

«УТВЕРЖДАЮ»

директор Федерального государственного
бюджетного научного учреждения «Томский
национальный исследовательский медицинский
центр Российской академии наук»,
академик РАН, доктор биологических наук, профессор
В.А. Степанов



2025 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», г. Томск (Томский НИМЦ) на диссертационную работу Серенко Евгения Владимировича «Иммуномодулирующие и нейрорепрессивные эффекты аминазин-модифицированных иммунокомпетентных клеток в модели стресс-индуцированной агрессии», представленную на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 3.2.7. Иммунология.

Актуальность темы диссертационной работы

Диссертационная работа Серенко Е.В. посвящена актуальной медико-социальной проблеме в современном обществе - исследованию влияния модифицированных в условиях *in vitro* антипсихотическим препаратом аминазином иммунокомпетентных клеток на патогенетические механизмы стресс-индуцированной агрессии. По данным ВОЗ ежегодно более 20 миллионов людей гибнут из-за межличностного насилия, провоцируемого различными социальными стрессорными факторами. Повышенная агрессивность входит в структуру девиантного поведения и является одним из патологических поведенческих паттернов, сопутствующих ряду психических расстройств (шизофрения, реактивные психозы, депрессивные расстройства, расстройства адаптации), нейродегенеративных заболеваний (болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона), которые, как известно, характеризуются иммунологической дисфункцией, в частности, вовлечением в патологический процесс иммунокомпетентных клеток и продуцируемых ими цитокинов, которые не только способны к иммунорегуляторной активности, но и являются нейромодуляторами, обладая выраженными психо- и нейротропными

свойствами. Достаточно большое число клинических данных и результатов экспериментальных исследований свидетельствует о взаимосвязанных изменениях функциональной активности основных гомеостатических систем организма при формировании агрессивной стратегии поведения. Нарушение нейроиммунного взаимодействия в патогенезе стресс-индуцированной агрессии включает дисбаланс нейромедиаторных систем, изменение нейропластичности, активацию гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой и симпатической систем, модулирующих функциональную активность иммунной системы, что проявляется в повышенной иммунореактивности с усилением Т-клеточной пролиферации, изменением субпопуляционного состава Т-лимфоцитов в крови и селезенке, изменением профиля про- и противовоспалительных цитокинов, продуцируемых иммунокомпетентными клетками со смещением баланса Th1/Th2 цитокинов в сторону Th1. При этом характерна также активация миелопоэза с усилением миграции костномозговых клеток моноцитарного ряда на периферию с приобретением ими провоспалительного потенциала. Способность провоспалительных моноцитов мигрировать также в периваскулярные пространства и паренхиму головного мозга и через интрацеребральную продукцию провоспалительных цитокинов активировать микроглию раскрывает иммунно-опосредованные механизмы влияния периферических иммунокомпетентных клеток на функции ЦНС, включая поведенческие реакции. Установлена роль цитокинов IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-6, IL-17, TNF- α и INF- γ в механизмах формирования агрессивного поведения. Периферические цитокины, попадая в мозг, также вовлекаются в центральные механизмы регуляции агрессивного поведения, влияя на нейропластичность, изменяя нейрхимическую установку мозга с преимущественным снижением активности серотонинергической системы и доминированием дофаминергической системы. Изменение цитокинового профиля как в ЦНС, так и на периферии, равно как и изменение активности нейромедиаторных систем, опосредуют также иммуномодулирующие и поведенческие эффекты антипсихотиков, используемых для купирования повышенной агрессивности. Эффекты аминазина, в частности, обусловлены ингибцией дофаминергической нейротрансмиссии, преимущественно через рецепторы D2, а также снижением активности холинергической, норадренергической и гистаминергической систем. Иммунокомпетентные клетки также экспрессируют различные уровни как D1-, так и D2 рецепторов, а также других белков, участвующих в синтезе, обратном захвате, транспорте и метаболизме дофамина, обуславливая иммуномодулирующие эффекты аминазина. Помимо дофаминовых рецепторов на иммунных клетках имеются и другие молекулярные мишени для аминазина, в частности, ионные каналы KV 1.3,

которые в избытке представлены на Т-, В-лимфоцитах, моноцитах-макрофагах и нейтрофилах. Известно, что аминазин способен снижать активность KV 1.3 с последующим снижением выработки иммунокомпетентными клетками ряда провоспалительных цитокинов (TNF- α , IL-1 β , IL-2 и IL-6) посредством влияния на транслокацию фактора транскрипции NF- κ B в ядро.

