

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА Д 001.001.01 НА БАЗЕ
ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО БЮДЖЕТНОГО НАУЧНОГО
УЧРЕЖДЕНИЯ «НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ
ФУНДАМЕНТАЛЬНОЙ И КЛИНИЧЕСКОЙ ИММУНОЛОГИИ» ПО
ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ КАНДИДАТА
НАУК

решение диссертационного совета № 270 от 29 октября 2020 г.

О присуждении Аникеевой Ольге Сергеевне, гражданке РФ, ученой степени кандидата медицинских наук.

Диссертация «Нейроиммуноэндокринный статус у взрослых реципиентов после трансплантации иммунокомпетентных клеток в ювенильном периоде: экспериментальное исследование» по специальности 14.03.09 – «Клиническая иммунология, аллергология» принята к защите 22 июня 2020 года, протокол № 263 диссертационным советом Д001.001.01 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 № 714 от 02.11.2012 года.

Соискатель Аникеева Ольга Сергеевна, 1987 года рождения, окончила в 2009 году ГОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет» с присвоением квалификации «Врач. Педиатрия».

С 2009 по 2013 год проходила обучение в аспирантуре (заочная форма обучения) НИИКИ СО РАМН (ныне НИИФКИ); с 2010 года по настоящее время занимает должность младшего научного сотрудника лаборатории нейроиммунологии.

Диссертация выполнена в лаборатории нейроиммунологии отдела экспериментальной иммунологии НИИФКИ.

Научный руководитель – доктор медицинских наук, доцент, Маркова Евгения Валерьевна, заведующая лабораторией нейроиммунологии, главный научный сотрудник Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии».

Официальные оппоненты:

1. **Ветлугина Тамара Парфеновна**, доктор биологических наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, ведущий научный сотрудник лаборатории клинической психонейроиммунологии и нейробиологии НИИ психического здоровья Томского НИМЦ РАН.

2. **Шурлыгина Анна Вениаминовна**, доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник НИИ клинической и экспериментальной лимфологии – филиала ИЦИГ СО РАН.

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт иммунологии и физиологии Уральского отделения Российской академии наук (ИИФ УрО РАН) в своем положительном заключении, подписанном Черешневым Валерием Александровичем, доктором биологических наук, профессором, академиком РАН, научным руководителем, главным научным сотрудником, указала, что диссертационная работа Аникеевой Ольги Сергеевны является самостоятельным, завершенным научно-квалификационным исследованием, в которой содержится решение важной в научном и практическом плане для клинической иммунологии 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 № 842 (ред. от 01.10.2018 г., с изменениями от 26.05.2020 г.), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а её автор заслуживает искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности «14.03.09 - клиническая иммунология, аллергология».

Соискатель имеет 27 печатных работ; в том числе 12 статей, из них 9 в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки РФ для публикации материалов диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, включая 2 статьи в журналах международной базы данных Web of Science, 15 тезисов в материалах всероссийских и международных конференций.

Наиболее значимые научные работы по теме диссертации:

- 1) Аникеева О.С., Абрамова Т.Я. Функциональные характеристики спленоцитов мышей (СВАхС57BL/6)F1, сформировавшиеся под влиянием иммунокомпетентных клеток сингенных взрослых животных с разным уровнем поведенческой активности // Российский иммунологический журнал. – 2014. – Т. 8(17). – №3. – С. 256-258.
- 2) Аникеева О.С., Абрамова Т.Я., Козлов В.А. Формирование поведенческой активности мышей (СВАхС57BL/6)F1 в условиях многократного переноса иммунокомпетентных клеток от сингенных животных // Бюллетень сибирской медицины. – 2015. – Т.14. – №1. – С.5-11.
- 3) Маркова Е.В., Аникеева О.С. Влияние иммунокомпетентных клеток на формирование поведенческого стереотипа в онтогенезе // В мире научных открытий. – 2015. – №2(62). – С.154-170.

4) Аникеева О.С., Абрамова Т.Я., Пашкина Е.А., Маркова Е.В., Козлов В.А. Иммунокомпетентные клетки и цитокины в формировании уровня поведенческой активности мышей (СВАхС57Вl/6)F1 в процессе онтогенеза //Российский иммунологический журнал – 2016. – Т.10 (19). – № 2 (1). - С.93-95.

