

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, член-корреспондента РАН, профессора РАН,
Заслуженного деятеля науки РФ Перцова Сергея Сергеевича
на диссертационную работу Серенко Евгения Владимировича
«Иммуномодулирующие и нейropsychотропные эффекты аминазин-
модифицированных иммунокомпетентных клеток в модели стресс-
индуцированной агрессии», представленную на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук по специальности 3.2.7. Иммунология

Актуальность темы

Патологическая агрессия, особенно вызванная негативными последствиями длительного стресса и часто проявляющаяся при различных психоневрологических расстройствах, является одной из актуальных проблем современности, имеющей большое медико-биологическое и социальное значение. Это определяется её высокой распространенностью среди населения всего мира, ежегодным ростом темпов заболеваемости, сложностями диагностики, недостаточно хорошо разработанными подходами к профилактике и терапии. Существуют многие факторы способные индуцировать агрессивное поведение: генетическая предрасположенность, проблемы с психическим здоровьем, военные конфликты, террористические акты, эмоциональное выгорание, употребление психоактивных веществ и др. Таким образом, решение этой проблемы привлекает внимание специалистов в области медицины, биологии, психологии и социологии.

В настоящее время имеются доказательства того, что нарушения нейроиммунного взаимодействия, проявляющиеся, в частности, в изменении количества и активности иммунокомпетентных клеток, цитокинового профиля биологических жидкостей, играют важную роль в формировании агрессивной стратегии поведения. При стресс-индуцированной агрессии периферические цитокины, проникая через гематоэнцефалический барьер, оказывают влияние на цитокиновую сеть мозга. Вовлечение цитокинов в

патофизиологические механизмы агрессии обусловлено модулирующим эффектом на нейротрансмиттерные системы, нейроэндокринные функции, нейрональную активность и пластичность. В этом аспекте перспективным представляется поиск новых подходов к коррекции агрессии с точки зрения направленного воздействия на процессы нейроиммунных взаимодействий.

Поведенческие и иммуномодулирующие эффекты антипсихотических средств, которые применяются в терапии сопровождающихся агрессивным поведением расстройств, опосредованы, в том числе, изменением профиля цитокинов в периферических тканях и структурах головного мозга, а также функциональной активности нейротрансмиттерных систем. Однако, несмотря на значительные достижения в этой области, используемые для купирования повышенной агрессивности антипсихотики в большинстве случаев не обеспечивают полного исцеления. Кроме того, данные препараты часто требуют длительного приема и имеют целый ряд побочных эффектов, ограничивающих их применение. При этом остается большой процент пациентов с хроническими симптомами, резистентностью к проводимому лечению. Вышесказанное обуславливает важность и своевременность исследований, направленных на дальнейшее изучение патофизиологических механизмов патологической агрессии, а также поиск новых эффективных методов её коррекции, основанных на иммунологических подходах.

Перечисленное выше обуславливает актуальность диссертационного исследования, выполненного Е.В. Серенко. Целью представленной работы явилось изучение влияния модифицированных *in vitro* амиразином иммунокомпетентных клеток селезенки на функциональную активность иммунной, гемопоэтической и нервной систем, а также поведенческий фенотип реципиентов в модели стресс-индуцированной агрессии у мышей.

Опираясь на такие факты, как

- тесная взаимосвязь психо- и иммунопатологии,
- однонаправленное влияние большинства антипсихотиков на клетки нервной и иммунной систем,

– способность иммунокомпетентных клеток с определенной функциональной активностью, в том числе, модулированной психоактивными препаратами, направлено изменять функции ЦНС (включая поведенческие реакции),
– выраженные рецептор-опосредованные психонейроиммуномодулирующие свойства аминазина

позволили автору сформулировать гипотезу о возможности редактирования агрессивного фенотипа путем трансплантации прекультивированных с антипсихотиком аминазином иммунокомпетентных клеток. Диссертационное исследование Е.В. Серенко посвящено подтверждению данной гипотезы.

