



МИНИСТЕРСТВО НАУКИ И ВЫСШЕГО  
ОБРАЗОВАНИЯ РОССИЙСКОЙ  
ФЕДЕРАЦИИ

Федеральное государственное  
бюджетное учреждение науки  
ИНСТИТУТ ИММУНОЛОГИИ И ФИЗИОЛОГИИ  
Уральского отделения Российской академии наук  
(ИИФ УрО РАН)

Первомайская ул., 106,  
г. Екатеринбург, 620049  
Тел./факс (343) 374-00-70  
e-mail: secretar@iip.uran.ru

«УТВЕРЖДАЮ»  
директор Федерального государственного  
бюджетного учреждения науки

Институт иммунологии и физиологии  
Уральского отделения Российской академии наук

д.ф.-м.н., доцент О.С. Соловьева

до 07.2020 № 16381/01-131

На № \_\_\_\_\_ от \_\_\_\_\_



2020 г.

### ОТЗЫВ

ведущей организации Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт иммунологии и физиологии Уральского отделения Российской академии наук (ИИФ УрО РАН) о научно-практической значимости диссертационной работы Аникеевой Ольги Сергеевны "Нейроиммуноэндокринный статус у взрослых реципиентов после трансплантации иммунокомпетентных клеток в ювенильном периоде: экспериментальное исследование" на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности «14.03.09 - клиническая иммунология, аллергология»

### Актуальность темы диссертационной работы

Диссертационная работа Аникеевой О.С. "Нейроиммуноэндокринный статус у взрослых реципиентов после трансплантации иммунокомпетентных клеток в ювенильном периоде: экспериментальное исследование" на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности «14.03.09 - клиническая иммунология, аллергология» посвящена одной из актуальных проблем современной медико-биологической науки, что обусловлено важнейшей ролью основных адаптационных систем организма иммунной и

нейроэндокринной, функционирующих в постоянном взаимодействии, в поддержании динамического гомеостаза на всех этапах онтогенеза.

К началу постнатального периода указанные системы ещё до конца не сформированы, хотя их функциональное взаимодействие начинается уже в период пренатального онтогенеза, продолжая формироваться на ранних этапах постнатального развития, вплоть до достижения половозрелого возраста; что обуславливает принципиальную возможность влияния на этот процесс, равно как и на формирование к половозрелому возрасту нейроиммуноэндокринного фенотипа индивидуумов, действующих на организм в эти периоды различных факторов среды, включая терапевтические воздействия. К последним относятся, в частности, клеточные технологии, которые активно развиваются и применяются в настоящее время, в том числе и в детском возрасте. При этом остаются недостаточно изученными механизмы воздействия трансплантируемых клеток на организм в целом, особенно в тот период онтогенеза, когда еще не завершен процесс формирования трёхсторонних регуляторных связей основных гомеостатических систем организма, что обуславливает неизбежные сложности в прогнозировании отдаленных эффектов терапии, поскольку, даже при направленном воздействии на одну из них, влияние оказывается на взаимосвязанное функционирование всех указанных систем организма.

Следовательно, диссертационное исследование Аникеевой О.С., направленное на изучение влияния проведенной в ювенильном периоде трансплантации иммунокомпетентных клеток на формирование к отдаленному периоду половозрелости нейроиммуноэндокринного фенотипа реципиентов, представляется весьма актуальным. Исследования в этой области позволят расширить представления о механизмах взаимодействия основных гомеостатических систем организма, внося вклад в понимание причин патологических состояний, связанных с нарушением нейроэндокрино-иммунных регуляторных связей, равно как и обосновать новые подходы к их оптимальной терапии.



## **Соответствие темы диссертации научной специальности**

Диссертационная работа Аникеевой О.С. выполнена в лаборатории нейроиммунологии отдела экспериментальной иммунологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии» и посвящена исследованию влияния введения в ювенильном периоде иммунокомпетентных клеток с различным функциональным фенотипом на показатели иммунитета и нейроэндокринного статуса сингенных реципиентов в отдаленном периоде половозрелости. Тема диссертации полностью соответствует научной специальности «14.03.09 - клиническая иммунология, аллергология» (медицинские науки), согласно паспорта специальности: «медико-биологическая специальность, посвященная изучению иммунитета (системы защиты организма от биологической агрессии) и его нарушений (аллергии, иммунодефицитов, аутоиммунных процессов), а также созданию методов диагностики, профилактики и лечения заболеваний, связанных с нарушениями в системе иммунитета. Исследования и разработки, осуществляемые в рамках данной специальности, обеспечивают прогресс в понимании природы иммунной защиты и способствуют совершенствованию диагностики, профилактики и лечения заболеваний иммунной системы, которые затрагивают значительную часть человечества и имеют тенденцию к дальнейшему распространению».

