

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА 24.1.184.01
(Д 001.001.XX) 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 05 июня 2025 года № 23

О присуждении Ращупкину Ивану Михайловичу, гражданину РФ, учёной
степени кандидата медицинских наук.

Диссертация «Нейрорегуляторные и противовоспалительные эффекты секреторных продуктов М2 макрофагов *in vitro* и *in vivo*» по специальности 3.2.7. Иммунология принята к защите 25 марта 2025 года, протокол № 20 диссертационным советом 24.1.184.01 (Д 001.001.XX), 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 Ращупкин Иван Михайлович, 29 апреля 1993 года рождения, в 2017 году окончил ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ с присвоением квалификации «Врач-лечебник» по специальности «Лечебное дело». В 2017-2019 гг. проходил обучение в ординатуре Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии» по специальности «Аллергология и иммунология». С 2020 года работает в

лаборатории клеточной иммунотерапии НИИФКИ. В период подготовки диссертации соискатель Ращупкин И.М. с 2019 по 2022 год проходил обучение в аспирантуре Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии (НИИФКИ)» и сдал кандидатские экзамены по специальности 3.2.7. Иммунология.

Диссертационная работа выполнена на базе лаборатории клеточной иммунотерапии и лаборатории нейроиммунологии НИИФКИ.

Научный руководитель:

Шевела Екатерина Яковлевна, доктор медицинских наук, работает в должности ведущего научного сотрудника лаборатории клеточной иммунотерапии НИИФКИ.

Официальные оппоненты:

Куликов Александр Викторович, доктор биологических наук, главный научный сотрудник, заведующий сектором генетических коллекций нейропатологий, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук (ИЦиГ СО РАН), г. Новосибирск.

Логашенко Евгения Борисовна, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории биохимии нуклеиновых кислот, Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт химической биологии и фундаментальной медицины Сибирского отделения Российской Академии Наук (ИХБФМ 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 12 мая 2025 года (протокол №10), указывает, что диссертация Ращупкина И.М. является завершенным исследованием, выполненном на

высоком научном и методическом уровне, в котором решены актуальные задачи, имеющие важное значение для иммунологии: проведено сравнительное исследование регуляторных эффектов различно активированных макрофагов на функции нейральных предшественников *in vitro* в условиях, моделирующих повреждение; проанализировано влияние секреторного продукта макрофагов, активированных контактом с апоптотическими клетками, вводимого интраназально, в модели стресс-индуцированной депрессии у мышей.

В первой части работы проанализировано влияние растворимых факторов GM-CSF-дифференцированных макрофагов, поляризованных IFN- γ (M1), IL-4 (M2a) и взаимодействием с апоптотическими клетками (M2(LS)), на свойства нейральных предшественников SH-SY5Y в условиях повреждения: депривации сыворотки и химической гипоксии. Показано, что растворимые факторы всех исследованных фенотипов макрофагов стимулируют пролиферацию и дифференцировку НСК-подобных клеток в условиях повреждения, при этом наиболее выраженный эффект в условиях длительного комбинированного повреждения клеток оказывают растворимые факторы M2(LS) макрофагов. Кроме того, продемонстрировано, что в условиях комбинированного воздействия депривации сыворотки и гипоксии способность усиливать выживаемость клеток SH-SY5Y свойственна исключительно растворимым факторам M2(LS) макрофагов. Впервые показано, что курсовое интраназальное введение растворимых факторов M2(LS) макрофагов мышам в модели стресс-индуцированной депрессии приводит к коррекции поведенческого паттерна, снижению уровня маркеров воспаления и повышению нейрональной плотности в головном мозге животных. В целом, полученные в работе данные свидетельствуют о высокой нейрорегуляторной и иммуномодулирующей активности растворимых факторов M2 макрофагов, поляризованных через механизм эффероцитоза. Данные макрофаги впоследствии могут в будущем быть рассмотрены в качестве возможной клеточно-молекулярной платформы для разработки

подходов к терапии нейровоспалительных и нейродегенеративных заболеваний.

В заключении отмечено, что диссертация Ращупкина И.М. 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 Ращупкин И.М. заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.2.7. Иммунология.

