоставимыми с  $\beta$ -клетками размерами и содержанием инсулина (рисунки 2).

Неоднородность морфофункциональных характеристик клеток, синтезирующих инсулин, прослеживалась также в пределах одной (отдельной) структуры. Панкреатические островки обладали сходной плотностью  $\beta$ -клеток, но различались содержанием инсулина и соотношением процессов пролиферации и апоптоза их  $\beta$ -клеток. Была выявлена прямая

взаимосвязь между содержанием инсулина в островках и пролиферативной активностью их  $\beta$ -клеток ( $R$  Спирмена = 0,91 при  $P=0,001$ ).  $\beta$ -клетки островков с высоким содержанием инсулина характеризовались наибольшей интенсивностью пролиферации. Островки со средним содержанием инсулина обладали наименьшей интенсивностью апоптоза  $\beta$ -клеток. В островках с низким содержанием инсулина апоптоз  $\beta$ -клеток значительно преобладал над их пролиферацией (рисунк 3).



**Рисунок 3 – Соотношение интенсивности пролиферации и апоптоза  $\beta$ -клеток островков различных типов в поджелудочной железе интактных животных**

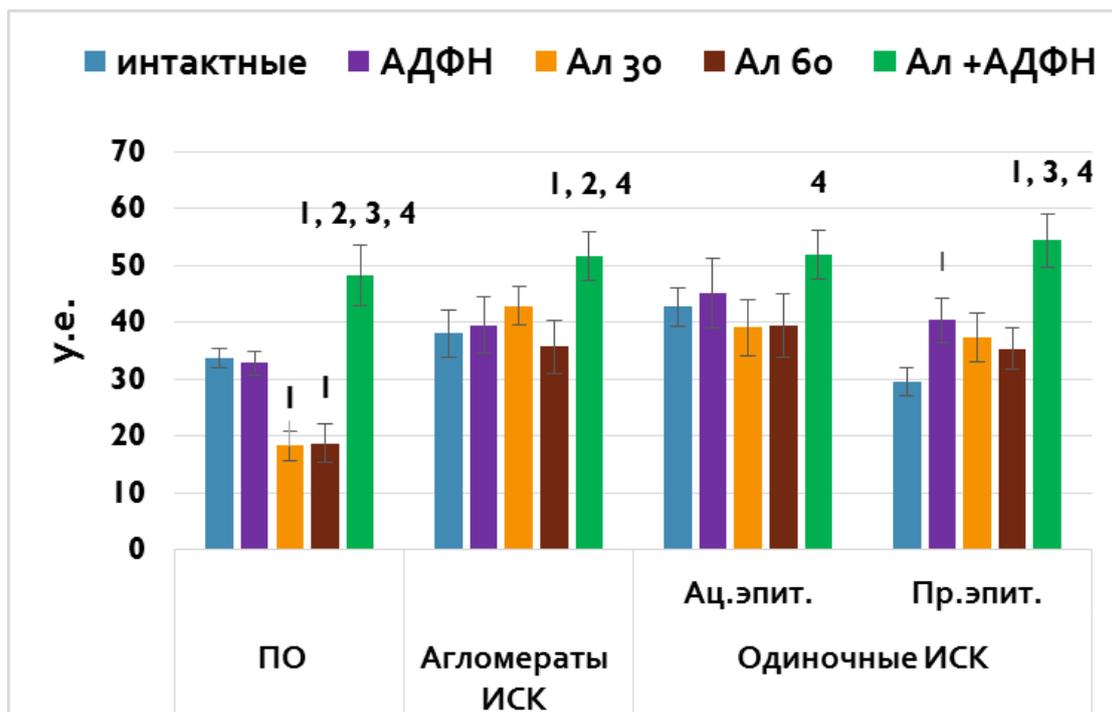
*Примечание:* ПО – панкреатический островок; \* – статистически значимые отличия от значений островков I типа; # – статистически значимые отличия от значений островков II типа ( $P<0,05$ ).

### Чувствительность инсулин-синтезирующих структур к повреждению

Наибольший уровень повреждения был выявлен в панкреатических островках, это проявлялось в снижении интенсивности флюоресценции инсулин-позитивной области  $\beta$ -клеток (рисунк 4), высоком уровне их апоптоза (рисунк 5) и, соответственно, снижением количества как  $\beta$ -клеток в островках, так и самих островков (рисунк 6).

При этом островки с высоким содержанием инсулина в их  $\beta$ -клетках наиболее сильно страдали от действия повреждающих факторов это проявлялось максимальным уровнем апоптоза и отсутствием пролиферации их  $\beta$ -клеток (рисунк 7).