Соответствие темы диссертации научной специальности

Тема диссертационной работы Е.В. Серенко полностью соответствует заявленной научной специальности 3.2.7. Иммунология (область науки – медицинские науки), направлениями исследований которой, согласно паспорту специальности, являются, в частности, изучение механизмов врожденного и адаптивного иммунитета в норме и при патологии; исследование иммунных механизмов различных физиологических процессов (регенерации, репродукции, старении, нейроэндокринных взаимодействиях и др.); изучение патогенеза иммуноопосредованных и других заболеваний; разработка и усовершенствование методов диагностики, профилактики и лечения инфекционных, аллергических и других иммунопатологических процессов; разработка способов воздействия на иммунную систему с помощью фармакологических препаратов и методов иммунобиотерапии; исследование эффективности и безопасности этих воздействий.

Научная новизна диссертации

В диссертации Е.В. Серенко впервые продемонстрировано, что модифицированные *in vitro* аминазином иммунокомпетентные клетки селезенки агрессивных самцов (СВАхС57BL/6)F1 после трансплантации сингенным агрессивным реципиентам оказывают выраженное позитивное иммуно- и нейропсихомодулирующее влияние путём воздействия на патогенетические механизмы стресс-индуцированной агрессии.

В представленной работе установлено, что модифицированные *ex vivo* аминазином иммунокомпетентные клетки селезенки агрессивных доноров оказывают положительный иммуномодулирующий эффект у агрессивных реципиентов, проявляющийся в снижении повышенных в состоянии агрессивности антителообразования при системном иммунном ответе, пролиферативной активности спленоцитов, спонтанной и митоген-стимулированной продукции этими клетками провоспалительных цитокинов IL-2, IFN- γ , а также стимулированной продукции IL-6, TNF- α при росте продукции IL-4 (ограничивающего активность Т-хелперов 1 типа).

Автором впервые выявлен корригирующий эффект аминазин-модифицированных спленоцитов на показатели гемопоза у сингенных агрессивных реципиентов. Это проявилось в ослаблении в костном мозге гранулоцитарно-макрофагального направления дифференцировки гемопоэтической стволовой клетки, а также в снижении в периферической крови популяций лейкоцитов, моноцитов, сегментоядерных нейтрофилов и лимфоцитов (повышенных при стресс-индуцированной агрессии).

В диссертационном исследовании получены новые данные о том, что трансплантация прекультивированных с аминазином спленоцитов вызывает у агрессивных сингенных реципиентов снижение уровня провоспалительных цитокинов IL-1 β , IL-2, IL-6 и IFN- γ в гиппокампе, IFN- γ и IL-6 в гипоталамусе, IL-1 β во фронтальной коре. В указанных условиях обнаружено повышение содержания противовоспалительного цитокина IL-10 в гиппокампе и гипоталамусе, а также IL-4 в гипоталамусе и стриатуме. Данные изменения наблюдались на фоне снижения экспрессии маркера активированной микроглии Iba-1 в СА3 зоне гиппокампа, фронтальной коре и гипоталамусе, что иллюстрирует снижение выраженности характерного для стресс-индуцированной агрессии нейровоспаления.

Документированы неизвестные ранее факты – увеличение содержания BDNF в гиппокампе и фронтальной коре, рост плотности пирамидных нейронов в СА3 зоне гиппокампа, – свидетельствующие о повышении уровня

пластичности мозга у агрессивных реципиентов после трансплантации аминазин-модифицированных спленоцитов сингенных агрессивных доноров.

Е.В. Серенко впервые установлено, что трансплантация аминазин-модифицированных иммунокомпетентных клеток селезенки приводит к редактированию агрессивного поведения сингенных реципиентов. Сказанное проявляется в снижении агрессивной мотивации, уровня агрессивности и эмоциональной реактивности, стимуляции исследовательского поведения. Продемонстрировано, что редактирующее агрессивный фенотип влияние аминазин-модифицированных иммунокомпетентных клеток селезенки преимущественно опосредуется входящими в их состав лимфоцитами.

