

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА  
Д 001.001.XX (24.1.184.01) 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 22 июня 2023 года № 6

О присуждении Княжевой Марии Александровне, гражданке РФ, ученой степени кандидата биологических наук.

Диссертация **«РЕДАКТИРОВАНИЕ ДЕПРЕССИВНО-ПОДОБНОГО ФЕНОТИПА МОДУЛИРОВАННЫМИ *EX VIVO* КОФЕИНОМ ИММУНОКОМПЕТЕНТНЫМИ КЛЕТКАМИ**» по специальности 3.2.7 – «Аллергология и иммунология» принята к защите 20 апреля 2023 года, протокол № 4 диссертационным советом Д 001.001.XX (24.1.184.01) 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 Минобрнауки РФ № 714 от 02.11.2012 года.

Соискатель Княжева Мария Александровна, 2 августа 1985 года рождения, окончила в 2007 году Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Новосибирский государственный педагогический университет по специальности «Биология с дополнительной специальностью Педагогика и психология» с присвоением квалификации «Учитель Биологии. Педагог - психолог». С 2007 года по настоящее время занимает должность младшего научного сотрудника лаборатории

нейроиммунологии отдела экспериментальной иммунологии НИИФКИ. В 2013-2019 гг. проходила обучение в аспирантуре НИИФКИ (очная форма).

Диссертация выполнена в лаборатории нейроиммунологии НИИФКИ.

**Научный руководитель** — доктор медицинских наук, доцент, главный научный сотрудник, заведующая лабораторией нейроиммунологии НИИФКИ Маркова Евгения Валерьевна.

Официальные оппоненты:

1. **Куликов Александр Викторович**, доктор биологических наук, заведующий сектором генетических коллекций нейропатологий, главный научный сотрудник лаборатории нейрогеномики провоспалительных цитокинов Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук» (ИЦиГ СО РАН), (г. Новосибирск),
2. **Иванова Светлана Александровна**, доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по научной работе, заведующая лабораторией молекулярной генетики и биохимии Научно-исследовательского института психического здоровья Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» (НИИ психического здоровья Томского НИМЦ), (г. Томск) дали положительные отзывы.

**Ведущая организация:**

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт иммунологии и физиологии Уральского отделения Российской академии наук (ИИФ УрО РАН) в своем положительном отзыве, составленном и подписанном научным руководителем, главным научным сотрудником ИИФ УрО РАН, доктором медицинских наук, профессором, академиком РАН Черешневым В.А. и утвержденным директором ИИФ УрО РАН, доктором физико-математических наук, профессором Соловьевой О.Э., указала, что



диссертационная работа Княжевой Марии Александровны соответствует паспорту заявленной специальности 3.2.7 – Аллергология и иммунология и профилю диссертационного совета; является самостоятельным, завершенным научно-квалификационным исследованием, в котором содержится решение важной в научном и практическом плане для указанной отрасли знаний задачи. Впервые показано выраженное позитивное иммуно- и психонейромодулирующее влияние иммунокомпетентных клеток с измененной *in vitro* кофеином функциональной активностью при депрессивно-подобном состоянии. В том числе, впервые установлено, что модулированные *ex vivo* кофеином спленоциты депрессивно-подобных доноров (СВАхС57BL/6)F1 вызывают у сингенных депрессивно-подобных реципиентов иммуностимулирующий эффект, проявляющийся в усилении антителообразования в селезенке при системном иммунном ответе и повышении пролиферативной активности спленоцитов. При этом впервые выявлено снижение катаболизма триптофана в селезенке на фоне снижения продукции спленоцитами провоспалительных (ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ФНО- $\alpha$ , ИНФ- $\gamma$ ) и повышения противовоспалительных (ИЛ-4, ИЛ-10) цитокинов. У депрессивно-подобных реципиентов (СВАхС57BL/6)F1 после трансплантации модулированных *ex vivo* кофеином сингенных спленоцитов также впервые установлено снижение уровня провоспалительных цитокинов в патогенетически значимых для состояния депрессивности структурах головного мозга (ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ИНФ- $\gamma$  в гипоталамусе, ИНФ- $\gamma$  в префронтальной коре, ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ИНФ- $\gamma$  и ФНО- $\alpha$  в гиппокампе) при повышении уровня противовоспалительных цитокинов ИЛ-4 и ИЛ-10 в гиппокампе и ИЛ-10 в стриатуме, указывающих на снижение нейровоспаления; при этом впервые выявлено повышение нейрональной площади в СА1 и СА3 полях гиппокампа и уровня BDNF в гиппокампе и префронтальной коре, свидетельствующее о стимуляции процессов нейропластичности. Впервые продемонстрирована возможность редактирования депрессивно-подобного поведения трансплантацией

модулированных *ex vivo* кофеином спленоцитов, что проявляется у сингенных депрессивно-подобных реципиентов в снижении ангедонии, выраженном увеличении временных периодов пассивного плавания с исчезновением периодов полной неподвижности в воде в тесте Порсолта, выраженной стимуляции моторного и исследовательского компонентов ориентировочно-исследовательского поведения.