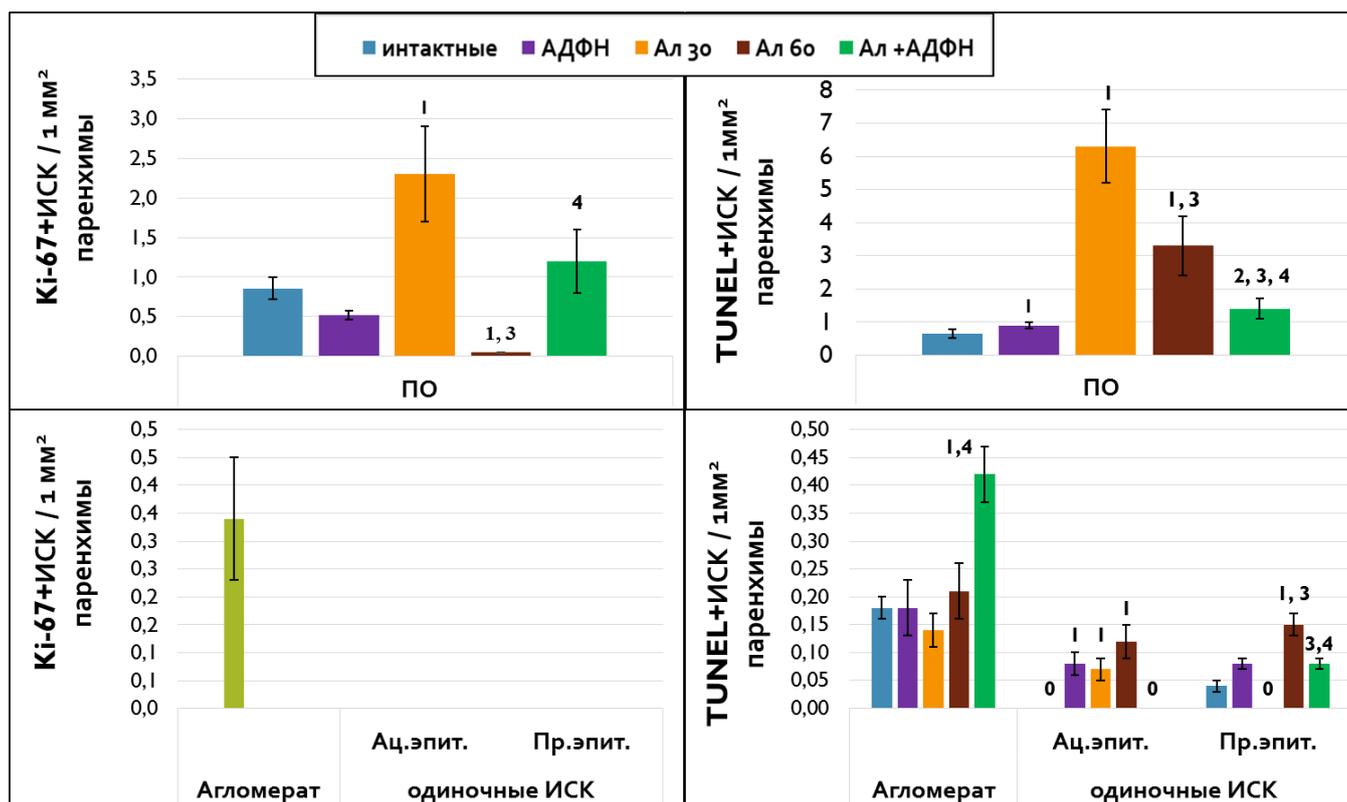
Интенсивность апоптоза  $\beta$ -клеток напрямую зависила от содержания инсулина в островках ( $R$  Спирмена = 0,82 при  $P= 0,001$ ). Это свидетельствует о том, что включение «программы смерти» в  $\beta$ -клетках в числе прочего происходит в результате их функционального перенапряжения. Интенсивность пролиферации имела обратную зависимость от содержания инсулина ( $R$  Спирмена = -0,92 при  $P=0,001$ ). В то же время плотность  $\beta$ -клеток в островке напрямую коррелировала с интенсивностью флюоресценции инсулин-позитивной области ( $R$  Спирмена = 0,70 при  $P= 0,01$ ). Это свидетельствует о необходимости сохранения определенной критической плотности  $\beta$ -клеток для поддержания их высокой синтетической активности.



**Рисунок 4 – Уровень флюоресценции инсулин-позитивной области инсулин-синтезирующих клеток различной локализации**

*Примечание:* ПО – панкреатический островок, ИСК – инсулин-синтезирующие клетки, Ац.эпит. – ацинарный эпителий, Пр.эпит. – протоковый эпителий, АДФН – группа здоровых крыс с введением аминоксидогидрофталазидиона натрия, Ал 30 – группа крыс на 30-е сутки после введения аллоксана, Ал 60 – группа крыс на 60-е сутки после введения аллоксана, Ал+АДФН – группа с введением аминоксидогидрофталазидиона натрия на 30-е сутки после введения аллоксана. Статистически значимые отличия ( $P \leq 0,05$ ): 1 – от группы интактных животных, 2 – от группы с АДФН; 3 – от группы на 30-е сутки после введения аллоксана; 4 – от группы на 60-е сутки после введения аллоксана.

Внеостровковые ИСК являются более устойчивыми к действию повреждающих факторов. ИСК агломератов характеризовались низкой чувствительностью к действию повреждения, сохраняя свою интенсивность синтеза инсулина (*рисунок 4*), апоптоза (*рисунок 6*), а также количество клеток (*рисунок 7*) на уровне интактных животных. Устойчивость одиночных ИСК была связана с высокой интенсивностью их новообразования (дифференцировки и транс-дифференцировки), поскольку на фоне значительного повышения уровня апоптоза и отсутствия пролиферации (*рисунок 6*) наблюдалось увеличение их количества (*рисунок 7*).



**Рисунок 5 – Интенсивность пролиферации (Ki-67+) и апоптоза (TUNEL+) ИСК различной локализации в паренхиме поджелудочной железы**

*Примечание:* ПО – панкреатический островок, Ац.эпит. – ацинарный эпителий, Пр.эпит. – протоковый эпителий, АДФН – группа здоровых крыс с введением аминодигидрофталазиона натрия, Ал 30 – группа крыс на 30-е сутки после введения аллоксана, Ал 60 – группа крыс на 60-е сутки после введения аллоксана, Ал+АДФН – группа с введением аминодигидрофталазиона натрия на 30-е сутки после введения аллоксана. Статистически значимые отличия ( $P \leq 0,05$ ): 1 – от группы интактных животных, 2 – от группы с АДФН; 3 – от группы на 30-е сутки после введения аллоксана; 4 – от группы на 60-е сутки после введения аллоксана.

Повреждение ИСК привело к прогрессирующему снижению концентрации инсулина в крови экспериментальных животных и, соответственно, к повышению уровня сахара в крови (*рисунок 8*).

#### **Репаративный потенциал клеток инсулин-продуцирующих структур**

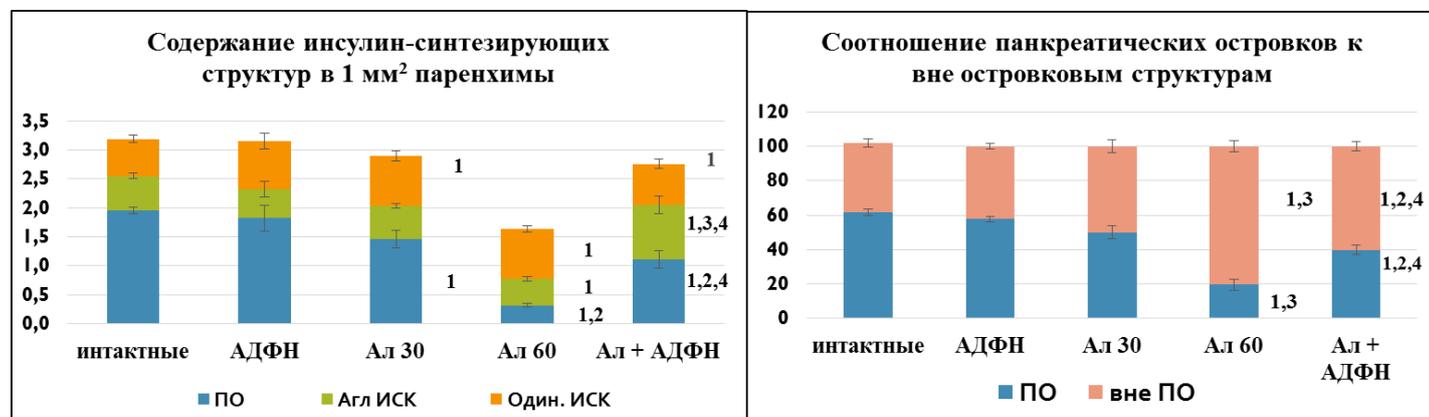
Наряду с различной чувствительностью к повреждению инсулин-синтезирующие структуры также характеризовались различным потенциалом к репарации. В островках прослеживалась реализация двух механизмов развития компенсаторно-приспособительных процессов:

