

ОТЗЫВ

**официального оппонента, доктора биологических наук,
Куликова Александра Викторовича,
на диссертацию 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. Агрессия играет ключевую роль в жизни животных и в общественной жизни человека. Благодаря агрессии животные способны защищать себя от хищников, устанавливать иерархию в сообществах и добывать пищу (агрессия хищника). В человеческом обществе определенный уровень агрессии необходим для защиты себя, близких, общества, в сублимированном виде агрессия необходима для карьерного роста. Однако неконтролируемые вспышки агрессии являются причиной бытовой преступности и терроризма. Патологическая агрессия делает психически больных индивидуумов социально опасными. Поэтому изучение механизма агрессии и поиск средств ее контроля является актуальной социальной и медицинской проблемой. Антипсихотики (нейролептики) являются эффективным средством лечения патологической агрессии в клинике у больных с шизофренией и маниакально-депрессивным психозом. Тяжелыми побочными эффектами большинства нейролептиков являются выраженный седативный эффект и злокачественная нейролептическая каталепсия, часто приводящая к инвалидизации и смерти пациента.

С одной стороны, установлена важная роль иммунной системы в механизме реакции на стресс, в том числе на вызванную стрессом агрессию. С другой стороны, показано, что рецепторы нейролептиков расположены на иммунокомпетентных клетках и способны модифицировать продукцию цитокинов.

Основная идея работы Евгения Владимировича заключается в исследовании возможности регулировать агрессию нейролептиками не напрямую, а опосредованно через модификацию иммунных клеток. Это позволит избежать многих негативных последствий нейролептиков. Работа посвящена исследованию влияния сплентоцитов, модифицированных *ex vivo*, широко распространенным в клинике нейролептиком аминазином на выраженность межсамцовой агрессии мышей. В этом плане данная работа актуальна и оригинальна. Основная оригинальность и преимущество исследования Серенко Е.В. – экспериментальное доказательство возможности

и эффективности применения иммунокомпетентных клеток, спленоцитов, модулированных *ex vivo* аминазином, для коррекции изменений в поведении, иммунной и нервной системе мышей в модели патологической агрессии, вызванной длительной изоляцией и непрерывным опытом побед в агрессивных столкновениях.

Структура диссертационной работы. Работа Серенко Е.В. представлена на 194 странице и включает введение, обзор литературы, материалы и методы, результаты, обсуждение, заключение, выводы, список сокращений и список литературы. Работа иллюстрируется 29 рисунками, 27 из которых оригинальные, и 8 оригинальными таблицами. Список литературы включает 407 источников, большая часть из которых достаточно современные, что свидетельствует об актуальности темы проведенного исследования.

В разделе «Введение» автор обосновывает актуальность, научную новизну, теоретическую и практическую значимость исследования, ясно формулирует цель и задачи, необходимые для выполнения поставленной цели. Небольшим недостатком данного раздела является избыточная информация по механизмам агрессии, которая более уместна в обзоре, а во введении отвлекает читателя от основной идеи исследования.

В главе «Обзор литературы» автор попытался собрать известные на данный момент факты и гипотезы об эндокринном, нервном и иммунном механизмах агрессии. Два первых механизма (разделы 1.2.4 и 1.2.5) описаны довольно поверхностно. К счастью, эти разделы не имеют непосредственного отношения к работе. В то же время анализ работ по участию иммунной системы в механизмах патологической агрессии (разделы 1.2.1-1.2.3) проведен со знанием дела и убедительно показывает важную роль иммунокомпетентных клеток и цитокинов в механизмах патологической агрессии. В разделе 1.5. подробно излагаются все плюсы и минусы коррекции патологической агрессии нейрорептиками в целом и аминазином в частности, подчеркиваются негативные побочные эффекты нейрорептиков. В разделе 1.6. подробно описаны иммуномодулирующие свойства аминазина. Все эти разделы вместе позволили сформулировать и обосновать задачу исследования. Следует отметить, что в разделе 1.4 где даны краткие описания некоторых существующих протоколов моделирования разных форм агрессии на грызунах отсутствует описание протокола, который используется в исследовании. Однако данный протокол подробно описан в разделе «Материалы и методы» (2.3). Возможно Евгений Владимирович посчитал этого достаточно. Кроме того, в обзоре литературы отсутствует анализ экспериментальных данных о влиянии аминазина на разные формы агрессии у грызунов. Возможно этих данных и не существует.

Глава «Материалы и методы» включает достаточно подробные и иллюстрированные схемы проведенных в ходе работы экспериментов. Подробно описан дизайн эксперимента (но непонятно почему в конце данной главы, а не в начале). Подробно описаны процедуры получения агрессивных животных, выделение спленоцитов, их обработка аминазином *ex vivo* и их внутривенное введение агрессивным мышам. В работе ясно и подробно описаны используемые в работе современные методы изучения поведения, иммуноферментные методы количественного определения уровня цитокинов и BDNF, иммуногистохимический метод определения плотности Iba-1 в структурах мозга, а также статистические методы, используемые для анализа результатов.

Глава «Результаты» состоит из трех разделов. Первый раздел посвящен подробному описанию влияния длительного опыта агрессии на поведение, иммунную и нервную системы гибридов (CBA x C57Bl/6)F1. Показано, что опыт агрессии снижает исследовательскую активность (вертикальные стойки в тесте «открытое поле»), но увеличивает мотивацию и выраженность агрессии. Кроме того, опыт агрессии усиливает пролиферацию и продукцию провоспалительных цитокинов спленоцитами, продукцию провоспалительных цитокинов и плотность Iba-1 в мозге, но снижает уровень BDNF в мозге.