Теоретическая и практическая значимость полученных автором диссертации результатов

Экспериментальное моделирование стресс-индуцированной агрессии – один из основных подходов к изучению патогенетических механизмов заболевания и поиска новых эффективных методов его терапии. В связи с этим, диссертационная работа Е.В. Серенко имеет большое теоретическое и научно-практическое значение, заключающееся в расширении представлений о роли иммунных клеток и, в частности, изменения их функционального фенотипа в патогенетических механизмах стресс-индуцированной агрессии. Автором продемонстрирована возможность редактирования агрессивного фенотипа аминазин-модифицированными иммунокомпетентными клетками. Путём воздействия на патогенетические механизмы агрессии, указанные клетки оказывают корректирующий эффект на ряд показателей функциональной активности иммунной, гемопоетической и нервной систем, включая купирование агрессивного поведения. Показаны цитокин-опосредованные механизмы редактирующего агрессивный фенотип эффекта прекультивированных с аминазином иммунокомпетентных клеток селезенки.

Полученные в ходе диссертационного исследования результаты могут служить экспериментальным обоснованием возможности и перспективности иммунотерапии агрессии аутологичными иммунокомпетентными клетками с

модифицированной *ex vivo* антипсихотиком функциональной активностью. Данный подход основан на использовании клеточных технологий, исключает многие негативные побочные эффекты, возникающие при непосредственном приеме антипсихотиков. Практическая значимость представленной работы определяется перспективой расширения возможностей использования стандартных психофармакологических средств. Выявленные в исследовании факты позволят преодолеть часто проявляющуюся в психиатрии полную или частичную резистентность пациентов к указанным препаратам. Результаты диссертационной работы могут быть использованы в образовательном процессе при подготовке лекционного материала и проведении научных семинаров для студентов, аспирантов и ординаторов в ВУЗах медико-биологического профиля.

Общая оценка диссертации

Диссертация соответствует требованиям Национального стандарта Российской Федерации ГОСТ Р 7.0.11–2011; имеет традиционную структуру и включает в себя введение, главы «Обзор литературы», «Материалы и методы исследования», «Результаты собственных исследований», «Обсуждение результатов», заключение, выводы, список используемой литературы. Материалы диссертации изложены на 194 страницах машинописного текста, иллюстрированы 29 рисунками и 8 таблицами. Библиографический указатель содержит 407 цитируемых источников, включающих работы отечественных и зарубежных авторов.

Во введении автором четко и убедительно представлены необходимые элементы диссертационной работы: актуальность и степень разработанности темы исследования; цель и задачи, сформулированные для её достижения; теоретическая и научно-практическая значимость полученных результатов; положения, выносимые на защиту; методология и методы диссертационного исследования; содержится информация о степени достоверности, апробации и полноте опубликования представленных результатов, личном вкладе автора в их получение.

Цель работы сформулирована ясно, полностью соответствует теме диссертации. Задачи исследования соответствуют поставленной цели. Положения, выносимые на защиту, отражают наиболее существенные результаты выполненного исследования.

Первая глава диссертации – «Обзор литературы» – изложена на 44 страницах, соответствует теме диссертации и свидетельствует о достаточной ориентированности автора в исследуемой проблеме. Глава состоит из шести основных разделов, в которых:

- представлена характеристика агрессии, как социально значимой проблемы в современном мире;
- подробно описаны известные на сегодняшний день иммунологические и патофизиологические механизмы развития агрессивной стратегии поведения при ряде психических расстройств;
- показана роль микроглии, как иммунной компоненты мозга, в патогенезе агрессии;
- даны сведения о нейроанатомии агрессии;
- описаны методы моделирования агрессивного фенотипа с акцентом на модели стресс-индуцированной агрессии;
- освещены подходы к коррекции агрессивного поведения и охарактеризованы используемые с этой целью психотропные препараты.

