

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА 24.1.184.01
(Д 001.001.ХХ) НА БАЗЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО
БЮДЖЕТНОГО НАУЧНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ «НАУЧНО-
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ ФУНДАМЕНТАЛЬНОЙ И
КЛИНИЧЕСКОЙ ИММУНОЛОГИИ» ПО ДИССЕРТАЦИИ НА
СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ КАНДИДАТА НАУК**

Аттестационное дело №

Решение диссертационного совета от 11 сентября 2025 года № 29

О присуждении Серенко Евгению Владимировичу, гражданину РФ, учёной степени кандидата медицинских наук.

Диссертация «Иммуномодулирующие и нейрорепрессивные эффекты аминазин-модифицированных иммунокомпетентных клеток в модели стресс-индуцированной агрессии» по специальности 3.2.7. Иммунология принята к защите 19 июня 2025 года, протокол № 26, диссертационным советом 24.1.184.01 (Д 001.001.ХХ), на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии» (НИИФКИ), почтовый индекс 630099, адрес организации: г. Новосибирск, ул. Ядринцевская, дом 14, действующего на основании приказа Минобрнауки РФ №209/нк от 14.02.2023 года.

Соискатель Серенко Евгений Владимирович, 1995 года рождения, окончил в 2019 году ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» (НГМУ) с присвоением квалификации «Врач-биофизик лечебник» по специальности «Медицинская биофизика». В период 2019–2022 гг. прошел обучение в аспирантуре (очная форма обучения) Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии»

(НИИФКИ) в лаборатории нейроиммунологии и сдал кандидатские экзамены по специальности 3.2.7. Иммунология. С октября 2022 года и по настоящее время занимает должность младшего научного сотрудника лаборатории нейроиммунологии НИИФКИ.

Диссертационная работа выполнена в лаборатории нейроиммунологии НИИФКИ.

Научный руководитель:

Маркова Евгения Валерьевна, доктор медицинских наук, доцент, работает в должности заведующего лабораторией нейроиммунологии НИИФКИ.

Официальные оппоненты:

Перцов Сергей Сергеевич, доктор медицинских наук, член-корреспондент РАН, профессор РАН, заслуженный деятель науки РФ, 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», г. Москва.

Куликов Александр Викторович, доктор биологических наук, заведующий сектором генетических коллекций нейропатологий, главный научный сотрудник Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук» (ИЦиГ СО РАН), г. Новосибирск.

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», г. Томск в своем положительном отзыве, составленном и подписанном 07 августа 2025 (протокол № 1), указывает, что диссертация Серенко Е.В. 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.

В диссертационной работе Серенко Е.В. впервые установлено, что аминазин-модифицированные иммунокомпетентные клетки селезенки агрессивных доноров (СВАХС57BL/6) F1 после внутривенного введения сингенным агрессивным реципиентам вызывают у последних позитивные изменения функциональной активности иммунной системы, обеспечивая снижение 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 повышении продукции IL-4. Впервые выявлен корригирующий эффект аминазин-модифицированных спленоцитов агрессивных доноров (СВА С57Bl/6)F1 на показатели гемопоэза 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-13, IL-2, IL-6, IFN- γ в гиппокампе, IFN- γ ,

IL-6 в гипоталамусе, IL-18 во фронтальной коре при повышении уровня противовоспалительного цитокина IL10 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 (СВАХС57BL/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 (СВАХС57BL/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 аминазин-модифицированных иммунокомпетентных клеток преимущественно опосредуется лимфоцитами в их составе.

В заключении отмечено, что диссертация Серенко Е.В. 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 октября 2024 г. №1382), а её автор Серенко Е.В. заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.2.7. Иммунология.

По результатам исследования 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)):

1. Серенко Е. В., Княжева М. А. Психофизиологические показатели у мышей реципиентов после трансплантации модулированных иммунных клеток //Российский иммунологический журнал, 2019. -Т. 13 (22). -№ 3. – С. 1263 – 1267. DOI: 10.31857/S102872210007267-8

2. Княжева М.А., Серенко Е.В., Карпович Г.С. Коррекция поведения экспериментальных животных модулированными *in vitro* иммунными клетками //Медицинский академический журнал, 2019. - Т. 19(S). - С. 149 – 151.

3. Markova E.V., Serenko E.V., Knyazheva M.A. Aggressive behavior correction by the transplantation of *in vitro* modulated immune cells /Medical Immunology (Russia), 2021.- Т. 23(4). - С.693-698. <https://doi.org/10.15789/1563-0625-ABC-2263>

4. Серенко Е.В., Гольдина И.А., Маркова Е.В. Иммуномодулирующие свойства спленоцитов, обработанных хлорпромазином, при экспериментальной агрессии //Российский иммунологический журнал. – 2024. – Т. 27. – №. 3. – С. 457-462. – DOI 10.46235/1028-7221-16704-IPO.