5) Маркова Е.В., Аникеева О.С., Савкин И.В., Козлов В.А. Нейроиммунный статус реципиентов, подвергшихся в ювенильный период развития многократной трансплантации иммунных клеток с определенными функциональными характеристиками //Сибирский вестник психиатрии и наркологии. – 2018. – №2(99). – С.15-20.

6) Аникеева О.С., Маркова Е.В. Содержание цитокинов и нейростероидных гормонов у животных после многократной трансплантации иммунных клеток с определенными функциональными характеристиками //Российский иммунологический журнал. – 2018. – Т. 12(21). – №4. – С. 602-605.

7) Маркова Е.В., Савкин И.В., Аникеева О.С., Козлов В.А. Пролиферация и апоптоз лимфоцитов у экспериментальных животных после многократной трансплантации клеток иммунной системы, проведенной в ювенильный период развития // Бюллетень сибирской медицины. – 2019. – Т.18. – №2. – С. 119-126.

Все основные результаты, представленные на защиту, опубликованы в оригинальных статьях в рецензируемых изданиях и тезисах докладов в сборниках научных конференций. Основные экспериментальные результаты, их статистическая обработка и представление в виде публикаций выполнены соискателем лично.

На автореферат поступило 4 отзыва:

1. доктора медицинских наук, профессора, ведущего научного сотрудника Физиологического отдела им. И.П. Павлова, почетного доктора ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», **Клименко Виктора Матвеевича;**

2. доктора медицинских наук, профессора, главного научного сотрудника и руководителя НИИ молекулярной медицины и патобиохимии, заведующей кафедрой биологической химии с курсом медицинской, фармацевтической и токсикологической химии, советника при ректорате, руководителя Центра международных программ ФГБОУ ВШК КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, **Салминой Аллы Борисовны;**

3. доктора медицинских наук, профессора, руководителя лаборатории функциональных резервов организма, главного научного сотрудника ФГБНУ «Научно-исследовательский институт физиологии и фундаментальной медицины», **Кривошекова Сергея Георгиевича;**

4. доктора биологических наук, доцента, заместителя директора по научной работе ФГБНУ «Научно-исследовательский институт физиологии и фундаментальной медицины», **Амстиславской Тамары Геннадьевны.**

Во всех отзывах отмечается высокая актуальность темы диссертационного исследования, научная и практическая значимость, высокий методический уровень, оригинальный подход к достижению поставленной цели, с удачным сочетанием в исследованиях методов *in vivo* и *in vitro*. Указывается, что функциональные звенья гомеостаза и адаптивные реакции организма наиболее перспективно рассматривать с позиции межсистемных взаимодействий, при этом автору удалось получить ряд важных результатов, раскрывающих характер и основные закономерности влияния повторных трансплантаций иммунокомпетентных клеток в ювенильном периоде на формирование нейроиммуноэндокринного фенотипа сингенных реципиентов к отдаленному периоду половозрелости, что может стать научной основой для прогнозирования эффектов трансплантации иммунокомпетентных клеток, а также разработки новых способов профилактики и иммунокоррекции патологии центральной нервной системы, формирование которой обусловлено действием факторов в раннем периоде развития.

Выбор ведущей организации обосновывается тем, что **ФГБУН ИИФ УРО РАН** является одним из ведущих научно-исследовательских институтов России, осуществляющим комплексное решение фундаментальных и практических проблем современной иммунологии и физиологии. В институте активно проводятся фундаментальные исследования по изучению вопросов иммунологической регуляции физиологических функций в норме и патологии; роли системы крови и иммунной системы в регуляции регенераторных процессов в норме и при действии на организм экстремальных факторов; разработка теории иммунопатофизиологии.

Выбор официального оппонента, доктора биологических наук, профессора **Т. П. Ветлугиной**, обосновывается ее работами, посвященными клинической психонейроиммунологии, патофизиологии, роли иммуноэндокринных механизмов в формировании психической адаптации.

Выбор официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора **А. В. Шурлыгиной**, обосновывается ее исследованиями в области нейроиммунологии, цитокиновой иммунорегуляции, клеточных технологий.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

Доказано, что повторные трансплантации сингенным реципиентам спленоцитов в ювенильном периоде влияют на показатели иммунитета и нейроэндокринного статуса в отдаленном периоде половозрелости.