Большое внимание уделено описанию иммуномодулирующих свойств эталонного антипсихотика аминазина, а также молекулярных мишеней, опосредующих эффекты препарата. В заключении к литературному обзору автор делает вывод о том, что фенотипическое и функциональное сходство клеточных элементов иммунной и нервной систем обуславливает теоретическую возможность использования психоактивных препаратов, в частности аминазина, с целью направленного изменения (в позитивную сторону) функциональных свойств иммунокомпетентных клеток при агрессии. Существенно, что данный эффект препарата реализуется путём его воздействия на общие с клетками нервной ткани молекулярные мишени. Это

даёт возможность применения аминазин-модифицированных клеток для редактирования агрессивного фенотипа.

В главе «Материалы и методы» автор представляет характеристику использованных в работе экспериментальных животных; корректно и подробно описывает применяемые методы исследования, которые являются адекватными для решения поставленных задач.

В третьей главе представлены непосредственно результаты работы. Обращает на себя внимание хорошо продуманный дизайн диссертационного исследования. Автором предварительно проведена валидизация выбранной экспериментальной модели на мышах-самцах (СВА х С57В1/6)F1. Оценка сформированности агрессивного фенотипа у животных после многократных побед в ежедневных агонистических взаимодействиях с субмиссивным партнером представлена в разделе 3.1.

Раздел 3.2 посвящен характеристике функциональной активности трансплантированных клеток – иммунокомпетентных клеток селезенки агрессивных самцов (СВА х С57В1/6)F1 после *in vitro* обработки аминазином.

Раздел 3.3, занимающий основное место в главе, посвящен описанию влияния *ex vivo* аминазин-модифицированных иммунокомпетентных клеток селезенки (неразделенной суспензии спленоцитов и их лимфоцитарной фракции) агрессивных доноров (СВА х С57В1/6)F1 на показатели функциональной активности иммунной, гемопозитической и нервной систем сингенных агрессивных реципиентов.

Представленные в разделе 3.3.1 данные свидетельствуют о том, что прекультивированные с аминазином спленоциты агрессивных доноров после трансплантации сингенным агрессивным реципиентам оказывают выраженное позитивное иммуномодулирующее влияние, индуцируя снижение повышенных в состоянии агрессивности антителообразования в селезенке при системном иммунном ответе и пролиферативной активности спленоцитов. Показана модуляция спонтанной и митоген-стимулированной продукции указанными клетками цитокинов (IL-2, IL-6, INF- γ , TNF- α и IL-4),

нормализация их Th1/Th2 баланса за счет снижения провоспалительной активности спленоцитов реципиентов.

В разделе 3.3.2 представлены результаты, свидетельствующие о корректирующем воздействии трансплантированных клеток на показатели гемопоэза. Сказанное находит отражение в нормализации в костном мозге гранулоцитарно-макрофагального (КОЕ-ГМ) направления дифференцировки гемопоэтической стволовой клетки, количественного состава моноцитов, сегментоядерных нейтрофилов и лимфоцитов в периферической крови.

В разделе 3.3.3 охарактеризованы нейрорепаративные эффекты трансплантированных аминазин-модифицированных иммунокомпетентных клеток селезенки, проявляющиеся в позитивных изменениях структурно-функциональных показателей нервной системы агрессивных реципиентов. Показано редактирование агрессивного поведения – снижение агрессивной мотивации, уровня агрессивности и эмоциональной реактивности, стимуляция исследовательской активности – на фоне снижения степени нейровоспаления. Это подтверждается обнаруженным в работе снижением содержания ряда провоспалительных цитокинов (IL-1 β , IL-2, IL-6, INF- γ) в патогенетически значимых для агрессии структурах головного мозга, а именно в гиппокампе, гипоталамусе, фронтальной коре и стриатуме. Данные изменения сопровождаются повышением уровня противовоспалительного цитокина IL-10, а также IL-4, индуцирующего поляризацию активированной микроглии в сторону противовоспалительного M2 фенотипа. В указанных условиях в СА3 зоне гиппокампа, фронтальной коре и гипоталамусе выявлено снижение экспрессии маркера активированной микроглии Iba-1. Уменьшение степени нейровоспаления может быть одним из механизмов обнаруженного у реципиентов роста пластичности мозга, на что указывают повышение уровня нейротрофического фактора мозга BDNF в гиппокампе и фронтальной коре, а также увеличение плотности пирамидных нейронов в зоне СА3 гиппокампа (изначально сниженных у агрессивных мышей).