Тем не менее, несмотря на позитивные нейротропные и иммуномодулирующие свойства аминазина, его применение для терапии агрессии ограничено широким рядом побочных эффектов, таких как возникновение привыкания и зависимости к препарату, эндокринные нарушения, индуцирование поздних психозов (психозов сверхчувствительности к дофамину), что утяжеляет течение основного заболевания. Кроме того, растет количество пациентов, резистентных к стандартной терапии антипсихотиками, что обуславливает своевременность и целесообразность поиска альтернативных способов их применения. Продемонстрированная ранее в лаборатории нейроиммунологии НИИФКИ возможность направленного изменения паттернов поведения трансплантацией иммунокомпетентных клеток с определенными функциональными характеристиками, в том числе и модулированными психоактивными веществами, открывает возможность использования аминазина не напрямую, а через модифицированные им *ex vivo* иммунокомпетентные клетки, что позволит достичь желаемого результата, исключив при этом нежелательные побочные эффекты непосредственного приема препарата. Для обоснования перспективности данного подхода необходимо изучить иммуно – и психонейромодулирующие эффекты обработанных вне организма аминазином иммунокомпетентных клеток в организме агрессивного реципиента, что и определило цель и задачи весьма актуального диссертационного исследования Е.В. Серенко. Достижения в этой области позволят расширить представления о патогенетических механизмах агрессии, равно как и обосновать новые подходы к терапии.

Соответствие темы диссертации научной специальности

Диссертационная работа Серенко Е.В. выполнена в лаборатории нейроиммунологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии» и посвящена изучению эффектов и механизмов влияния модифицированных *in vitro* аминазином иммунокомпетентных клеток селезенки на функциональную активность иммунной, гемопоэтической и нервной систем, а также поведенческий фенотип реципиентов в модели стресс-индуцированной агрессии. Тема диссертации полностью соответствует научной специальности 3.2.7. Иммунология (медицинские науки), направлениями исследований которой, согласно паспорту

специальности, являются: изучение механизмов врожденного и адаптивного иммунитета в норме и при патологии; исследование роли иммунных механизмов в различных физиологических процессах (в том числе нейроэндокринных взаимодействиях); изучение патогенеза иммуноопосредованных (аллергии, первичные и вторичные иммунодефициты, аутоиммунные болезни) и других заболеваний; разработка и усовершенствование методов диагностики, лечения и профилактики 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.

Исследование фундаментальных проблем связанных с социально значимыми заболеваниями, осуществляемое в рамках данной специальности, чрезвычайно важно, так как моделирование патологии, являясь одним из основных экспериментальных подходов для изучения ее патогенетических механизмов, открывает также возможности коррекции на основе применения иммунологических методов воздействия.

Достоверность полученных результатов

Диссертация выполнена на высоком научном и методическом уровне, и представляет собой завершенное исследование. Цель и задачи, сформулированные автором исследования, достигнуты полностью. Представленные в работе результаты получены на сертифицированном оборудовании с использованием высокоинформативных современных методов исследования *in vivo* и *in vitro*. Научные положения, выносимые на защиту, основываются на детальном анализе большого объема экспериментальных данных, подвергнутых адекватным методам статистического анализа; выводы последовательны, обоснованы результатами исследований и точно сформулированы.

Основные положения диссертации широко представлены на всероссийских и международных съездах, конференциях и симпозиумах. По материалам диссертации опубликовано 15 научных работ. Из них 8 статей в журналах, входящих в Перечень ВАК при Минобрнауки России (в том числе 4 статьи по специальности «Иммунология» (медицинские науки)); 7 публикаций представлены в журналах, индексируемых международными базами данных Web of Science и Scopus.