Доказано, что нейроиммуноэндокринный статус сингенных половозрелых реципиентов после трехкратной трансплантации в ювенильном периоде спленоцитов отличается от животных без адоптивного переноса клеток более низкими значениями относительного количества антителообразующих клеток в селезенке, митоген- индуцированной продукции спленocyтaми ФНО α и ИЛ-10, более высоким уровнем общего интрацеребрального ФНО α , ИЛ-1 β в гипоталамусе, тестостерона во фронтальной коре мозга и кортикостерона в сыворотке крови.

Доказано, что различия в функциональном фенотипе трансплантированных в ювенильном периоде иммунокомпетентных клеток, характерные для животных с активным и пассивным типами поведения, детерминируют особенности показателей иммунного и нейроэндокринного статуса у половозрелых реципиентов.

Доказано, что половозрелые сингенные реципиенты после трехкратной трансплантации в ювенильном периоде спленоцитов от особей с активным поведением отличаются от животных, выросших без адаптивного переноса клеток, показателями функциональной активности иммунной системы (повышенным уровнем реакции ГЗТ, увеличением спонтанной пролиферации и продукции ИФН γ в культурах спленоцитов, при сниженных уровнях антителообразования в селезенке и митоген-стимулированной продукции спленocyтaми ИЛ-1 β , ФНО α и ИЛ-10), а также нейроэндокринным фенотипом, характеризующимся увеличением численности особей активного типа поведения с низкой эмоциональной реактивностью на фоне повышенного интрацеребрального уровня ИЛ-10 и ФНО α , ИЛ-1 β в гипоталамусе и стриатуме, умеренно выраженными изменениями концентрации кортикостерона и тестостерона в структурах головного мозга и одновременным возрастанием кортикостерона в сыворотке крови.

Доказано, что у сингенных реципиентов после трехкратной трансплантации в ювенильном периоде спленоцитов от особей с пассивным поведением к отдаленному периоду половозрелости формируется нейроиммуноэндокринный фенотип, отличающийся от животных без адаптивного переноса клеток меньшими показателями ответа в реакции ГЗТ, антителообразования в селезенке, пролиферативной активности и продукции ряда цитокинов (ФНО α , ИФН γ , ИЛ-6 и ИЛ-10) в культурах спленоцитов при повышенном уровне активационного апоптоза CD4 $^{+}$ Т-клеток, а также увеличением численности особей с пассивным типом поведения на фоне повышенного уровня провоспалительных цитокинов (ИЛ-

1 β , ФНО α и ИФН γ) и сниженного уровня BDNF в головном мозге, выраженными разнонаправленными изменениями в содержании кортикостерона и тестостерона в структурах мозга и сыворотке крови на фоне выраженного снижения уровня тестостерона в сыворотке.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

Расширены фундаментальные представления о влиянии иммунокомпетентных клеток на формирование нейроиммуноэндокринных функциональных связей в процессе постнатального онтогенеза, обеспечивающих поддержание динамического гомеостаза организма.

Выявлены закономерности влияния повторных трансплантаций иммунокомпетентных клеток в ювенильном периоде на формирование у сингенных реципиентов иммунного и нейроэндокринного фенотипов к отдаленному периоду половозрелости.

Выявлены особенности нейроиммуноэндокринного статуса половозрелых реципиентов, обусловленные различиями в функциональном фенотипе иммунокомпетентных клеток, трансплантированных в ювенильном периоде от сингенных доноров с активным и пассивным типом поведения.

Выявлено, что наибольший эффект клеточной трансплантации отмечается при повторных введениях спленоцитов от доноров с пассивным поведением и проявляется у сингенных реципиентов снижением показателей иммунитета, доминированием пассивного типа поведения на фоне повышенного содержания в структурах головного мозга провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 β , ФНО α и ИФН γ), пониженного уровня BDNF, а также дисбалансом нейроактивных стероидных гормонов (кортикостерона и тестостерона) в головном мозге и в сыворотке крови с выраженным уменьшением в сыворотке тестостерона.