Основные положения работы доложены и обсуждены на международных и российских научных форумах и представлены в 7 печатных работах, включая 4 статьи в журналах, рекомендованных ВАК РФ:

1. Ращупкин И.М. Влияние растворимых факторов макрофагов M2-фенотипа на пролиферацию и апоптоз клеток SH-SY5Y / И.М. Ращупкин, А.А. Максимова, Л.В. Сахно, А.А. Останин, Е.Я. Шевела, Е.Р. Черных // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2021. – Т. 171. – № 1. – С 59-63. DOI: 10.47056/0365-9615-2021-171-1-59-63

2. Маркова Е.В. Влияние растворимых факторов макрофагов M2-фенотипа на поведенческий паттерн и продукцию цитокинов в головном мозге депрессивноподобных мышей // Е.В. Маркова, Е.Я. Шевела, М.А.Княжева, И.В. Савкин, Е.В. Серенко, И.М. Ращупкин, Т.Г. Амстиславская, А.А. Останин, Е.Р. Черных // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2021. – Т. 172. – № 9. – С. 334-338. DOI: 10.47056/0365-9615-2021-172-9-334-338

3. Ращупкин И.М. Влияние растворимых факторов макрофагов M2-фенотипа на дифференцировку клеток линии SH-SY5Y / И.М. Ращупкин, Е.Я. Шевела, Е.Р. Черных // Медицинская иммунология. – 2021. – Т. 23. – № 4. – С. 677-684. DOI: 10.15789/1563-0625-EOM-2276

4. Ращупкин И.М. Влияние растворимых факторов макрофагов, поляризованных эффероцитозом, на нейрональную плотность во фронтальной коре и гиппокампе мышей в модели стресс-индуцированной депрессии / И.М. Ращупкин, Т.Г. Амстиславская, Е.В. Маркова, А.А. Останин, Е.Я. Шевела // Медицинская иммунология. – 2023. – Т. 25. – № 3. – С. 521-526. DOI: 10.15789/1563-0625-EOS-2731

На автореферат поступило 3 отзыва от:

1. Заведующего лабораторией патологической физиологии и экспериментальной терапии, главного научного сотрудника лаборатории патологической физиологии и экспериментальной терапии Научно-исследовательского института фармакологии и регенеративной медицины им. Е.Д. Гольдберга «Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук», доктора медицинских наук, профессора **Зюзькова Глеба Николаевича**, г. Томск.

2. Заведующего лабораторией клеточно-молекулярной физиологии и патологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук» обособленное подразделение Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, доктора медицинских наук, профессора **Савченко Андрея Анатольевича**, г. Красноярск

3. Директора Центра иммунологии и клеточных биотехнологий, профессора кафедры фундаментальной медицины Высшей школы медицины ОНК «Институт медицины и наук о жизни (МЕДБИО)» Балтийского Федерального университета имени Иммануила Канта, доктора медицинских наук, доцента **Литвиновой Ларисы Сергеевны**, г. Калининград.

Во всех отзывах отмечается актуальность темы диссертационного исследования, высокая научная и практическая значимость, достаточный

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, **Куликова Александра Викторовича** обосновывается его многочисленными трудами в области изучения депрессивных состояний, расстройств поведения в различных моделях *in vivo*.

Выбор официального оппонента, кандидата биологических наук, **Логашенко Евгении Борисовны**, обусловлен её научными трудами в области исследования противовоспалительных свойств различных субстанций *in vitro* и *in vivo*, работами, посвященными генерации и характеристике макрофагов.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

Доказано, что растворимые факторы GM-CSF-дифференцированных макрофагов человека, поляризованных IFN- γ (M1), IL-4 (M2a) и взаимодействием с апоптотическими клетками (M2(LS)), стимулируют пролиферацию и дифференцировку нейтральных предшественников линии SH-SY5Y в условиях частичной депривации сывороточных факторов и при комбинированном воздействии депривации сыворотки и гипоксии *in vitro*.

Установлено, что при длительном воздействии комбинации депривации сыворотки и гипоксии наиболее выраженный стимулирующий эффект на

пролиферацию и дифференцировку нейральных предшественников оказывают растворимые факторы M2(LS) макрофагов.

Установлено, что растворимые факторы только M2(LS) макрофагов обладают нейропротективными свойствами, повышая выживаемость нейральных предшественников в условиях длительного комбинированного воздействия повреждающих факторов.

Доказано, что курсовое интраназальное введение секреторных продуктов M2(LS) макрофагов в модели стресс-индуцированной депрессии у мышей способствует коррекции поведенческого паттерна животных: снижению уровня тревожности и ангедонии, усилению двигательной активности и ориентировочно-исследовательского поведения.

Установлено, что антидепрессивный эффект интраназального введения секреторного продукта M2(LS) макрофагов ассоциирован с повышением нейрональной плотности во фронтальной коре и гиппокампе мышей в модели стресс-индуцированной депрессии.