## **Достоверность полученных результатов**

Диссертационная работа выполнена на высоком научном и методическом уровне, и представляет собой завершенное исследование. Сформулированные автором цель и задачи исследования достигнуты полностью. Научные положения, выносимые на защиту, базируются на изучении большого объема экспериментального материала, достаточного для получения достоверных результатов. Современные методы исследования, тщательный анализ экспериментальных данных, адекватно подобранные методы статистического

анализа убеждают в достоверности полученных результатов. Выводы обоснованы результатами исследований и четко сформулированы.

Основные положения диссертации широко представлены на всероссийских, международных и зарубежных съездах, конференциях и симпозиумах; опубликованы в 27 печатных работах, в включающих 12 статей, 9 из которых представлены в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки РФ для публикации материалов диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, в том числе 2 статьи в журналах международной базы данных Web of Science.

### **Научная новизна работы**

Научная новизна диссертационной работы Аникеевой О.С. заключается в том, что впервые установлен факт влияния повторной трансплантации в ювенильном периоде иммунокомпетентных клеток на показатели иммунитета и нейроэндокринного статуса сингенных реципиентов в отдаленном периоде половозрелости. Впервые были охарактеризованы основные показатели и выявлены отличительные признаки нейроиммуноэндокринного статуса взрослых реципиентов после проведенной в ювенильном периоде трехкратной трансплантации спленоцитов с различными функциональными характеристиками, соответствующими таковым у животных с активным и пассивным типами поведения. При этом установлено, что на формирование нейроиммуноэндокринного фенотипа реципиентов наибольший эффект оказывают трансплантированные иммунокомпетентные клетки доноров с пассивным типом поведения, что проявляется у взрослых реципиентов снижением показателей иммунитета, доминированием пассивного типа поведения на фоне повышенного содержания в структурах головного мозга провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 $\beta$ , ФНО $\alpha$  и ИФН $\gamma$ ) и пониженного уровня BDNF, а также дисбалансом нейроактивных стероидных гормонов кортикостерона и тестостерона в головном мозге и в сыворотке крови с выраженным уменьшением в сыворотке уровня тестостерона.



## **Теоретическая значимость работы**

Теоретическая значимость диссертационной работы Аникеевой О.С. заключается в расширении фундаментальных представлений о влиянии иммунокомпетентных клеток на формирование нейроиммуноэндокринных функциональных связей в процессе онтогенеза. На основании полученных результатов выявлены общие закономерности влияния повторной трансплантации в ювенильном периоде спленоцитов на формирование у сингенных реципиентов к отдаленному периоду половозрелости определенной функциональной активности основных гомеостатических систем организма, что проявляется в особенностях нейроиммуноэндокринного статуса взрослых реципиентов, как общих, характерных для всех особей, подвергнутых введению иммунокомпетентных клеток, так и отличительных, детерминированных различным функциональным фенотипом введенных спленоцитов, с наиболее выраженным эффектом после трансплантации клеток от доноров с пассивным типом поведения.

## **Научно-практическая значимость работы**

Полученные автором результаты свидетельствуют о том, что повторная трансплантация в ювенильном периоде иммунокомпетентных клеток имеет отдаленный эффект, оказывая модулирующее влияние на формирование нейроиммуноэндокринного фенотипа сингенных реципиентов к половозрелому возрасту; при этом характер указанного модулирующего влияния детерминирован функциональной активностью трансплантируемых клеток.

Показатели нейроиммуноэндокринного статуса взрослых реципиентов, отражающие функциональную активность основных адаптационных систем, указывают на снижение резервных возможностей организма после трансплантации спленоцитов с функциональным фенотипом, характерным для особей с пассивным типом поведения. Принимая во внимание распространенность иммунологических, гематологических, онкологических

заболеваний, выявляемых в том числе и детском возрасте, а также внедрение клеточных технологий в их терапию, полученные результаты имеют существенную практическую значимость, поскольку являются экспериментальным доказательством важности исследования функционального фенотипа трансплантируемых клеток, оказывающих влияние на формирование основных гомеостатических систем организма и их регуляторную взаимосвязь, позволяющего прогнозировать, либо влиять на исход терапии с применением клеточных технологий и последующее качество жизни пациента.

### **Общая характеристика диссертационной работы**

Диссертационная работа Аникеевой О.С. имеет классическую структуру и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, результатов собственных исследований, обсуждения, заключения, выводов и списка литературы. Материал диссертации изложен на 189 страницах машинописного текста, иллюстрирован 5 рисунками и 16 таблицами. Библиографический указатель содержит 393 цитируемых источника (в том числе 141 работу отечественных авторов).