Научная новизна работы

Научная новизна диссертационной работы Серенко Е.В. заключается в том, что впервые показано, что модифицированные *in vitro* аминазином

иммунокомпетентные клетки селезенки агрессивных самцов (CBAxС57BL/6)F1 после трансплантации сингенным агрессивным реципиентам оказывают выраженное позитивное иммуно- и нейropsychомодулирующее влияние, путем воздействуя на патогенетические механизмы стресс-индуцированной агрессии.

Впервые установлено, что аминазин-модифицированные иммунокомпетентные клетки селезенки агрессивных доноров (CBAxС57BL/6)F1 после внутривенного введения сингенным агрессивным реципиентам вызывают у последних позитивные изменения функциональной активности иммунной системы, обеспечивая снижение повышенных в состоянии агрессивности антителобразования 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 повышении продукции IL-4.

Впервые выявлен корригирующий эффект аминазин-модифицированных спленоцитов агрессивных доноров (CBAxС57BL/6)F1 на показатели гемопозза у сингенных агрессивных реципиентов, что проявилось в ослаблении в костном мозге гранулоцитарно-макрофагального (КОЕ-ГМ) направления дифференцировки гемопоэтической стволовой клетки, равно как и в снижении в периферической крови популяций лейкоцитов, моноцитов, сегментоядерных нейтрофилов и лимфоцитов, которые были повышены при стресс-индуцированной агрессии.

Впервые выявлено снижение содержания провоспалительных цитокинов IL-1 β , IL-2, IL-6, IFN- γ в гиппокампе, IFN- γ , IL-6 в гипоталамусе, IL-1 β во фронтальной коре при повышении уровня противовоспалительного цитокина IL-10 в гиппокампе и гипоталамусе, а также IL-4 в гипоталамусе и стриатуме, регистрируемое на фоне снижения экспрессии маркера активированной микроглии Iba-1 в СА3 зоне гиппокампа, во фронтальной коре и гипоталамусе у агрессивных реципиентов (CBAxС57BL/6)F1 после трансплантации аминазин-модифицированных сингенных иммунокомпетентных клеток селезенки, что указывает на снижение нейровоспаления.

Впервые выявлено повышение уровня BDNF в гиппокампе и фронтальной коре, а также плотности пирамидных нейронов в зоне СА3 гиппокампа у агрессивных реципиентов (CBAxС57BL/6)F1 после трансплантации аминазин-модифицированных спленоцитов сингенных агрессивных доноров, свидетельствующее о повышении уровня пластичности мозга.

Впервые установлено, что трансплантация аминазин-модифицированных иммунокомпетентных клеток селезенки агрессивных доноров

(СВАхС57BL/6)F1 приводит к редактированию агрессивного поведения сингенных реципиентов, проявляющемуся в снижении агрессивной мотивации, уровня агрессивности, эмоциональной реактивности и стимуляции исследовательского поведения.

Установлено, что редактирующее агрессивный фенотип влияние аминазин-модифицированных иммунокомпетентных клеток селезенки преимущественно опосредуется лимфоцитами в их составе.

Теоретическая значимость работы

Теоретическая значимость работы заключается в расширении представлений о роли иммунокомпетентных клеток селезенки и, в частности, лимфоцитов в их составе, в патогенетических механизмах стресс-индуцированной агрессии. В результате проведенного исследования показана возможность указанных клеток, с измененной вне организма аминазином функциональной активностью, редактировать сформированный в результате длительного социального стресса агрессивный фенотип, что проявляется: в редактировании агрессивного поведения; в коррекции функциональной активности иммунной системы (снижении повышенных в состоянии агрессивности антителообразования в селезенке при системном иммунном ответе и митоген-стимулированной пролиферативной активности спленоцитов на фоне подавления их провоспалительной активности, что приводит к нормализации баланса продуцируемых клетками Th1/Th2 цитокинов); в коррекции функциональной активности системы гемопоза (нормализации в костном мозге гранулоцитарно-макрофагального направления дифференцировки гемопоэтической стволовой клетки и клеточного состава моноцитов, сегментоядерных нейтрофилов и лимфоцитов в периферической крови); в снижении экспрессии маркера активированной микроглии Iba-1 и изменении содержания ряда цитокинов в патогенетически значимых для агрессии структурах головного мозга (гиппокампе, гипоталамусе, фронтальной коре, стриатуме), указывающих на снижение внеуровоспаления, равно как и в повышении уровня пластичности мозга проявляющемся в повышении уровня BDNF в гиппокампе и фронтальной коре и нейрональной плотности в СА3 зоне гиппокампа.

