

## **О Т З Ы В**

**официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора  
Брындиной И.Г. на диссертационную работу М.В. Баранова  
«Особенности типовых патологических процессов при моделировании  
эффектов микрогравитации», представленную на соискание ученой  
степени доктора медицинских наук по специальности  
3.3.7. – Авиационная, космическая и морская медицина.**

### **Актуальность темы диссертации**

Проблема изучения патологии в космосе до настоящего времени является одним из наименее исследованных разделов космической медицины. Во введении к своей диссертационной работе М.В. Баранов констатирует, что, в силу объективных причин, заболевания в условиях космического полета встречаются всё чаще, а без понимания патогенеза болезни разрабатывать полноценные схемы терапии невозможно. Учитывая такие современные тенденции в развитии космонавтики, как увеличение продолжительности полетов и переход к миссиям за пределы низкой околоземной орбиты, систему медицинского обеспечения космических полетов может ожидать существенная модернизация, в которой будут востребованы результаты данной работы. Нештатные ситуации, связанные с возможным развитием той или иной формы патологии у членов экипажей в условиях космического полета, требуют адекватного прогнозирования и оценки вклада микрогравитации в механизмы развития патологических процессов в космосе.

Помимо прикладной направленности данной работы на совершенствование системы безопасности космических полётов, она безусловно представляет и фундаментальный интерес, поскольку раскрывает механизмы влияния такого уникального фактора окружающей среды, как невесомость, на течение некоторых типовых патологических процессов. Таким образом, актуальность диссертации М.В. Баранова не вызывает сомнений.

ИМБП ВХ. № 08/1715  
от «05» 06 2024 г.

## **Новизна научного исследования и полученных результатов**

Диссертационная работа М.В. Баранова является экспериментальным исследованием и носит пионерский характер, поскольку практически все работы проведены впервые в России и мире. Для изучения типовых патологических процессов автор использовал известные, хорошо отработанные патофизиологические модели ишемического и геморрагического некроза ткани мозга, инфаркта миокарда, воспалительного процесса в брюшной полости (перитонита), при этом использование данных моделей для анализа влияния на их течение микрогравитации проведено впервые. Важно также отметить, что оценка эффектов микрогравитации на проявления типовых форм патологии проведена в разные временные периоды. Это позволило изучить отличительные особенности определенных этапов развития изучаемых патологических процессов на фоне микрогравитации или в период восстановления после нее.

Одним из ведущих компонентов патогенеза многих заболеваний, включая названные выше, является боль. В диссертационной работе Михаила Викторовича впервые был проведен анализ влияния микрогравитации на болевую чувствительность как у человека, так и у лабораторных животных. При этом получены новые данные, свидетельствующие о возможном модулирующем влиянии микрогравитации на восприятие болевых стимулов, учет которых может снизить риск диагностических ошибок и оптимизировать терапевтические рекомендации при возникновении в космосе состояний, сопровождающихся болью.

Также впервые установлены закономерности, характеризующие особенности ишемического и геморрагического повреждения головного мозга в условиях микрогравитации. Особый интерес вызывают результаты, полученные на группе животных, у которых определенный режим моделированной невесомости оказал положительное влияние на течение патологического процесса и морфофункциональные характеристики мозга. Такие находки в экспериментах на патофизиологических моделях позволяют

создавать доказательную базу для поиска новых профилактических и терапевтических подходов при ряде уже хорошо изученных заболеваний.

### **Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов, рекомендаций и заключений диссертации**

Достоверность основных положений, результатов и выводы диссертации не вызывает сомнений. Исследования выполнены на высоком методическом уровне, для обработки результатов автор использовал современные статистические методы, соответствующие дизайну экспериментов и характеристике выборок. Выводы логично вытекают из полученных результатов, и соответствуют поставленным в работе задачам.

### **Значимость результатов, полученных в диссертации, для науки и практики**

Диссертационная работа М.В. Баранова представляет достаточно широкий спектр патофизиологических изменений (локальных и системных) при наиболее распространенных типовых патологических процессах, развитие которых происходит в необычных условиях, имитирующих эффекты микрогравитации. Сведения о потенцирующем или, наоборот, смягчающем влиянии моделированной микрогравитации на течение соматических заболеваний важны для дальнейшей разработки профилактических и терапевтических мер, направленных как на адекватную оценку состояния космонавтов в условиях полета, так и на предотвращение неблагоприятных последствий для их здоровья и жизни. Следует отметить, что выбор патологий и соответствующих экспериментальных моделей вполне логичен. С одной стороны, для моделирования выбраны типовые патологические процессы, которые наиболее часто встречаются в наземных условиях. С другой стороны, это те процессы, в которых так или иначе важную роль играет нарушение кровообращения, при том что в реальном космическом полете и в земных моделях микрогравитации гемодинамический компонент также присутствует,

что связано со смещением жидких сред организма в краниальном направлении. Поэтому анализ изменений периферического кровообращения и газового состава крови в ответ на сочетанные воздействия представляется важным и закономерным.

Результаты работы опубликованы в 26 статьях из перечня рецензируемых изданий, рекомендованных ВАК РФ. Материалы исследования доложены и обсуждены на ведущих российских и международных конференциях, посвящённых проблемам космической медицины и биологии.

### **Характеристика содержания диссертационной работы**

Работа написана в традиционной форме, изложена на 274 страницах и состоит из введения, обзора литературы, раздела с описанием объектов и условий проведения исследований, используемых методов, 5 глав собственных результатов, заключения, выводов и списка литературы. Диссертация иллюстрирована 112 рисунками и 24 таблицами. Список литературы включает 210 источников, из них 101 ссылка на работы отечественных авторов и 109 – на зарубежных авторов. Работа написана хорошим литературным языком, легко читается.