1) На фоне сниженного содержания инсулина наблюдалась активация пролиферации  $\beta$ -клеток. Исследование структуры панкреатических островков свидетельствовало, что активация пролиферации связана с низкой плотностью их  $\beta$ -клеток.

2) Стимуляция синтетической функции  $\beta$ -клеток в островках с высоким содержанием инсулина происходила за счет подавления их пролиферации (*рисунок 5*). Это было связано

с сохранением наибольшей плотности  $\beta$ -клеток в островках, что обеспечивало лучшую коммуникацию и функцию сохранившихся ИСК [Brereton MF, et al., 2015].

Однако, наибольшая интенсивность репарации (новообразование) наблюдается среди одиночных ИСК, тогда как в агломератах она отсутствует.

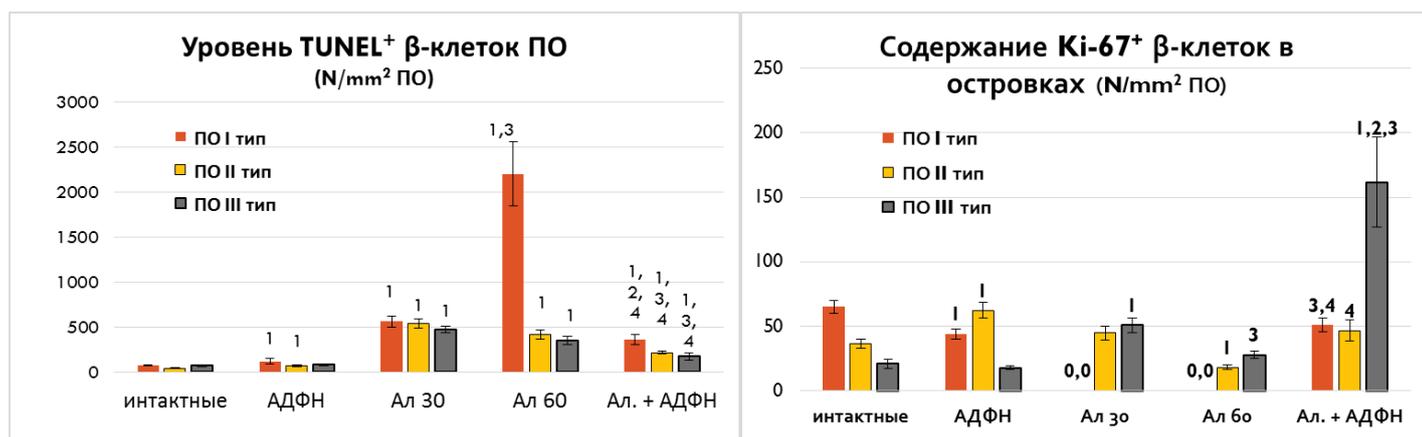


**Рисунок 6 – Содержание инсулин-синтезирующих структур в паренхиме поджелудочной железы и плотность инсулин-синтезирующих клеток в островках и агломератах**

*Примечание:* ПО – панкреатический островок, Агл ИСК – агломераты инсулин-синтезирующих клеток, Один. ИСК – одиночные инсулин-синтезирующие клетки, АДФН – группа здоровых крыс с введением аминокислоты аллоксана натрия, Ал 30 – группа крыс на 30-е сутки после введения аллоксана, Ал 60 – группа крыс на 60-е сутки после введения аллоксана, Ал+АДФН – группа с введением аминокислоты аллоксана натрия на 30-е сутки после введения аллоксана. Статистически значимые отличия ( $P \leq 0,05$ ): 1 – от группы интактных животных, 2 – от группы с АДФН; 3 – от группы на 30-е сутки после введения аллоксана; 4 – от группы на 60-е сутки после введения аллоксана.

### **Влияние макрофагов на функциональную активность, чувствительность к повреждению и регенерацию клеток, синтезирующих инсулин**

Одним из ключевых компонентов микроокружения ИСК являются клетки системы фагоцитирующих мононуклеаров, которые одними из первых реагируют на повреждение инсулин-синтезирующей системы и сами могут выступать в качестве фактора, повреждающего ИСК. В ответ на повышение медиаторов, образующихся в результате гибели ИСК (некроз и апоптоз) [Lenzen S, et al., 2008], и белков стресса (S100A8 и IL-1) [Inoue, H., et al., 2018; Maedler K., et al., 2002.] моноциты / макрофаги мигрировали в зону с наибольшей степенью деструкции ИСК (островки и ацинарная часть) (рисунок 9).