Научно-практическая значимость работы

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, что обеспечивает им терапевтический потенциал. Данный подход исключает

негативные побочные эффекты, возникающие при непосредственном приеме антипсихотиков, расширяя возможности их использования. Клеточная иммунотерапия позволит также преодолеть проявляющуюся в настоящее время в психиатрии резистентность пациентов к общепринятым психофармакологическим средствам. Практическая значимость диссертационного исследования заключается также в том, что его результаты используются в лекционном материале и при проведении научных семинаров для аспирантов и ординаторов, обучающихся в НИИФКИ.

Конкретные рекомендации по использованию результатов диссертации

Теоретические положения, представленные в диссертационной работе, могут быть применены на кафедрах иммунологии в рамках учебного процесса, на специализированных курсах повышения квалификации и профессиональной переподготовке врачей. Результаты исследования могут быть использованы в клинической практике в медицинских учреждениях соответствующего профиля.

Общая характеристика диссертационной работы

Диссертация Серенко Е.В. соответствует требованиям Национального стандарта Российской Федерации ГОСТ Р 7.0.11–2011; имеет классическую структуру и состоит из введения, литературного обзора (глава 1), описания материалов и методов исследования (глава 2), результатов собственных исследований (глава 3), их обсуждения (глава 4), заключения, выводов и списка цитируемой литературы, включающего 407 источников. Текст изложен на 194 страницах машинописного текста, включает 29 рисунков (из них 27 оригинальных) и 8 таблиц.

Во введении автором точно и обоснованно формулируются все необходимые элементы диссертационного исследования: актуальность выбранной темы и степень ее разработанности, цель, задачи, научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы, методология и методы исследования, положения, выносимые на защиту, степень достоверности и апробация полученных результатов, личный вклад автора в их получение.

Цель исследования сформулирована корректно и заключается в изучении влияния модифицированных *in vitro* аминазином иммунокомпетентных клеток селезенки на функциональную активность иммунной, гемopoэтической и нервной систем, а также поведенческий фенотип реципиентов в модели стресс-индуцированной агрессии. Поставленные задачи соответствуют цели и в полной мере служат ее достижению. Положения, выносимые на защиту, отображают наиболее существенные результаты проведенного исследования.

Представленный в главе 1 обзор литературы, согласуется с темой диссертационного исследования, достаточно полно раскрывает современное состояние изучаемой проблемы и позволяет определить место и значение проделанного исследования в системе существующих научных положений.

Материалы и методические подходы, использованные в исследовании, описаны корректно и в значительной степени подробно. Представлены экспериментальная модель и дизайн исследования. Выбор методов *in vitro* и *in vivo* обоснован целью, соответствует задачам, поставленным автором, и в оптимальной мере направлен на их решение, равно как и достижение цели.

В главе 3 излагаются полученные экспериментальные данные, логически выстроенные в соответствии с поставленными задачами. В том числе представлены характеристика используемой модели стресс-индуцированной агрессии (оценка сформированности агрессивного состояния у самцов (СВАхС57BL/6)F1 с 20-кратным опытом побед в ежедневных агонистических взаимодействиях с подчиненным партнером) и трансплантируемых иммунокомпетентных клеток селезенки (оценка функциональной активности спленоцитов агрессивных самцов после обработки клеток *in vitro* аминазином). Продемонстрированы эффекты трансплантированных аминазин-модифицированных иммунокомпетентных клеток селезенки (неразделенной суспензии спленоцитов и их лимфоцитарной фракции) агрессивных доноров у сингенных агрессивных реципиентов на показатели функциональной активности иммунной системы (интенсивность гуморального и клеточного иммунного ответа, спонтанную и митоген-индуцированную пролиферативную активность и продукция цитокинов спленоцитами); на показатели гемопоэза (колониобразующая активность костномозговых гемопоэтических предшественников и клеточный состав периферической крови), а также на структурно-функциональные показатели нервной системы (поведенческий фенотип, уровень цитокинов и нейротрофического фактора мозга BDNF, экспрессию маркера активированной микроглии Iba-1 и плотность пирамидных нейронов в отдельных структурах головного мозга, патогенетически значимых для агрессии). Представлены также результаты визуализации системно введенных аминазин-модифицированных селезеночных лимфоцитов агрессивных доноров в паренхиме селезенки и головного мозга сингенных агрессивных реципиентов, позволяющие обоснованно предполагать, что продемонстрированные иммуно- и нейромодулирующие эффекты указанных клеток могут быть, в числе относительно независимых механизмов, и результатом их прямого контакта с клетками селезенки и головного мозга реципиентов.