На автореферат поступило 5 отзывов от:

1. Главного научного сотрудника и заведующего лабораторией нейробиологии и тканевой инженерии, заместителя директора Института мозга Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Российский центр неврологии и нейронаук», доктора медицинских наук, профессора, член-корреспондента РАН **Салминой Аллы Борисовны;**
2. Заведующего отделом иммунофармакологии Научно-исследовательского института фармакологии и регенеративной медицины имени Е.Д. Гольдберга Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный

исследовательский медицинский центр Российской академии наук», доктора медицинских наук, профессора **Шерстобоева Евгения Юрьевича;**

3. Главного научного сотрудника лаборатории общей и перинатальной нейроиммунопатологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательского института общей патологии и патофизиологии», доктора медицинских наук **Давыдовой Татьяны Викторовны;**
4. Ведущего научного сотрудника Управления научной и инновационной деятельности Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Южно-Уральский государственный университет (национальный исследовательский университет)», доктора медицинских наук, доцента **Цейликман Ольги Борисовны;**
5. Профессора кафедры специальной психологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Красноярский государственный педагогический университет им. В.П. Астафьева», доктора медицинских наук **Кожевниковой Татьяны Альбертовны.**

Во всех отзывах отмечается высокая актуальность темы диссертационного исследования, научная и практическая значимость, высокий методический уровень работы. Все отзывы положительные, критических замечаний не содержат.

Выбор ведущей организации обосновывается тем, что **Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» (Томский НИМЦ), г. Томск** является одним из ведущих научно-исследовательских институтов в России, осуществляющих комплексное решение фундаментальных и практических проблем современной иммунологии. Указанное направление отражено в

многочисленных публикациях сотрудников научно-исследовательских институтов Томского НИМЦ.

Выбор официального оппонента, доктора медицинских наук, член-корреспондента РАН, профессора РАН, заслуженного деятеля науки РФ, **Перцова Сергей Сергеевича** обосновывается его широкой известностью своими достижениями в области изучения центрально-периферических механизмов, лежащих в основе поддержания гомеостаза организма при эмоциональных стрессорных нагрузках, в том числе роли цитокинов, нейrogормонов и пептидов в формировании стрессорного ответа организма.

Выбор официального оппонента, доктора медицинских наук, **Куликова Александра Викторовича** обосновывается его многочисленными фундаментальными научными исследованиями в области нейробиологии, нейрпсихофармакологии и генетики поведения, включая агрессивное. Существенное место при этом занимает изучение роли генов цитокинов, нейротрансмиттеров, нейротрофических факторов и кодируемых ими белков в патогенезе агрессии.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

Установлено, что спленциты агрессивных самцов (CBAxС57BL6)F1 после обработки *in vitro* аминазином характеризуются сниженной спонтанной и митоген-индуцированной пролиферативной активностью, изменением продукции ряда цитокинов (снижением спонтанной и митоген-стимулированной продукции IL-2, IFN- γ , стимулированной продукции IL-6 и TNF- α при повышении продукции IL-4), что свидетельствует о модификации аминазином функциональной активности иммунокомпетентных клеток селезенки агрессивных мышей.

Доказано, что аминазин-модифицированные иммунокомпетентные клетки селезенки посредством продуцируемых цитокинов оказывают выраженный иммунокорректирующий эффект при трансплантации сингенным агрессивным самцам (CBAxС57Bl/6)F1, нормализуя повышенную при

стресс-индуцированной агрессии интенсивность гуморального иммунного ответа, митоген-стимулированную пролиферацию и баланс Th1/Th2 цитокинов в культуре спленоцитов.

Установлено, что формирование агрессивной стратегии поведения у самцов (CBA×C57Bl/6)F1 сопровождается усилением в костном мозге гранулоцитарно-макрофагального (КОЕ-ГМ) направления дифференцировки гемопоэтической стволовой клетки и нарастанием в периферической крови популяций моноцитов, сегментоядерных нейтрофилов и лимфоцитов. После трансплантации модифицированных аминазином спленоцитов агрессивных доноров (CBA×C57Bl/6)F1 у сингенных агрессивных реципиентов указанные показатели снижались до уровня, характерного для интактных животных, что свидетельствует о корректирующем воздействии введенных клеток на показатели гемопоэза при агрессии.

Доказано, что трансплантацией неразделенной суспензии спленоцитов или их лимфоцитарной фракции, модифицированных *in vitro* аминазином, у сингенных агрессивных реципиентов (CBA×C57Bl/6)F1 достигается редактирование агрессивного поведения, проявляющееся в снижении агрессивной мотивации, уровня агрессивности, эмоциональной реактивности и стимуляции исследовательской активности.

Установлено, что после трансплантации аминазин-модифицированных клеток селезенки (как неразделенной суспензии спленоцитов, так и их лимфоцитарной фракции) у сингенных агрессивных реципиентов (CBA×C57Bl/6)F1 наблюдается изменение содержания в структурах головного мозга ряда цитокинов: в гиппокампе: - снижение провоспалительных цитокинов IL-1 β , IL-2, IL-6, IFN- γ ; и повышение противовоспалительного цитокина IL-10; во фронтальной коре - снижение IL-1 β , IL-2; в гипоталамусе - снижение IL-2, IL-6, IFN- γ и повышение IL-4; в стриатуме – повышение IL-4, IL-10; регистрируемое на фоне снижения экспрессии Iba-1 в СА3 зоне гиппокампа, во фронтальной коре и в гипоталамусе, что свидетельствует о снижении нейровоспаления.