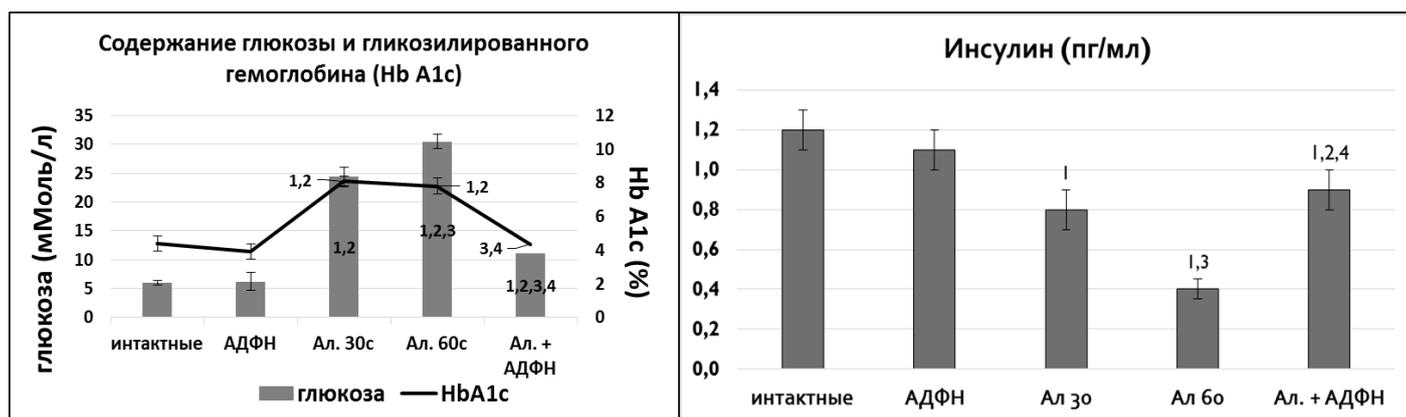
**Рисунок 7 – Интенсивность процессов апоптоза и пролиферации в островках с различным содержанием инсулина**

*Примечание:* ПО – панкреатический островок, АДФН – группа здоровых крыс с введением аминодигидрофталазидиона натрия, Ал 30 – группа крыс на 30-е сутки после введения аллоксана, Ал 60 – группа крыс на 60-е сутки после введения аллоксана, Ал+АДФН – группа с введением аминодигидрофталазидиона натрия на 30-е сутки после введения аллоксана. Статистически значимые отличия ( $P \leq 0,05$ ): 1 – от группы интактных животных, 2 – от группы с АДФН; 3 – от группы на 30-е сутки после введения аллоксана; 4 – от группы на 60-е сутки после введения аллоксана.

При этом моноцитарно-макрофагальная инфильтрация сопровождалась повышением концентрации провоспалительных цитокинов (IL-1 $\alpha$ , IL-6, INF $\gamma$  и TNF $\alpha$ ) в строме органа (рисунок 10). Провоспалительные цитокины сами обладают выраженным цитотоксическим действием [Kumar P., et al., 2016; Lu J, et al., 2020] и способны угнетать синтез и секрецию инсулина [Thomas HE, et al., 2002; Inoue, H., et al., 2018].

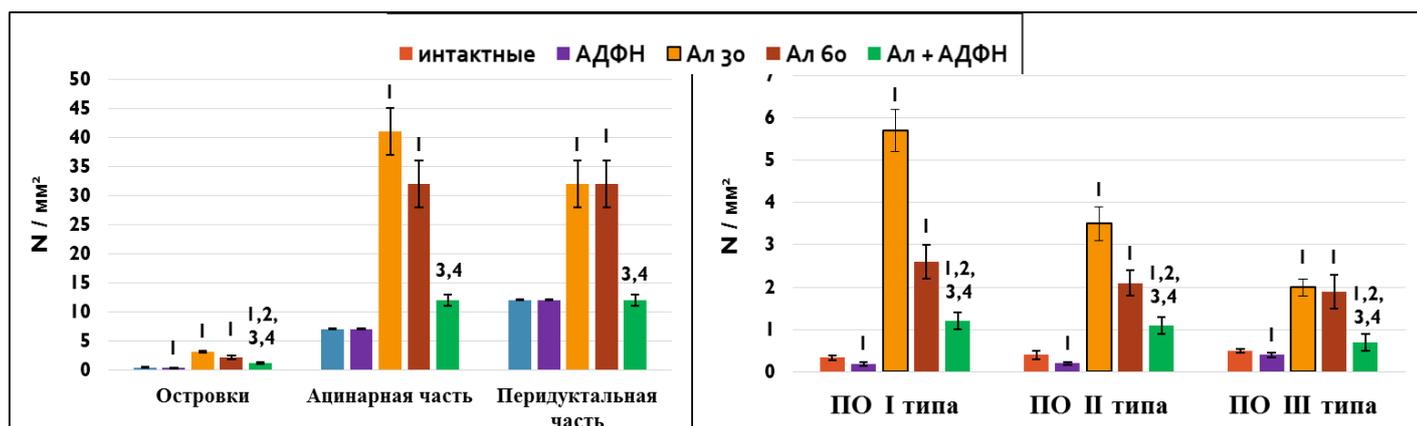
Вместе с этим отмечалось повышение концентрации противовоспалительных цитокинов (IL-10 и IGF-1) в органе (рисунок 10), способных стимулировать новообразование внеостровковых ИСК, что мы и наблюдали (рисунок 7). Это могло быть связано со стимулирующим влиянием гипергликемии на M2 резидентные макрофаги экзокринной части органа [Italiani P, et al., 2014].

Исходя из этого можно предположить, что фармакологическая модуляция функциональной активности макрофагов приведет к изменению морфофункциональных параметров инсулин-синтезирующей системы. Для проверки этой гипотезы здоровым крысам осуществляли введение препарата аминодигидрофталазидиона натрия (АДФН). В результате этого в панкреатических островках отмечалось неравномерное снижение количества макрофагов. При этом, наибольшая степень снижения наблюдалась в островках с высоким содержанием инсулина. В экзокринной части органа количество макрофагов сохранялось нормальным (рисунок 9). При этом в паренхиме органа снижалась концентрация IL-1 $\alpha$  и повышалось содержание IL-10 (рисунок 10).



**Рисунок 8 – Показатели углеводного обмена в крови экспериментальных животных**

*Примечание:* АДФН – группа здоровых крыс с введением аминоксидрофталазида натрия, Ал 30 – группа крыс на 30-е сутки после введения аллоксана, Ал 60 – группа крыс на 60-е сутки после введения аллоксана, Ал+АДФН – группа с введением аминоксидрофталазида натрия на 30-е сутки после введения аллоксана. Статистически значимые отличия ( $P \leq 0,05$ ): 1 – от группы интактных животных, 2 – от группы с АДФН; 3 – от группы на 30-е сутки после введения аллоксана; 4 – от группы на 60-е сутки после введения аллоксана.