В заключении отмечено, что по своей актуальности, методическому уровню, научной новизне, теоретической и практической значимости диссертационная работа Княжевой М.А. полностью соответствует требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09. 2013 N 842 (в ред. от 11.09.2021), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а её автор заслуживает искомой ученой степени кандидата биологических наук по специальности 3.2.7. Аллергология и иммунология.

По теме диссертации в отечественной и зарубежной печати опубликовано 40 научных работ, в том числе 23 статьи, из них 14 в журналах, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки РФ для публикации материалов диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук и индексируемых в российских и международных базах научного цитирования; получен 1 патент на изобретение.

Наиболее значимые научные работы по теме диссертации:

1. Markova E.V., Knyazheva M.A. Immunomodulatory properties of caffeine and caffeine-treated immune cells in depression-like state //Medical Immunology (Russia).- 2023.-V. 25.-№ 3. P. 455-460. doi: 10.15789/1563-0625-IPO-2666
2. Markova E.V., Knyazheva M.A., Tikhonova M.A., Amstislavskaya T.G. Structural and functional characteristics of the hippocampus in depressive-like recipients after transplantation of in vitro caffeine-modulated immune cells //Neuroscience Letters, 2022, 786, 136790. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2022.136790>.
3. Markova E.V., Knyazheva M.A. Immune cells as a potential therapeutic agent in the treatment of depression //Medical Immunology (Russia). - 2021. –V. 23.- № 4. - P. 699-704. doi: 10.15789/1563-0625-ICA-2277 .



4. Маркова Е.В., Княжева М.А., Амстиславская Т.Г. Влияние модулированных кофеином иммунных клеток на поведенческие паттерны депрессивно-подобных животных //Российский иммунологический журнал.- 2019. - Т. 13 (22).- № 2-1. - С.397 - 399. <https://doi.org/10.31857/S102872210006909-4>
5. Маркова Е.В., Княжева М.А. Продукция цитокинов клетками головного мозга животных с пассивным типом поведения после трансплантации модулированных кофеином иммунокомпетентных клеток //Российский иммунологический журнал. - 2015.-Т.9 (18). - № 2(1). - С. 88 – 90.
6. Маркова Е.В., Княжева М.А., Рюмина Т.В., Козлов В.А. Особенности функционирования клеток иммунной системы у особей с агрессивно - и депрессивно-подобными типами поведения //В мире научных открытий. - 2014.-№ 8(56). - С.131-148.
7. Княжева М.А., Маркова Е.В. Влияние трансплантации спленоцитов, прекультивированных с психомодулятором на параметры функциональной активности иммунной и нервной систем у сингенных реципиентов //Российский иммунологический журнал. – 2013. –Т. 7(16). - № 2-3. - С.166 – 167.
8. Княжева М.А., Маркова Е.В., Рыжикова С.Л., Рябичева Т.Г. Влияние трансплантации обработанных кофеином иммунокомпетентных клеток на параметры функциональной активности нервной системы //Бюллетень Восточно-Сибирского Научного Центра СО РАМН.- 2012.- № 3. Т.(85), часть 2.- С. 284-287.

#### Патент:

Маркова Е.В., Княжева М.А., Савкин И.В., Тихонова М.А., Амстиславская Т.Г. Способ стимуляции нейрогенеза в гиппокампе. Патент на изобретение 2675111 //Изобретения и полезные модели. Официальный бюллетень федеральной службы по интеллектуальной собственности № 35 – 2018, 11.12. 2018 – 20.12.2018

Все основные результаты, представленные на защиту, опубликованы в виде статей в рецензируемых изданиях и широко представлены в виде докладов на международных конгрессах. Все экспериментальные результаты получены при непосредственном участии автора, статистическая обработка результатов выполнена автором лично.