Установлено, что трансплантацией аминазин-модифицированных иммунокомпетентных клеток селезенки (неразделенной суспензии спленоцитов и преимущественно их лимфоцитарной фракции) у сингенных агрессивных реципиентов (СВАхС57BL/6)F1 достигается повышение уровня пластичности мозга, что проявляется в увеличении плотности пирамидных нейронов в СА3 зоне гиппокампа, а также содержания BDNF в гиппокампе и во фронтальной коре.

Доказано, что модифицированные *in vitro* аминазином иммунокомпетентные клетки селезенки агрессивных самцов (СВАхС57BL/6)F1 после введения сингенным агрессивным реципиентам путем воздействия на основные механизмы агрессии оказывают выраженные позитивные иммуно-гемопозмодулирующие и нейрпсихотропные эффекты, обеспечивающие редактирование агрессивного фенотипа.

Теоретическая значимость работы заключается в расширении представлений о роли иммунокомпетентных клеток и, в частности изменения их функционального фенотипа, в патогенетических механизмах агрессии. В результате проведенного исследования показана возможность указанных клеток, с измененной вне организма аминазином функциональной активностью, после трансплантации редактировать сформированный в результате длительного социального стресса агрессивный фенотип реципиентов. Данный эффект проявляется в редактирование агрессивного поведения на фоне коррекции функциональной активности иммунной и гемопозитической систем (снижении повышенных в состоянии агрессивности антителообразования в селезенке при системном иммунном ответе и митоген-стимулированной пролиферативной активности спленоцитов при подавлении их провоспалительной активности, что приводит к нормализации баланса продуцируемых клетками Th1/Th2 цитокинов; нормализации в костном мозге гранулоцитарно-макрофагального направления дифференцировки гемопозитической стволовой клетки и клеточного состава моноцитов, сегментоядерных нейтрофилов и лимфоцитов в периферической

крови). При этом наблюдаются также позитивные изменения в нервной системе: снижение экспрессии маркера активированной микроглии Iba-1 и изменение содержания ряда цитокинов в патогенетически значимых для агрессии структурах головного мозга (гиппокампе, гипоталамусе, фронтальной коре, стриатуме), указывающих на снижение нейровоспаления; равно как и повышение уровня пластичности мозга, проявляющееся в повышении уровня BDNF в гиппокампе и фронтальной коре и нейрональной плотности в СА3 зоне гиппокампа.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что 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 исключает негативные побочные эффекты, возникающие при непосредственном приеме антипсихотиков, расширяя возможности их использования. 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.

Оценка достоверности результатов исследования выявила, что проведенные исследования полностью соответствуют поставленной цели и задачам диссертации и выполнены в полном объеме. Продуманный дизайн, включающий исследования *in vitro* и *in vivo*, с применением высокоинформативных современных иммунологических методов, достаточная выборка экспериментальных животных и полученный объем фактических данных, подвергнутых адекватной статистической обработке, свидетельствуют о достоверности и обоснованности полученных результатов. Положения, выносимые на защиту, подтверждены полученными

результатами. Сформулированные выводы объективно отражают полученные экспериментальные данные. Основные положения диссертации широко представлены на всероссийских и международных научных мероприятиях.

Личный вклад соискателя состоит в непосредственном выполнении всех экспериментальных исследований, обеспечивших получение исходных данных, их статистической обработке и интерпретации; в проведении анализа имеющейся научной информации по теме исследования. Научные положения и выводы, сделанные в диссертационной работе, сформулированы автором. Подготовка публикаций, отражающих результаты диссертационного исследования, проведена лично автором или при его непосредственном участии.

Диссертационная работа Серенко Е.В. «Иммуномодулирующие и нейрорепрессивные эффекты аминазин-модифицированных иммунокомпетентных клеток в модели стресс-индуцированной агрессии» по специальности 3.2.7. Иммунология является самостоятельным завершённым научно-квалификационным трудом, выполненным на высоком методическом уровне, по актуальности, научной новизне и практической значимости полностью соответствует критериям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утверждённого Постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013 года «О порядке присуждения ученых степеней» (с изменениями в соответствии с Постановлением Правительства Российской Федерации № 335 от 21 апреля 2016 года, № 748 от 2 августа 2016 года, № 650 от 29 мая 2017 года, № 1024 от 28 августа 2017 года, № 1168 от 1 октября 2018 года «О внесении изменений в Положение о присуждении ученых степеней», с изменениями от 16 октября 2024 г №1382), предъявляемым к диссертациям на соискание учёной степени кандидата наук, а её автор заслуживает присуждения искомой учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 3.2.7. Иммунология.