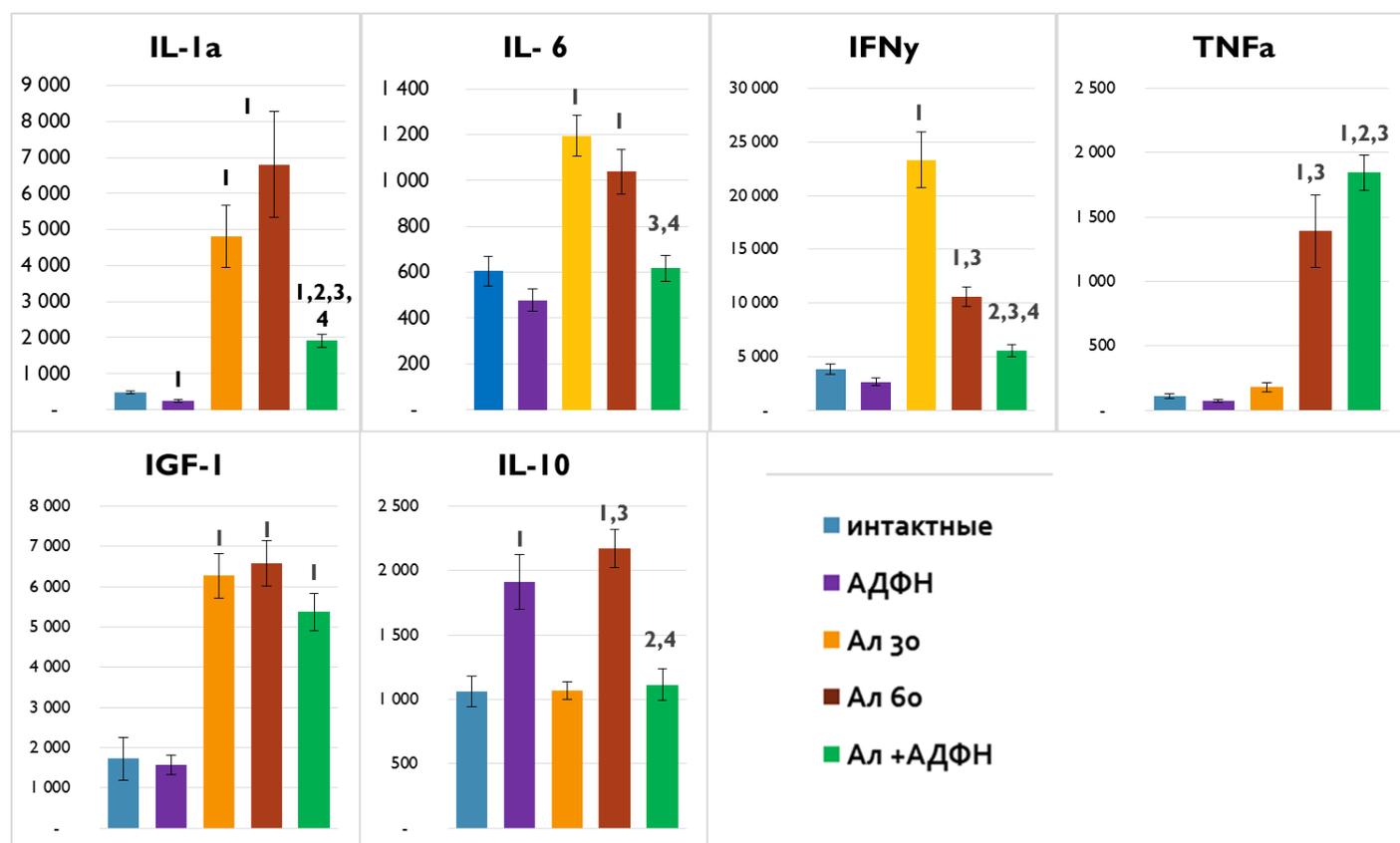


**Рисунок 9 – Содержание макрофагов в паренхиме поджелудочной железы**

*Примечание:* ПО – панкреатический островок, АДФН – группа здоровых крыс с введением аминоксидрофталазида натрия, Ал 30 – группа крыс на 30-е сутки после введения аллоксана, Ал 60 – группа крыс на 60-е сутки после введения аллоксана, Ал+АДФН – группа с введением аминоксидрофталазида натрия на 30-е сутки после введения аллоксана. Статистически значимые отличия ( $P \leq 0,05$ ): 1 – от группы интактных животных, 2 – от группы с АДФН; 3 – от группы на 30-е сутки после введения аллоксана; 4 – от группы на 60-е сутки после введения аллоксана.

Это, в свою очередь, способствовало активации дифференцировки / созревания предшественников ИСК в протоковом эпителии (рисунок 7) и пролиферации ИСК агломератов (рисунок 6). При этом снижение концентрации IL-1 привело к повышению уровня апоптоза  $\beta$ -клеток панкреатических островков (рисунок 6).

Вместе с этим было выявлено разнонаправленное изменение морфофункциональных параметров  $\beta$ -клеток островков с различной синтетической активностью. В островках с высоким содержанием инсулина отмечалось снижение пролиферативной активности их  $\beta$ -клеток, а в островках со средним содержанием инсулина – повышение пролиферации  $\beta$ -клеток (рисунк 5). При этом прослеживалась прямая зависимость уровня пролиферации  $\beta$ -клеток от их синтетической активности ( $R$  Спирмена = 0,56 при  $P=0,04$ ).