В главе «Обсуждение результатов» автор приводит интерпретацию

полученных результатов, сопоставляя их с данными мировой литературы, что позволяет сформировать достаточно полное представление о проделанной работе и дает основание для формирования полноценных выводов.

В разделе «Заключение» автор подводит краткий итог работы, лаконично и точно обобщая полученные результаты.

Выводы сформулированы емко и логично, основываются на полученных данных, соответствуют поставленным задачам и отражают основные положения диссертации.

Диссертация написана грамотным литературным языком. Принципиальных замечаний по диссертации нет. Имеющиеся немногочисленные опечатки не сказываются на общей положительной оценке работы.

Автореферат с достаточной полнотой отражает содержание диссертационной работы.

Заключение

Диссертационная работа Серенко Евгения Владимировича «Иммуномодулирующие и нейропсихотропные 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 самостоятельной, завершенной научно-квалификационной работой, выполненной на высоком методическом уровне, в котором содержится решение важной в научном и практическом плане для современной иммунологии задачи: установлено, что модифицированные *in vitro* антипсихотическим препаратом аминазином иммунокомпетентные клетки селезенки агрессивных самцов после трансплантации сингенным агрессивным реципиентам путем воздействия на основные патогенетические механизмы стресс-индуцированной агрессии оказывают выраженный позитивный иммуно-и психонейромодулирующий эффекты, обеспечивающие редактирование агрессивного фенотипа, что может служить экспериментальным обоснованием разработки новых технологий иммунотерапии агрессии у человека аутологичными иммунокомпетентными клетками с модулированной *ex vivo* антипсихотиком функциональной активностью.

Таким образом, по своей актуальности, научной новизне, теоретической и научно-практической значимости полученных результатов, диссертационная работа полностью соответствует требованиям ВАК РФ, предъявляемым к кандидатским диссертациям (п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской

Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842, с изменениями ред. от 16.10.2024., № 1382), а её автор Серенко Е.В. заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.2.7. Иммунология.

Отзыв на диссертационную работу Серенко Евгения Владимировича обсужден на объединенном семинаре лаборатории клинической психонейроиммунологии и нейробиологии, лаборатории молекулярной генетики и биохимии (протокол № 1 от «07» августа 2025 г.)

Главный научный сотрудник лаборатории клинической психонейроиммунологии и нейробиологии
НИИ психического здоровья Томского НИМЦ,
заслуженный деятель науки РФ,
доктор биологических наук
(3.3.3 – патологическая физиология;
3.1.17 – психиатрия и наркология),
профессор (по специальности
«Аллергология и иммунология»)

Ветлугина Тамара Парфеновна

Дата 07.08.2025



Даю согласие на обработку моих персональных данных

Дата 07.08.2025



Подпись д.б.н., профессора Ветлугиной Тамары Парфеновны заверяю:
Ученый секретарь Федерального государственного бюджетного
научного учреждения «Томский национальный исследовательский
медицинский центр Российской академии наук»,
кандидат биологических наук

Хитринская Ирина Юрьевна

Дата 07.08.2025



Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» г. Томск (Томский НИМЦ) 634050, Российская Федерация, Томская область, г. Томск, ул. Набережная реки Ушайки, 10.

Телефон (факс): +7 (382) 251 22 28

E-mail: center@tnimc.ru

Сайт: <https://www.tnimc.ru>