Доказано, что интраназальное введение растворимых факторов M2(LS) макрофагов способствует снижению содержания провоспалительных цитокинов, а также уровня экспрессии маркера активации макрофагов/микроглии Iba-1 в патогенетически значимых структурах головного мозга мышей в модели стресс-индуцированной депрессии.

Теоретическая и практическая значимость работы заключается в существенном вкладе в научные представления о нейрорегуляторных свойствах макрофагов человека с различными функциональными фенотипами. В работе детально охарактеризовано влияние секреторных продуктов различно активированных макрофагов на функции нейральных клеток-предшественников в условиях химической гипоксии и депривации сыворотки *in vitro*. Значимыми являются данные о выраженном нейропротективном эффекте секреторных продуктов M2(LS) макрофагов, поляризованных эффероцитозом, в условиях длительного комбинированного повреждения клеток SH-SY5Y. Экспериментальное изучение воздействия

интраназального введения растворимых факторов M2(LS) макрофагов в модели стресс-индуцированной депрессии у мышей выявило взаимосвязь между противовоспалительным действием данных факторов, увеличением нейрональной плотности и коррекцией поведенческого паттерна. Полученные данные о нейрорегуляторном потенциале и противовоспалительной активности макрофагов формируют научную базу для создания новых подходов к терапии психоневрологических расстройств, в патогенезе которых играют роль процессы нейродегенерации и нейровоспаления.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что впервые экспериментально обоснована возможность использования секреторных продуктов макрофагов, поляризованных эффероцитозом, для коррекции нейровоспалительных процессов и стимуляции нейрорегенерации. Выявленный выраженный нейропротекторный эффект секреторных продуктов макрофагов и их способность нормализовать поведенческие нарушения открывают перспективы для разработки новых методов лечения заболеваний с нейровоспалительным и нейродегенеративным компонентами в патогенезе, в том числе депрессивных расстройств. Таким образом, полученные данные создают научную основу для дальнейших исследований по разработке клеточно-опосредованных терапевтических подходов с использованием секреторных факторов макрофагов.

Оценка достоверности результатов исследования выявила, что проведенные исследования полностью соответствуют поставленной цели и задачам диссертации. Продуманный дизайн, включающий исследования *in vitro* и *in vivo* с применением высокоинформативных современных иммунологических методов, адекватная статистическая обработка полученных данных свидетельствуют о достоверности и обоснованности полученных результатов. Положения, выносимые на защиту, подтверждены

результатами, полученными в данном исследовании. Сформулированные исследователем выводы объективно отражают полученные экспериментальные данные.

Личный вклад соискателя: Автор принимал участие в разработке идеи исследования и дизайна всех экспериментов. Все работы, проведенные в рамках исследования, выполнены лично автором или при его непосредственном участии на базе лабораторий клеточной иммунотерапии и нейроиммунологии НИИФКИ. Результаты, представленные в работе, получены автором лично. Автором лично была выполнена статистическая обработка полученных результатов и интерпретация экспериментальных данных. Подготовка всех публикаций по выполненной работе проведена лично автором.

Диссертационная работа Ращупкина И.М. «Нейрорегуляторные и противовоспалительные эффекты секреторных продуктов M2 макрофагов *in vitro* и *in vivo*», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.2.7. Иммунология, является самостоятельным завершенным научно-квалификационным трудом, выполненным на высоком методическом уровне, и представляющим интерес для решения важной проблемы современной иммунологии в области разработки клеточной иммунотерапии нейровоспалительных и нейродегенеративных заболеваний.

По актуальности, научной новизне и практической значимости диссертационная работа И.М. Ращупкина полностью соответствует критериям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного 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 16.10.2024 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.

На заседании 05 июня 2025 года диссертационный совет принял решение № 23 присудить Ращупкину Ивану Михайловичу ученую степень кандидата медицинских наук по специальности 3.2.7. Иммунология.

Заседание диссертационного совета 24.1.184.01 (Д 001.001.XX) проходило в очном режиме с присутствием 12 человек из 17 человек, входящих в состав диссертационного совета.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 12 человек, из них 5 докторов наук по профилю рассматриваемой работы по специальности 3.2.7. Иммунология, участвовавших в заседании из 17 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за присуждение ученой степени – 12, против присуждения ученой степени – 0, против воздержались – 0, недействительных бюллетеней – 0.

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

Козлов Владимир
Александрович

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

Облеухова Ирина
Александровна

05 июня 2025 года