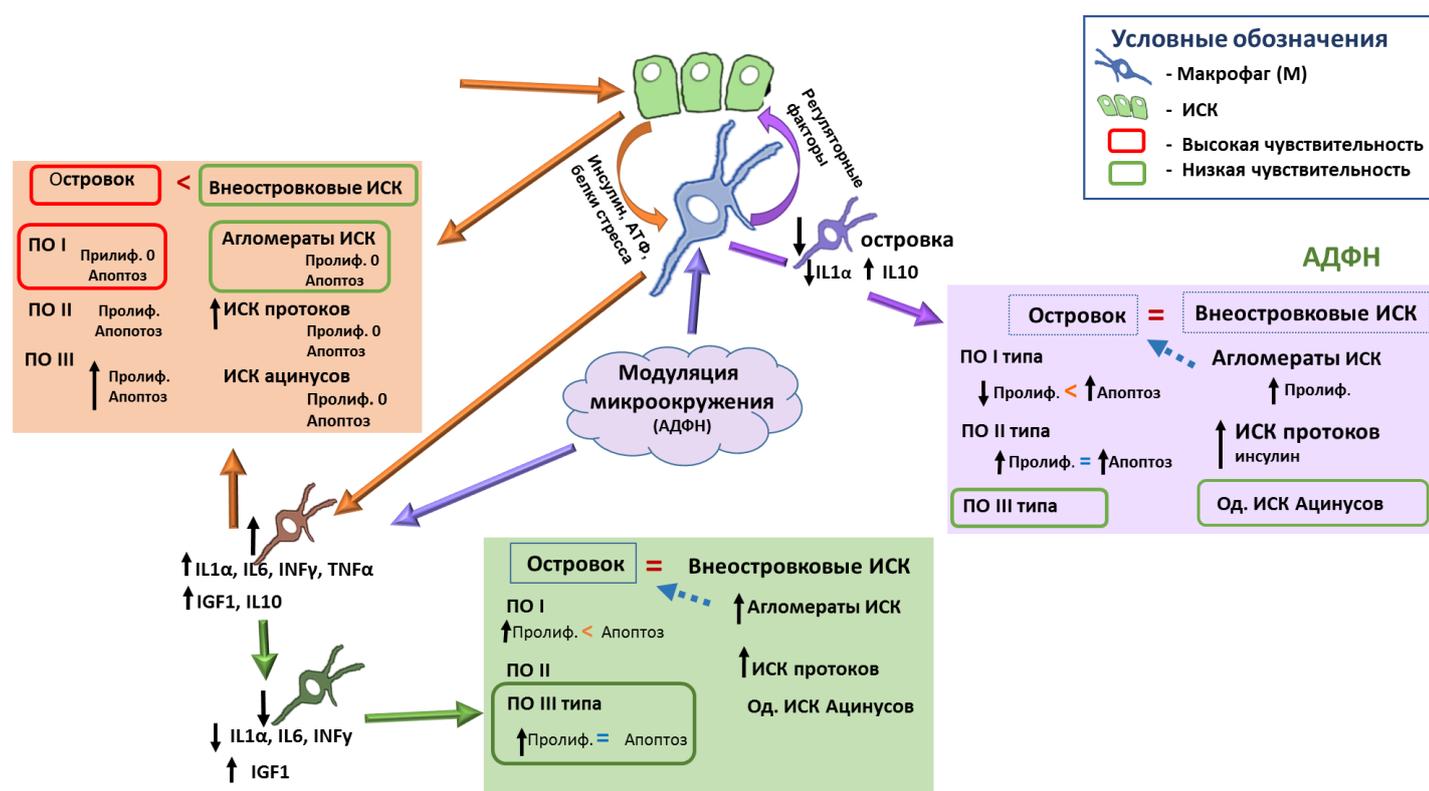


**Рисунок 10 – Концентрация про- и противовоспалительных цитокинов в гомогенате поджелудочной железы (пг/мл)**

*Примечание:* АДФН – группа здоровых крыс с введением аминодигидрофталазидиона натрия, Ал 30 – группа крыс на 30-е сутки после введения аллоксана, Ал 60 – группа крыс на 60-е сутки после введения аллоксана, Ал+АДФН – группа с введением аминодигидрофталазидиона натрия на 30-е сутки после введения аллоксана. Статистически значимые отличия ( $P \leq 0,05$ ): 1 – от группы интактных животных, 2 – от группы с АДФН; 3 – от группы на 30-е сутки после введения аллоксана; 4 – от группы на 60-е сутки после введения аллоксана.

Введение препарата АДФН в условиях патологии привело к снижению количества инфильтрирующих макрофагов (рисунк 9) и концентрации провоспалительных цитокинов (рисунк 10), с выраженным цитотоксическим действием (INF $\gamma$ , IL-1 $\alpha$ , IL-6) в паренхиме поджелудочной железы. Это, в свою очередь, способствовало снижению уровня апоптоза ИСК (рисунк 6), и сохранению общего количества ИСК в сравнении с предыдущем сроком

наблюдения (рисунк 7) в результате высокой пролиферации  $\beta$ -клеток в панкреатических островках (рисунк 6), а также новообразования внеостровковых ИСК (рисунк 7). При этом, наибольшая активация пролиферации  $\beta$ -клеток наблюдалась в островках с низким содержанием инсулина (рисунк 5, 11). В результате активация репаративных процессов под действием модуляции функциональной активности макрофагов способствовала сохранению концентрации инсулина на уровне предыдущего срока наблюдения и соответствующему снижению уровня глюкозы (рисунк 8).



**Рисунк 11 – Схема взаимного влияния ИСК и их микроокружения.**

*Примечание:* АДФН – аминодигидрофталазиндион натрия, M1 – про-воспалительно активированные макрофаги, M2 – противовоспалительно активированные макрофаги, Пролиф. – пролиферация (Ki-67), ПО – панкреатический островок, ПО I / II / III типа – панкреатический островок с высоким / средним / низким содержанием инсулина в его  $\beta$ -клетках, ИСК – инсулин-синтезирующие клетки, Од. ИСК – одиночные инсулин-синтезирующие клетки.

Таким образом, ИСК поджелудочной железы характеризуются выраженной гетерогенностью своей морфологии, синтетической, пролиферативной и апоптотической активности, а также чувствительности к повреждению в зависимости от своей локализации и функциональной активности. Наиболее чувствительными к действию повреждения являются  $\beta$ -клетки панкреатических островков с высоким содержанием инсулина, в то время

как ИСК агломератов резистентны, а одиночные клетки обладают высокой скоростью восстановления в данных условиях.

Повреждение ИСК оказывает значительное влияние на их микроокружение, также, как и модуляция микроокружения с помощью препарата аминодигидрофталазиндиона натрия (противовоспалительное, антиоксидантное действие) на морфофункциональные характеристики ИСК. При этом ИСК островков с низким содержанием инсулина и ацинарного эпителия – наиболее устойчивы к модуляции микроокружения. В островках с высоким содержанием инсулина наблюдается разнонаправленное изменение уровня пролиферации и апоптоза  $\beta$ -клеток, а в островках со средним содержанием инсулина – синхронное их увеличение. В экзокринной части растет пролиферация ИСК агломератов, число ИСК протоков и содержание инсулина в них.

Введение препарата на фоне повреждения ИСК способствует снижению количества макрофагальной инфильтрации паренхимы поджелудочной железы, провоспалительных цитокинов с выраженным цитотоксическим действием и уровня апоптоза ИСК, а также увеличению количества ИСК и их синтетической функции вне зависимости от локализации. При этом наибольшая активация пролиферации ИСК наблюдается в островках с низким содержанием инсулина (*рисунок 11*).