На автореферат поступило 6 отзывов от:

1. главного научного сотрудника, заведующего лабораторией нейробиологии и тканевой инженерии, заведующего отделом молекулярных и

клеточных механизмов нейропластичности Института мозга Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный центр неврологии» (ФГБНУ НЦН), доктора медицинских наук **Салминой Аллы Борисовны;**

2. руководителя группы Направления «Нейробиология» Научного центра генетики и наук о жизни научно - технологического университета «Сириус», доктора биологических наук, профессора РАН **Калуева Алана Валерьевича;**

3. главного научного сотрудника лаборатории общей и перинатальной нейроиммунопатологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии» (ФГБНУ «НИИОПП»), доктора медицинских наук **Давыдовой Татьяны Викторовны;**

4. главного научного сотрудника лаборатории нейрохимии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный центр психического здоровья» (ФГБНУ НЦПЗ), доктора биологических наук **Бокша Ирины Сергеевны;**

5. заведующего лабораторией индуцированных клеточных процессов, главного научного сотрудника Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук» (ИЦиГ СО РАН, г. Новосибирск), доктора биологических наук **Богачева Сергея Станиславовича;**

6. профессора кафедры иммунологии и аллергологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВПО СибГМУ МЗ РФ), доктора медицинских наук **Черевко Натальи Анатольевны.**

Во всех отзывах отмечается актуальность, своевременность и высокий методический уровень диссертационного исследования; указывается, что все



полученные результаты характеризуются новизной, свидетельствуют о достижении цели и решении задач исследования; они корректно отражены в положениях, выносимых на защиту, в выводах диссертации и имеют существенную научную теоретическую и практическую значимость для иммунологии, нейробиологии и психиатрии. Все отзывы положительные, принципиальных замечаний не содержат.

Выбор ведущей организации обосновывается тем, что **Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт иммунологии и физиологии Уральского отделения Российской академии наук (ИИФ УрО РАН)** является одним из ведущих научно-исследовательских институтов России, осуществляющих комплексное решение фундаментальных и практических проблем современной иммунологии. Указанное направление отражено в многочисленных публикациях научных сотрудников института.

Выбор официального оппонента, доктора биологических наук, **Куликова Александра Викторовича** обосновывается его многочисленными фундаментальными научными исследованиями в области нейробиологии, нейропсихофармакологии и генетики поведения, включая депрессивно-подобное. Существенное место при этом занимает изучение роли генов цитокинов, нейротрансмиттеров, нейротрофических факторов и кодируемых ими белков в патогенезе состояния депрессивности.

Выбор официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора **Ивановой Светланы Александровны**, обосновывается ее широкой известностью своими достижениями в научных исследованиях в области биологической и трансляционной психиатрии, молекулярной генетики, фармакогенетики, биохимии, психонейроиммунологии.

**Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:**

**Доказано**, что кофеин в условиях *in vitro* модулирует функциональную активность спленоцитов депрессивно-подобных самцов (CBAx57BL6)F1, что проявляется в повышенной спонтанной и индуцированной

пролиферативной активности клеток, изменении продукции ими ряда цитокинов (повышение спонтанной продукции ИЛ-2, спонтанной и митоген-стимулированной продукции ИЛ-10 со снижением спонтанной продукции ФНО- $\alpha$ , спонтанной и митоген-стимулированной продукции ИЛ-1 $\beta$  и ИНФ- $\gamma$ ).

**Доказано**, что модулированные *ex vivo* кофеином спленоциты депрессивно-подобных самцов (СВАхС57BL6)F1 после трансплантации сингенным депрессивно-подобным реципиентам оказывают выраженный иммуностимулирующий эффект, проявляющийся в усилении антителообразования в селезенке и повышении пролиферативной активности спленоцитов.

**Доказано**, что трансплантацией прекультивированных с кофеином спленоцитов у сингенных реципиентов в депрессивно-подобном состоянии достигается снижение катаболизма триптофана в спленоцитах на фоне снижения продукции этими клетками провоспалительных (ИНФ- $\gamma$ , ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6) и повышения противовоспалительных (ИЛ-10 и ИЛ-4) цитокинов.

**Доказано**, что после трансплантации модулированных *ex vivo* кофеином спленоцитов, у сингенных депрессивно-подобных реципиентов (СВАхС57BL/6)F1 снижается уровень провоспалительных цитокинов ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ИНФ- $\gamma$  в гипоталамусе, ИНФ- $\gamma$  в префронтальной коре, ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ИНФ- $\gamma$  и ФНО- $\alpha$  в гиппокампе при повышении уровня противовоспалительных цитокинов ИЛ-4, ИЛ-10 в гиппокампе и ИЛ-10 в стриатуме, что указывает на снижение нейровоспаления.

