

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Княжевой Марии Александровны «Редактирование депрессивно-подобного фенотипа модулированными *ex vivo* кофеином иммунокомпетентными клетками», представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 3.2.7. Аллергология и иммунология.

Депрессивное расстройство является актуальной медико-биологической проблемой современности, что обусловлено его гетерогенной природой, коморбидностью, вовлеченностью, преимущественно, населения трудоспособного возраста и отсутствием эффективных средств терапии. Воздействие социальных стрессорных факторов вносит свой вклад, увеличивая распространенность депрессии. Основные гомеостатические системы организма нервная и иммунная характеризуются функциональным взаимодействием, оказывают динамическое регуляторное влияние на все жизненно важные функции, как в норме, так и при патологических состояниях. Множественные данные указывают на значительный вклад нарушения взаимодействия этих систем в патогенезе депрессии. Лекарственный патоморфоз депрессий, способствует увеличению процента пациентов, резистентных к психофармакологическим средствам, применяемым для терапии этой патологии. Одним из возможных вариантов решения проблемы является разработка новых методов воздействия на нарушенную при депрессии нейроиммунную функциональную взаимосвязь, основанных на иммунологических подходах. В свою очередь, эти подходы обусловлены выраженным фенотипическим и функциональным сходством клеток иммунной и нервной систем, однонаправленным влиянием на них большинства психоактивных веществ. Это делает поиск новых методов лечения указанной патологии актуальной задачей современной медицинской науки. Диссертационная работа Княжевой М.А. посвящена изучению влияния трансплантации иммунокомпетентных клеток, модулированных *ex vivo* кофеином, на функциональную активность иммунной и нервной систем, поведенческий фенотип у депрессивно-подобных сингенных реципиентов. Тема представленной диссертации, безусловно, является актуальной.

Рецензируемый автореферат диссертационной работы Княжевой М.А. содержит большой объем данных, подтверждающих актуальность и новизну выполненного исследования. В диссертации Княжевой М.А. впервые выявлено, что иммунокомпетентные клетки селезенки самцов (СВАхС57BL/6)F1 в состоянии депрессивности, обработанные *in vitro* кофеином, изменяют свои функциональные свойства, после внутривенного введения сингенным реципиентам с аналогичным поведенческим фенотипом оказывают выраженное позитивное иммунно - и психонейромодулирующее действие, влияя на основные патогенетические механизмы депрессивного расстройства. В представленной работе впервые показано, что модулированные *ex vivo* кофеином спленоциты депрессивно-подобных доноров вызывают у депрессивно-подобных сингенных реципиентов иммуностимулирующий эффект (усиление антителообразования в селезенке при системном иммунном ответе и повышение пролиферативной активности спленоцитов). Впервые установлено, что трансплантация прекультивированных с кофеином спленоцитов вызывает у депрессивно-подобных сингенных реципиентов снижение катаболизма триптофана в селезенке на фоне снижения продукции спленоцитами ряда провоспалительных (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО- α , ИНФ- γ) и повышения противовоспалительных (ИЛ-10 и ИЛ-4) цитокинов. Впервые выявлено снижение уровня провоспалительных цитокинов, таких как ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИНФ- γ и ФНО- α , являющихся биомаркерами антидепрессантной терапии при повышении уровня противовоспалительных цитокинов ИЛ-4, ИЛ-10 в патогенетически значимых структурах головного мозга, что указывает на снижение нейровоспаления у депрессивно-подобных реципиентов после трансплантации модулированных *ex vivo* кофеином

сингенных спленцитов. Также, впервые показано повышение нейрональной площади в CA1 и CA3 полях гиппокампа и уровня BDNF в гиппокампе и префронтальной коре, свидетельствующее о стимуляции процессов нейропластичности и установлена возможность редактирования депрессивно-подобного поведения. Выявленные положительные эффекты трансплантации иммунокомпетентных клеток с измененной *ex vivo* кофеином функциональной активностью расширяют знания о механизмах влияния этих клеток на основные патогенетические звенья состояния депрессивности, что определяет теоретическую значимость диссертационного исследования.

Полученные результаты могут служить экспериментальным обоснованием разработки новых технологий иммунотерапии депрессивных расстройств аутологичными иммунокомпетентными клетками с модулированной *ex vivo* кофеином функциональной активностью, определяя практическую значимость диссертационного исследования.

Диссертационная работа Княжевой М.А. выполнена на высоком методическом уровне с использованием адекватных для решения поставленных задач методов. Все сделанные автором выводы сформулированы четко, корректны и подтверждены экспериментальным материалом, соответствуют поставленным задачам и отражают основные положения диссертации. Основные положения диссертации представлены в виде докладов на ряде всероссийских и международных конференций. По теме диссертации опубликованы 40 научных работ, включая 23 статьи, из них 14 представлены в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией (ВАК) Министерства образования и науки РФ для публикации материалов диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, в том числе 2 статьи в журналах международных баз данных Web of Science, Scopus, 1 статья в журнале RSCI; прочие публикации представлены тезисами докладов, 5 из которых опубликованы в журналах вышеуказанных международных баз данных. Получен 1 патент на изобретение.

Следовательно, диссертационная работа Княжевой М.А. «Редактирование депрессивно-подобного фенотипа модулированными *ex vivo* кофеином иммунокомпетентными клетками» по актуальности темы, объему выполненных исследований, новизне полученных результатов и их теоретической и практической значимости соответствует п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 года № 842 (в редакции от 11.09.2021), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а её автор заслуживает искомой ученой степени кандидата биологических наук по специальности 3.2.7. Аллергология и иммунология.

Доктор биологических наук, заведующий лабораторией
индуцированных клеточных процессов,
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)

Телефон: +7 (383) 363-49-63*3410, 3411

E-mail: labmolbiol@mail.ru

Богачев Сергей Станиславович

2023г.