## ВЫВОДЫ

1. В физиологических условиях инсулин-синтезирующие клетки, представленные  $\beta$ -клетками панкреатических островков, одиночными клетками экзокринного эпителия и их агломератами, значительно различаются по своим морфофункциональным характеристикам, а также по соотношению пролиферации и апоптоза в зависимости от своей локализации в паренхиме поджелудочной железы.

2. Модуляция секреторной активности макрофагов с помощью препарата аминодигидрофталазиндиона натрия у здоровых животных приводит к разнонаправленному изменению соотношения процессов образования и апоптоза инсулин-синтезирующих клеток в зависимости от локализации в паренхиме поджелудочной железы.

3. В условиях патологии, вызванной введением аллоксана, наибольшей чувствительностью к повреждению обладают инсулин-синтезирующие клетки панкреатических островков с высоким содержанием инсулина, агломераты наиболее резистентны, а одиночные инсулин-синтезирующие клетки реагируют на него увеличением количества.

4. Компенсаторно-приспособительные реакции на повреждение инсулин-синтезирующих клеток представлены гиперплазией (пролиферация и дифференцировка клеток-предшественников в протоковом эпителии) и гипертрофией клеток на фоне отсутствия их пролиферации; первая преимущественно характерна для  $\beta$ -клеток островков

с низким содержанием инсулина и одиночных инсулин-синтезирующих клеток протокового эпителия, а вторая – для  $\beta$ -клеток островков с высоким содержанием инсулина.

5. Модуляция секреторной активности макрофагов с помощью препарата аминодигидрофталазидиона натрия в условиях повреждения инсулин-синтезирующих клеток способствует снижению макрофагальной инфильтрации и концентрации цитотоксических провоспалительных цитокинов в поджелудочной железе, что, в свою очередь, приводит к снижению уровня апоптоза инсулиноцитов, повышению их количества и синтетической активности.

### ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Модуляторы функциональной активности макрофагов, например, аминодигидрофталазиндион натрия, могут быть использованы в качестве перспективных средств при разработке новых способов фармакологической терапии нарушений углеводного обмена.

2. В ходе трансплантационной терапии необходимо учитывать присущую инсулин-синтезирующим структурам гетерогенность морфофункциональных характеристик, устойчивости к повреждению и репаративного потенциала.

**Благодарности.** Автор выражает искреннюю благодарность специалистам, чей вклад способствовал работе над диссертацией: руководителю лаборатории морфологии и биохимии доктору биологических наук И.Г. Даниловой, совместно с которой осуществлялось планирование эксперимента и анализ полученных результатов, доктору медицинских наук, профессору М.Т. Абидову, предоставившему аминодигидрофталазиндион натрия для проведения этого исследования, и старшему научному сотруднику ИИФ УрО РАН, кандидату биологических наук И.Ф. Гетте, совместно с которой осуществлялось моделирование повреждения ИСК и определение биохимических показателей крови экспериментальных животных.

### СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

*Статьи в научных изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ (по специальности 3.3.3. Патологическая физиология) и/или индексируемых в МБД – Scopus, RSCI, PubMed*

1. Влияние макрофагов на инсулин синтезирующую систему в норме и при патологии / **Т.С. Булавинцева**, Б.Г. Юшков, И.Г. Данилова, М.Т. Абидов // Медицинская иммунология. – 2023. – Т. 25, №2. – С. 289-302. doi: 10.15789/1563-0625-IOM-2534. (Q4, Scopus = 0,6; RSCI; IF PИИЦ = 0,559)

2. Булавинцева, Т. С. Морфофункциональная характеристика инсулин-синтезирующих клеток различной локализации в поджелудочной железе интактных крыс / Т.С. Булавинцева, Б.Г. Юшков, И.Г. Данилова // Цитология. – 2022. – Т. 64, №1. – С. 70-76. doi: 10.31857/S0041377122010035. (Q4, Scopus = 0,8; RSCI; IF PИИЦ = 0,481) (переводная версия – **Bulavintseva, T.S.** Morphofunctional characteristic of insulin-producing cells of different localization in the pancreas of intact rats / T.S. Bulavintseva, B.G. Yushkov, I.G. Danilova // Cell and Tissue Biology. – 2022. – Vol. 16, №3. – P. 245–250. (Q4, Scopus = 0,8; PubMed)
3. Цитокиновая регуляция регенераторных процессов в поджелудочной железе при аллоксановом сахарном диабете у крыс и его коррекции соединениями ряда 1,3,4-тиадиазина и липоевой кислотой / И.Г. Данилова, В.В. Емельянов, И.Ф. Гетте, С.Ю. Медведева, **Т.С. Булавинцева**, М.В. Черешнева, Л.П. Сидорова, В.А. Черешнев, К.В. Соколова // Медицинская иммунология. – 2018. – Т. 20, №1. – С. 35-44. doi: 10.15789/1563-0625-2018-1-35-44. (Q4, Scopus = 0,6; RSCI; IF PИИЦ = 0,559)
4. Особенности развития компенсаторных процессов в инсулинсинтезирующей системе при аллоксановом диабете / **Т.С. Булавинцева**, Б.Г. Юшков, Л.В. Соколова, И.Г. Данилова // Российский Физиологический журнал им. И.М. Сеченова. – 2018. – Т. 104, №11. – С. 1291-1300. doi: 10.1134/S0869813918110031. (RSCI; PubMed; IF PИИЦ = 0,64)
5. Partial recovery from alloxan-induced diabetes by sodium phthalhydrazide in rats / I.G. Danilova, **T.S. Bulavintseva**, I.F. Gette, S.Y. Medvedeva, V.V. Emelyanov, M.T. Abidov // Biomed. Pharmacother. – 2017. – №95. – P. 103-110. doi: 10.1016/j.biopha.2017.07.117. (Q1, Scopus – 12,6; WOS –Q1; PubMed)
6. Атомно-силовая микроскопия эритроцитов и метаболические нарушения при экспериментальном сахарном диабете и его коррекции липоевой кислотой / В.В. Емельянов, Д.В. Леонтьев, А.В. Ищенко, **Т.С. Булавинцева**, Е.А. Саватеева, И.Г. Данилова // Биофизика. – 2016. – № 5. – С. 922–926. (Q4, Scopus = 1,2; PubMed; IF PИИЦ = 0,843)
7. Реакции системы фагоцитирующих мононуклеаров на хроническую гипергликемию / **Т.С. Булавинцева**, И.Г. Данилова, С.А. Бриллиант, С.Е. Смирных, М.Т. Абидов // Биофизика. – 2016. – №5. – С. 936–940. (Q4, Scopus = 1,2; PubMed; RSCI; IF PИИЦ = 0,843)
8. Morphological restructuring of myocardium during the early phase of experimental diabetes mellitus / I.G. Danilova, P.A. Sarapultsev, S.U. Medvedeva, I.F. Gette, **T.S. Bulavintseva**, A.P. Sarapultsev // Anat. Rec. (Hoboken). – 2015. – Vol. 298, №2. – P. 396-407. doi: 10.1002/ar.23052. (Q2, Scopus – 4,3; WOS –Q2; PubMed)
9. **Булавинцева, Т.С.** Роль макрофагов в стимуляции пролиферативной активности  $\beta$ -клеток панкреатического островка в условиях экспериментального сахарного диабета. / Т.С.