Применительно к проблематике диссертации результативно использован комплекс современных иммунологических и психофизиологических методов исследования, включающих выделение, фенотипирование и культивирование иммунокомпетентных клеток,

определение их чувствительности к апоптозу, многоцветную проточную цитофлуориметрию, иммуноферментный анализ для определения количественного содержания цитокинов, гормонов и ростового фактора, исследование интенсивности гуморального и клеточного иммунного ответа экспериментальных животных, их поведенческого фенотипа;

изложены результаты экспериментальных исследований, доказывающие влияние повторных трансплантаций спленоцитов в ювенильном периоде на показатели иммунитета и нейроэндокринного статуса сингенных реципиентов в отдаленном периоде половозрелости;

изучены показатели нейроиммуноэндокринного статуса сингенных половозрелых реципиентов, подвергнутых трехкратной трансплантации в ювенильном периоде спленоцитов с различными фенотипическими и функциональными характеристиками, свойственными животным с активным и пассивным типами поведения;

раскрыты отдаленные эффекты проведенных в ювенильном периоде повторных трансплантаций иммунокомпетентных клеток на формирование нейроиммуноэндокринного фенотипа сингенных реципиентов;

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что представленные новые научные результаты, характеризующие основные показатели и отличительные признаки нейроиммуноэндокринного статуса половозрелых реципиентов после проведенной в ювенильном периоде многократной трансплантации иммунокомпетентных клеток с различными функциональными характеристиками, позволят прогнозировать, либо влиять на исход терапии с применением клеточных технологий и последующее качество жизни пациента

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

результаты получены на сертифицированном оборудовании и с использованием сертифицированных реагентов, работа выполнена на высоком методическом уровне, достаточна по объему материала. Теория

построена на доказанных и проверяемых фактах, согласуется с опубликованными экспериментальными данными по теме диссертации. Идеи базируются на обобщении литературных данных, а также анализе результатов, полученных в репрезентативном количестве наблюдений. Достоверность результатов определяется методически правильно построенным ходом исследования, использованием современных и адекватных методик сбора и статистической обработки исходной информации. Выводы соответствуют поставленным задачам, основаны на фактических данных, вытекают из сути работы и отражают ее содержание.

Личный вклад соискателя состоит в: непосредственном участии в получении исходных данных и научных экспериментах. Автором был проведен анализ имеющейся научной информации по теме исследования. Экспериментальная работа выполнена лично автором и включала выделение фенотипирование и трансплантацию спленоцитов, культивирование клеток, определение пролиферативной активности и чувствительности клеток к активации апоптоза, цитофлюориметрический анализ, иммуноферментный анализ, оценку интенсивности антителообразования в селезенке и реакции ГЗТ, а также ориентировочно-исследовательского поведения экспериментальных животных в тесте «открытое поле». Статистическая обработка и интерпретация экспериментальных данных проведена лично автором. Научные положения и выводы, сделанные в диссертационной работе, обоснованы результатами собственных исследований автора. Подготовка основных публикаций, отражающих результаты диссертационного исследования, проведена лично автором или при непосредственном его участии.

Диссертационная работа Аникеевой Ольги Сергеевны «Нейроиммуноэндокринный статус у взрослых реципиентов после трансплантации иммунокомпетентных клеток в ювенильном периоде: экспериментальное исследование» по актуальности избранной темы, методическому уровню, поставленным задачам, новизне и значимости

полученных результатов, обоснованности научных выводов полностью соответствует требованиям ВАК РФ, предъявленным к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук в п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013г. №842 (в редакции постановления Правительства Российской Федерации от 01.10.2018 г. № 1168, с изменениями от 26.05.2020 г.).

На заседании 29 октября 2020 года диссертационный совет принял решение присудить Аникеевой О.С. ученую степень кандидата медицинских наук по специальности 14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология. Заседание диссертационного совета Д 001.001.01 проходило в интерактивном удаленном режиме с очным присутствием - 7 человек и дистанционным – 8 человек из 21 человека, входящих в состав совета.

При проведении открытого голосования диссертационный совет в количестве 15 человек, из них 7 докторов наук по специальности 14.03.09 - «Клиническая иммунология, аллергология» (медицинские науки), участвовавших в заседании, из 21 человека, входящих в состав совета, проголосовали: за присуждение учёной степени 15, против присуждения учёной степени - 0, воздержались- 0 .

Заместитель председателя диссертационного совета Д 001.001.01

проф., д-р мед.наук

Сенников С.В.

ученый секретарь диссертационного совета Д 001.001.01

канд. биол. наук

Облеухова И.А.



29.10.2020 г.