**Доказано**, что трансплантацией модулированных *ex vivo* кофеином спленоцитов у сингенных депрессивно-подобных реципиентов (СВАхС57BL/6)F1 достигается повышение нейрональной площади в CA1 и CA3 полях гиппокампа и повышение уровня BDNF в гиппокампе и префронтальной коре, что свидетельствует о стимуляции процессов нейропластичности в структурах головного мозга.



Доказано, что трансплантацией модулированных *ex vivo* кофеином спленоцитов у сингенных депрессивно-подобных реципиентов (CBAx57BL/6)F1 достигается редактирование паттернов депрессивно-подобного поведения (редуцировании ангедонии, стимуляция ориентировочно- исследовательского поведения и двигательной активности в тесте «Принудительное плавание»).

**Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:**

расширены фундаментальные представления о роли иммунокомпетентных клеток в патогенетических механизмах состояния депрессивности. Результаты исследования выявили возможность модулирования функциональной активности иммунной системы (повышение интенсивности гуморального иммунного ответа, пролиферативной активности клеток селезенки, снижение в спленоцитах катаболизма триптофана и изменение продукции ими ряда цитокинов, являющихся биомаркерами антидепрессантной терапии) трансплантацией иммунокомпетентных клеток с измененной *ex vivo* кофеином функциональной активностью. Показана также способность модулированных кофеином иммунокомпетентных клеток редактировать депрессивно-подобное поведение на фоне снижения нейровоспаления и стимуляции процессов нейропластичности в патогенетически значимых для состояния депрессивности структурах головного мозга.

**Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что:**

установленный факт того, что модулированные *ex vivo* кофеином иммунокомпетентные клетки депрессивно-подобных мышей после введения сингенным реципиентам в депрессивно-подобном состоянии оказывают выраженный позитивный иммуно- и психонейромодулирующий эффекты, обеспечивающие редактирование депрессивно-подобного фенотипа, может служить экспериментальным обоснованием разработки новых технологий иммунотерапии депрессивных расстройств аутологичными

иммунокомпетентными клетками с модулированной *ex vivo* кофеином функциональной активностью. Практическая значимость полученных соискателем результатов подтверждается также их использованием в учебном процессе при подготовке лекционного материала и проведении научных семинаров для аспирантов и ординаторов, проходящих обучение в НИИФКИ

**Оценка достоверности результатов исследования выявила:**

научные положения, выносимые на защиту, и выводы основываются на изучении большого объема экспериментальных данных, полученных с использованием современных методических приемов и высокоинформативных методов исследования, проведенных *in vivo* и *in vitro* на сертифицированном оборудовании и с использованием сертифицированных реагентов; адекватно подобранными методами статистической обработки и детальным анализом результатов исследования.

**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 основных публикаций, отражающих результаты диссертационного исследования, проведена лично автором или при его непосредственном участии.

Диссертационная работа Княжевой Марии Александровны «Редактирование депрессивно-подобного фенотипа модулированными *ex vivo* кофеином иммунокомпетентными клетками» по актуальности избранной темы, методическому уровню, поставленным задачам, новизне и значимости полученных результатов, обоснованности научных выводов полностью соответствует требованиям ВАК РФ, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук в п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 (в редакции от 01.10.2018г. с



изменениями от 11.09.2021 г. и 18.03.2023 г.). На заседании 22 июня 2023 года диссертационный совет принял решение присудить Княжевой М.А. ученую степень кандидата биологических наук по специальности 3.2.7 – «Аллергология и иммунология».

Заседание диссертационного совета Д 001.001.XX (24.1.184.01) проходило в очном режиме с присутствием – 14 человек из 17 человек, входящих в состав диссертационного совета.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 14 человек, из них 6 докторов наук по профилю рассматриваемой работы, по специальности 3.2.7. - «Аллергология и иммунология», участвовавших в заседании, из 17 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за присуждение учёной степени - 13, против присуждения учёной степени - 1, воздержались – 0.

Председатель диссертационного  
совета Д 001.001.XX (24.1.184.01),  
доктор медицинских наук,  
профессор, академик РАН

Козлов Владимир  
Александрович

Ученый секретарь диссертационного  
совета Д 001.001.XX (24.1.184.01),  
кандидат биологических наук

Облеухова Ирина  
Александровна

22 июня 2023 года.

Личную подпись  
заверяю  
Ученый секретарь НИИФКИ  
«23» 06 2023г.