Булавинцева, И.Г. Данилова // Вестник уральской медицинской академической науки. – 2014. – №3. – С. 11-13. (ВАК – К2; IF РИНЦ = 0,127)

10. Гетте, И.Ф. Влияние модулирования активности макрофагов на содержание лейкоцитов периферической крови и костного мозга крыс с аллоксановым диабетом / И.Ф. Гетте, **Т.С. Булавинцева** // Вестник уральской медицинской академической науки. – 2014. – №3. – С. 19-20. (ВАК – К2; IF РИНЦ = 0,127)

11. Коррекция гистоморфометрических характеристик органов иммунопоза у крыс с аллоксановым диабетом посредством модуляции активности макрофагов / С.Ю. Медведева, **Т.С. Булавинцева**, И.Г. Данилова, И.Ф. Гетте, Б.Г. Юшков, С.В. Ломаева, М.Т. Абидов // Вестник уральской медицинской академической науки. – 2013. – №2. – С. 85-88. (ВАК – К2; IF РИНЦ = 0,115)

12. Особенности обмена биополимеров соединительной ткани в печени крыс с аллоксановым диабетом / С.В. Ломаева, И.Ф. Гетте, **Т.С. Булавинцева**, С.Е. Переведенцева, И.Г. Данилова // Бюллетень сибирской медицины. – 2013. – №6. – С. 38-43. doi: 10.20538/1682-0363-2013-6-38-42. (Q4, Scopus – 0,7; RSCI; ВАК – К1; IF РИНЦ = 0,7)

13. Токсическое действие аллоксана в динамике развития аллоксанового диабета / С.Ю. Медведева, **Т.С. Булавинцева**, И.Г. Данилова, И.Ф. Гетте, В.Г. Сенцов // Вестник уральской медицинской академической науки. – 2012. – №3. – С. 30-33. (ВАК – К2; IF РИНЦ = 0,225)

14. Модулирующее воздействие макрофагов на восстановление структурных изменений сосудистой оболочки глаза при экспериментальном сахарном диабете / И.Г. Данилова, С.Ю. Медведева, **Т.С. Булавинцева**, И.Ф. Гетте, С.Е. Смирных, М.В. Черешнева, М.Т. Абидов // Уральский медицинский журнал. – 2011. – №01. – С. 49-53. (ВАК – К3; IF РИНЦ = 0,233)

#### *Публикации в других изданиях*

15. Особенности структуры миокарда в ранние сроки развития диабета / И.Г. Данилова, С.В. Ломаева, **Т.С. Булавинцева**, К.В. Соколова // Здоровье, демография, экология финно-угорских народов. – 2017. – №3. – С. 55-58. (IF РИНЦ = 0,144)

#### *Публикации в материалах научных конференций*

16. Manifestation of the regenerative potential of beta cells of pancreatic islets during modulation of macrophage activity under conditions of experimental diabetes mellitus / К. Sokolova, I. Gette, I. Danilova, **T. Bulavintseva**, M. Abidov // Virchows Archiv. – 2018. – Vol. 473(Suppl 1). – P. S68-S69. doi: 10.1007/s00428-018-2493-z. (Q1, Scopus – 6,8; WOS – Q2)

17. Влияние активации макрофагального звена иммунной системы на состояние селезенки и тимуса при аллоксановом диабете / **Т.С. Булавинцева**, С.Ю. Медведева, И.Ф. Гетте, М.Т.

Абидов // Медицинская иммунология. – 2009. – Т. 11, №4-5. – С. 305-306. (*Q4, Scopus = 0,6; IF PИИЦ = 0.376*)

18. Медведева, С.Ю. Влияние макрофагов на репаративную регенерацию островкового аппарата поджелудочной железы при аллоксановом диабете / С.Ю. Медведева, Т.С. Булавинцева, И.Г. Данилова // Вестник уральской медицинской академической науки. – 2011. – №2/1(35). – С. 46-47. (*ВАК – К2; IF PИИЦ = 0,225*)

#### Патент

**Патент № 2534411** С1 Российская Федерация, МПК G09В 23/28. способ моделирования аллоксанового диабета: / И. Г. Данилова, И. Ф. Гетте, Т. С. Булавинцева; заявитель Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт иммунологии и физиологии Уральского отделения РАН. – № 2013125897/14: заявл. 04.06.2013: опубл. 27.11.2014, Бюл. № 33. – 7с.

### СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АДФН – аминоксигидрофталазид натрия

АТФ – аденозинтрифосфат

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

ИСК – инсулин-синтезирующие клетки

ИФА – иммуноферментный анализ

отн.ед. – относительные единицы

ПО – панкреатический островок

СФМ – система фагоцитирующих мононуклеаров

IGF-1 (insulin-like growth factor 1) – инсулино-подобный фактор роста-1

IL (interleukin) – интерлейкин

INF $\gamma$  (interferon gsmma) – интерферон гамма

N /мм<sup>2</sup> – штук в 1 мм<sup>2</sup>

PBS (phosphate-buffered saline) – фосфатно-солевой буфер

TNF $\alpha$  (tumor necrosis factor alpha) – фактор некроза опухоли

TUNEL (terminal deoxynucleotidyl) – маркировка концевых участков dUTP терминальной дезоксирибонуклеотидилтрансферазы

БУЛАВИНЦЕВА ТАТЬЯНА СЕРГЕЕВНА

**ВЛИЯНИЕ МАКРОФАГОВ НА СОСТОЯНИЕ ИНСУЛИН-  
СИНТЕЗИРУЮЩИХ КЛЕТОК РАЗЛИЧНОЙ ЛОКАЛИЗАЦИИ В  
ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

3.3.3. Патологическая физиология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата биологических наук