Представленные результаты свидетельствуют о том, что указанные психонейроиммуномодулирующие эффекты аминазин-модифицированных иммунокомпетентных клеток селезенки, проявляющиеся в редактировании агрессивного фенотипа реципиентов путем воздействия на ряд звеньев патогенеза агрессии, в большей степени реализуются лимфоцитами в составе модифицированных спленоцитов и обеспечиваются продуцируемыми клетками цитокинами. Тем не менее, визуализация системно введенных модифицированных аминазином клеток селезенки агрессивных доноров в паренхиме селезенки (п. 3.3.1.4) и головном мозге (п. 3.3.4) сингенных реципиентов позволяет обосновано полагать, что иммуно- и нейромодулирующие эффекты клеточной трансплантации могут быть одним из компонентов других, относительно независимых механизмов. Данные эффекты также могут являться результатом контакта трансплантированных клеток с клетками селезенки и мозга реципиентов.

Представленные в главе «Результаты собственных исследований» рисунки и таблицы наглядно иллюстрируют выявленные факты.

Глава «Обсуждение результатов» представляет собой интерпретацию полученных данных. При ознакомлении с разделом прослеживается четко сложившееся авторское мнение на исследованную проблему. Качественно проведенный анализ имеющихся в современной литературе сведений по изучаемому вопросу позволил автору грамотно организовать собственное исследование и логично обсудить полученные результаты.

В главе «Заключение» автор лаконично и точно обобщает полученные в диссертационном исследовании результаты.

Выводы к работе корректны, четко сформулированы и подтверждены соответствующим экспериментальным материалом. Выводы представляются новыми, отражают основные положения диссертации, демонстрируют успешное достижение поставленной цели и решение задач, поставленных в рамках диссертационного исследования.

Степень обоснованности и достоверности научных положений и выводов

Диссертационная работа Е.В. Серенко выполнена на высоком методическом уровне и представляет собой завершенное научное исследование. Сформулированные автором цель и задачи исследования достигнуты полностью. Научные положения, выносимые на защиту, базируются на анализе большого объема выборки наблюдений, достаточного для получения достоверных результатов. Современные методы работы, тщательный анализ полученных данных, адекватно выбранные методы статистического анализа, высокий уровень статистической значимости результатов убеждают в достоверности выявленных фактов. Выводы обоснованы результатами исследований и четко сформулированы.

Основные положения диссертации представлены в виде докладов на внушительном числе всероссийских и международных конференций.

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации

Автореферат соответствует тексту диссертационной работы, в полной мере отражает полученные результаты, которые обосновывают положения, выносимые на защиту, и выводы.

Полнота публикации основных положений и результатов диссертационного исследования

По материалам диссертации автором опубликовано 15 научных работ, из них 8 статей в научных журналах, включенных в перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук (из них 4 статьи по специальности Иммунология, медицинские науки). 7 публикаций представлены в журналах, индексируемых международными базами данных Web of Science и Scopus. Публикации автора в полной мере отражают основное содержание работы.

Диссертационная работа Е.В. Серенко изложена грамотным научным языком. Принципиальных замечаний по представленной работе нет; присутствующие в тексте незначительные стилистические погрешности и орфографические ошибки ни в коей мере не умаляют достоинств работы.

В ходе изучения материалов диссертации возникли следующие вопросы для обсуждения.