Наиболее оригинальные результаты описаны во втором и третьем разделах. Во втором разделе показано, что аминазин *ex vivo* снижает пролиферационную продукцию и секрецию провоспалительных цитокинов спленоцитами, выделенными из агрессивных самцов. Этот эффект аминазина противоположен эффекту опыта агрессии.

В третьем (и основном) разделе показано, что внутривенное введение обработанных аминазином *ex vivo* спленоцитов агрессивным самцам снижает выраженность агрессивного поведения, без седативного эффекта. Более того, эта процедура даже увеличивает исследовательскую активность в тесте «открытое поле». При этом, показано, что экзогенные спленоциты проникают в селезенку и мозг, снижают пролиферативную активность и экспрессию провоспалительных цитокинов спленоцитами. В нервной системе введение модифицированных спленоцитов снижает уровень провоспалительных цитокинов и Iba-1 и увеличивает уровень BDNF. Иными словами, введение экзогенных спленоцитов, обработанных аминазином *ex vivo*, корректирует вызванные агрессией негативные изменения в поведении, иммунной и нервной системах мышей.

Глава «Обсуждение полученных результатов» содержит комплексное рассмотрение полученных данных с их концептуальным осмыслением в свете

современных теоретических представлений. Евгений Владимирович логически связывает терапевтический эффект модифицированных аминазином спленоцитов на уровне поведения и нервной системы с изменением их иммунного статуса. Это рассматривается как экспериментальное доказательство ключевой роли иммунной системы в механизме действия аминазина. Подчеркивается отсутствие негативных побочных эффектов введения модифицированных аминазином спленоцитов.

Глава «Заключение» представляет собой краткий итог работы с кратким пересказом основных полученных результатов.

Выводы 1-6 соответствуют результатам работы и логично вытекают из целей, поставленных автором исследования, тогда как вывод 7 является, скорее, обобщающим. Однако каждый вывод чрезмерно информативен и поэтому технически трудно воспринимается. Автор получил много новых и интересных результатов и все их хочет осветить в выводах. Когда читаешь последнее предложение вывода уже забываешь о первом.

Научная новизна исследования. Работа представляет принципиально новые данные о влиянии аминазина на спленоциты. Особый научный интерес и оригинальность представляет выявленная уникальная способность модифицированных *ex vivo* аминазином спленоцитов корректировать вызванные длительным опытом агрессии негативные изменения в иммунной, нервной системах и поведении агрессивных мышей.

Теоретическая и практическая значимость. Настоящее исследование вносит существенный вклад в теоретические представления о роли иммунной системе в механизме действия аминазина и, возможно, других нейролептиков. Способность модифицированных аминазином *ex vivo* спленоцитов снижать выраженность патологической агрессии без видимых негативных побочных эффектов открывает новые перспективы клеточной терапии тяжелых психических заболеваний.

Степень достоверности полученных результатов, выводов и положений, выносимых на защиту. Диссертационная работа Серенко Е.В. представляет собой завершенное научное исследование, выполненное в соответствии с современными методологическими стандартами. Достоверность и научная обоснованность полученных результатов обеспечивается комплексным подходом, сочетающим экспериментальные модели *in vitro* и *in vivo*, применением современных высокочувствительных иммунологических методик и использованием сертифицированного лабораторного оборудования. Все этапы исследования, от постановки задач до интерпретации данных, характеризуются методологической строгостью, что подтверждается корректной статистической обработкой результатов и полной верификацией

выдвигаемых положений. Сформулированные выводы объективно отражают полученные экспериментальные данные и демонстрируют значимость проведенного исследования для развития данного научного направления.

Замечания оппонента. 1. Почему в тесте «открытое поле» пройденный путь измеряли числом пересеченных квадратов вместо более объективного показателя в метрах.

2. Несмотря на то, что аминазин часто используют для купирования приступов патологической агрессии, в работе нет информации о влиянии данного соединения на агрессивное поведение и двигательную активность мышей. Почему? Отсутствие данной информации не позволяет оценить преимущества модифицируемых аминазином спленоцитов по сравнению с введением самого аминазина при коррекции агрессии.

3. Почему отсутствует негативный контроль (когда за перегородкой не было партнера) в тесте «перегородка».

4. Почему выбрано SD вместо общепринятого SEM.

Однако эти замечания не снижают ценности работы и полученных результатов.

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 самостоятельной завершённой научно-квалификационной работой, выполненной на достаточно высоком методическом уровне и посвященной решению актуальной для современной иммунологии научной задачи – разработке клеточных технологий (модифицированных аминазином спленоциты) для терапии патологических состояний (агрессии).

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 от 16.10.2024 г., № 1382), а её автор Серенко Е.В. заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.2.7. Иммунология.

Согласен на сбор, обработку, хранение и передачу моих персональных данных в работе диссертационного совета Д 001.001.ХХ (24.1.184.01) на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-

исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии
Российской академии наук»

Заведующий сектором генетических коллекций нейропатологий
Федерального государственного бюджетного научного учреждения
«Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики
Сибирского отделения Российской академии наук», главный научный
сотрудник, доктор биологических наук
Куликов Александр Викторович



Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный
исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского
отделения Российской академии наук».

Адрес: 630090, Новосибирск, пр. Ак. Лаврентьева, 10

Тел.: +7 (383) 363-49-80; факс: +7 (383) 333-12-78

E-mail: icg-adm@bionet.nsc.ru

Сайт: <http://www.bionet.nsc.ru/>

Подпись заведующего сектором, д.б.н. Куликова А.В. ЗАВЕРЯЮ
ученый секретарь ИЦиГ СО РАН, к.б.н. Орлова Г.В.