Во введении автором четко и убедительно формулируются все необходимые элементы диссертационного исследования: актуальность выбранной темы, цель, задачи, научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы, положения, выносимые на защиту, степень достоверности и апробация результатов исследования. Положения, выносимые на защиту, отражают наиболее существенные результаты проведенного исследования.

Цель исследования сформулирована корректно и заключается в изучении влияния трансплантированных в ювенильном периоде иммунокомпетентных клеток от сингенных доноров с активным и пассивным типом поведения на формирование иммунного и нейроэндокринного фенотипов у половозрелых реципиентов. Поставленные задачи обоснованы целью и в оптимальной мере служат ее достижению.



Обзор литературы, соответствует теме диссертации, достаточно полно раскрывает состояние проблемы и позволяет определить место и значение предпринятого исследования в системе существующих научных положений.

Материалы и методы, использованные в исследовании, описаны корректно и в достаточной степени подробно. Выбор методов обоснован целью, соответствует задачам, поставленным автором, и в оптимальной мере служит их решению, равно как и достижению цели

В главе «Результаты» описываются результаты собственных исследований. В частности, характеристика трансплантируемых клеток, показатели иммунитета (гуморальный и клеточный иммунный ответ *in vivo*; пролиферативная активность спленоцитов, уровень апоптоза и продукция цитокинов *in vitro*) и нейроэндокринный статус (параметры ориентировочно-исследовательского поведения, интрацеребральный уровень цитокинов и нейротрофического фактора головного мозга, концентрации кортикостерона и тестостерона в сыворотке крови и в головном мозге) половозрелых мышей-реципиентов после трансплантации в ювенильном периоде иммунокомпетентных клеток от сингенных доноров с активным и пассивным типом поведения.

В главе «Обсуждение» автором проведен тщательный сравнительный анализ собственных данных и результатов, опубликованных в мировой научной литературе, что дает основание для формирования полноценных выводов.

В «Заключении» автор кратко и емко обобщает полученные результаты.

Выводы сформулированы четко и логично, следуют из полученных данных, научно обоснованы и достоверны, соответствуют поставленным задачам и отражают основные положения диссертации.

Аннотация с достаточной полнотой отражает содержание диссертационной работы.

## **Заключение**

Диссертация Аникеевой Ольги Сергеевны "Нейроиммуноэндокринный статус у взрослых реципиентов после трансплантации иммунокомпетентных клеток в ювенильном периоде: экспериментальное исследование" на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности «14.03.09 - клиническая иммунология, аллергология» является самостоятельным, завершенным научно-квалификационным исследованием, в которой содержится решение важной в научном и практическом плане для указанной отрасли знаний задачи: охарактеризованы показатели иммунитета и нейроэндокринного статуса взрослых сингенных реципиентов после повторной трансплантации в ювенильном периоде иммунокомпетентных клеток с различным функциональной активностью; и установлены общие закономерности влияния клеток, введенных в раннем постнатальном онтогенезе, на формирование иммунного и нейроэндокринного фенотипов реципиентов к отдаленному периоду половозрелости.

По своей актуальности, методическому уровню, научной новизне, теоретической и практической значимости диссертационная работа Аникеевой О.С. полностью соответствует требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09. 2013 N 842 (ред. от 01.10.2018, с изм. от 26.05.2020), предъявляемым к кандидатским диссертациям. а её автор заслуживает искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности «14.03.09 - клиническая иммунология, аллергология».

Отзыв на диссертационную работу Аникеевой Ольги Сергеевны подготовлен научным руководителем, главным научным сотрудником Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт иммунологии и физиологии Уральского отделения Российской академии наук,



обсужден и одобрен на заседании Ученого совета ИИФ УрО РАН протокол № 5 от «25» июня 2020г.

Научный руководитель,

главный научный сотрудник ИИФ УрО РАН,

д.м.н., профессор, академик РАН



Черешнев В.А.

Подпись Черешнева В.А. заверяю

Главный специалист отдела кадров

ИИФ УрО РАН

Нахматулина Ю.А.

Федеральное государственное бюджетное учреждения науки Институт иммунологии и физиологии Уральского отделения Российской академии наук (ИИФ УрО РАН). 620049, Российская Федерация, г. Екатеринбург ул. Первомайская, 106.

Телефон (факс): +7(343)3740070.

E-mail: [iip@iip.uran.ru](mailto:iip@iip.uran.ru)

Сайт: [www.iip.uran.ru](http://www.iip.uran.ru)