1. При описании методов исследования указано, что для формирования однородных экспериментальных групп мышей предварительно тестировали в тесте «открытое поле» с выделением особей с активным и пассивным типами поведения, которые в последующем были подвергнуты агонистическому взаимодействию. Известно, что данный тест (и автор пишет об этом далее) используется для оценки ориентировочно-исследовательского поведения грызунов в новой, незнакомой ранее ситуации. Чем обусловлено использование указанного метода в данном конкретном случае?
2. В работе изучен, в частности, эффект аминазин-модифицированных иммунокомпетентных клеток на плотность пирамидных нейронов во фронтальной коре, а также в зонах СА1 и СА3 гиппокампа у сингенных агрессивных реципиентов. С чем, по мнению автора, связаны наиболее выраженные изменения анализируемого показателя в зоне СА3 гиппокампа после трансплантации пула спленоцитов лимфоидной природы?
3. В разделе «Обсуждение» постулируется факт, что «периферические цитокины, продуцируемые как введенными донорскими, так и собственными ИКК селезенки реципиентов, проходя через ГЭБ, способны оказывать модулирующее влияние на цитокиновую сеть мозга, нейрональную активность, нейромедиаторные и нейроэндокринную системы, тем самым вовлекаясь в патофизиологические механизмы агрессии, обеспечивая позитивный психо- и нейроиммуномодулирующий

эффект». Какие именно механизмы, по мнению автора, опосредуют положительное воздействие упоминаемых цитокинов в этих условиях.

4. В работе получены неизвестные ранее данные о влиянии аминазин-модифицированных иммунокомпетентных клеток на интенсивность иммунного ответа, параметры гемопоза, структурно-функциональные показатели нервной системы и др., во многом опосредующие их позитивный психонейроиммуномодулирующий эффект при экспериментальной агрессии. Представляется, что проведение отсутствующего в настоящем исследовании корреляционного анализа позволило бы автору получить очень интересные, важные факты о взаимосвязи изученных показателей в указанных условиях.

Вышеизложенные вопросы имеют дискуссионный характер и не снижают общего положительного впечатления от работы и значимости проведенного научного исследования.

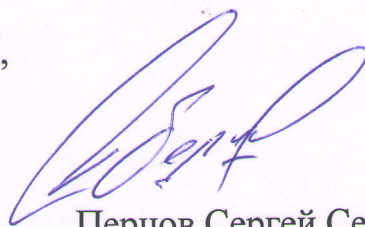
Заключение

Диссертационная работа Серенко Евгения Владимировича «Иммуномодулирующие и нейрпсихотропные эффекты аминазин-модифицированных иммунокомпетентных клеток в модели стресс-индуцированной агрессии», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.2.7. Иммунология, является законченной научно-квалификационной работой, в которой решена актуальная в научном и практическом плане для современной иммунологии задача: выявлены позитивные эффекты модифицированных вне организма аминазином иммунокомпетентных клеток, и раскрыты основные механизмы их влияния при стресс-индуцированной агрессии. Полученные данные могут служить экспериментальным обоснованием возможности и перспективности разработки новых методов иммунотерапии агрессии у человека аутологичными иммунокомпетентными клетками, модифицированными антипсихотиком. По актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов и

обоснованности выводов диссертационная работа полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 года № 842 (в редакции от 16.10.2024 № 1382), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а её автор, Серенко Евгений Владимирович, заслуживает искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.2.7. Иммунология.

Официальный оппонент:

директор Научно-исследовательского института
нормальной физиологии имени П.К. Анохина
Федерального государственного бюджетного научного
учреждения «Федеральный исследовательский центр
оригинальных и перспективных биомедицинских
и фармацевтических технологий»,
Заслуженный деятель науки РФ,
член-корреспондент РАН, профессор РАН,
доктор медицинских наук
(по специальности 03.00.13. Физиология)



Перцов Сергей Сергеевич

25 июля 2025 г.

Телефон: +7(499)151-18-81

e-mail: pertsov_ss@academpharm.ru

Подпись официального оппонента С.С. Перцова заверяю:

Ученый секретарь ученого совета ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий», ведущий научный сотрудник, кандидат биологических наук

Дата 25.07.2025



Е.В. Васильева

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный исследовательский центр оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий» (ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий»). Почтовый адрес: 125315, Москва, Балтийская ул. д. 8
Тел.: +7(499) 1511881 Факс: +7(499) 1511261; e-mail: info@academpharm.ru;
Сайт: <https://www.academpharm.ru/institution>