Во введении изложена актуальность проблемы, цель и основные задачи исследования, сформулированы положения, выносимые на защиту. Показана научная новизна и практическая значимость исследований, отражен личный вклад автора в проведенное исследование. Следует отметить, что в ходе проведения диссертационной работы М.В. Барановым с соавторами разработан и запатентован новый способ моделирования условий на поверхности планет с пониженным уровнем гравитации, на основе которого в настоящее время идут исследования влияния лунной гравитации на организм человека.

Первая глава – обзор литературы. На основе анализа отечественной и зарубежной литературы автор убедительно показал, что факторы

космического полета влияют на все физиологические системы организма и изменяют их функциональное состояние, что, в свою очередь, может затронуть ключевые звенья патогенеза заболеваний, как уже имевших место в космических полетах, так и потенциально возможных.

Заслуживает внимание и сформулированная авторам рабочая гипотеза, которая, при всей своей простоте, до настоящего времени не имела подтверждения ни в реальных космических полетах, ни в экспериментальных исследованиях.

Вторая глава посвящена методическим вопросам реализации исследований, приведено описание исследуемых объектов и используемых методов. Для моделирования микрогравитации на лабораторных животных и волонтерах М.В. Баранов применил ранее разработанные и широко апробированные методики – антиортостатическое вывешивание (АОВ) у крыс, антиортостатическую и ортостатическую гипокинезию (АНОГ, ОГ) и «сухую» иммерсию у волонтеров. Можно отметить тщательное воспроизведение патофизиологических моделей инсульта, инфаркта и перитонита: перед моделированием патологических процессов в условиях микрогравитации автор проводит валидационные серии экспериментов, что безусловно повышает достоверность полученных данных. Объем экспериментального материала достаточен для получения статистически значимых результатов. Учитывая многообразие моделей и большой объем материала, перенос описания дизайна отдельных экспериментов в главы с результатами собственных исследований выглядит оправданным. Это позволяет сделать акцент на особенностях методических подходов в данном экспериментальном блоке и облегчает дальнейшее восприятие описания результатов.

Третья глава посвящена изложению данных, полученных при анализе изменений болевой чувствительности в условиях моделированной микрогравитации. На основе экспериментов с участием испытуемых, а также в опытах на крысах показаны изменения болевой чувствительности, при этом

ведущую роль в этих изменениях автор отводит свойственному микрогравитации краниальному перераспределению жидких сред организма, которое может, по-видимому, влиять на центральные механизмы ноцицепции. Гипотеза о связи полученных изменений с циркадианными ритмами секреции гормонов гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы не получила подтверждения. Надо отметить, что данный раздел мог быть дополнен оценкой изменений ноцицептивной афферентации с помощью нейрофизиологических подходов. Исследование вызванных потенциалов, ноцицептивного флексорного рефлекса позволило бы уточнить механизмы наблюдаемых эффектов.

В четвёртой главе рассмотрены особенности воспаления при моделировании микрогравитации. В качестве модели М.В. Баранов использует воспалительный процесс в брюшной полости – перитонит. На основе анализа клинических и биохимических признаков, микроскопии мазков перитонеального экссудата проведено сравнение характера течения воспалительного процесса на фоне микрогравитации и без нее. Гистологический анализ не выявил статистически значимых различий между перитонитом, развившимся у крыс в условиях «невесомости» и в виварии, поскольку изменения имели мозаичный характер. Тем не менее, более тяжёлое течение воспаления у вывешенных животных подтверждено биохимическим анализом крови. По мнению автора, оценка морфологических данных все же свидетельствует о более грубых микроциркуляторных нарушениях в стенке кишки и более тяжёлом воспалительном процессе в поджелудочной железе у вывешенных животных. В качестве рекомендации можно отметить, что поскольку перитонит является тяжёлым процессом, который может осложняться системным воспалением, полезную информацию для сравнительной оценки тяжести его течения мог бы дать анализ провоспалительных цитокинов в крови животных.

Пятая глава представляет результаты, полученные при моделировании ишемического и геморрагического повреждения головного мозга в условиях

вывешивания у крыс. Как и в предыдущей модели, можно отметить выверенные методические подходы. Более тяжёлое течение и медленное восстановление при развитии данных патологий в условиях «невесомости» с краниальным сдвигом жидких сред организма было ожидаемо. Важно, что на данной модели автором получены конкретные факты о более выраженной клинической картине заболевания и худшем прогнозе у вывешенных животных. Особенно интересно то, что при разных режимах сочетания микрогравитации и патологий мозга были получены неодинаковые результаты. В экспериментах, где моделированию патологии мозга предшествовало кратковременное (но не более длительное!) вывешивание, эффект последнего можно трактовать как положительный. В связи с этим возникает вопрос о механизмах такого эффекта.

Шестая глава посвящена влиянию гиповолемии на микроциркуляцию и газообмен в условиях моделированной микрогравитации. Гиповолемию вызывали внутривенным введением фуросемида волонтерам на определенном этапе АНОГ. Известно, что ключевым звеном патогенеза множества патологических состояний, включая гиповолемию, является гипоксия. Автором получены данные об изменении газового состава крови испытуемых, согласующиеся с последними экспериментами на борту МКС. Автор подтверждает, что дополнительная потеря жидкости на фоне уже имеющейся гиповолемии, связанной с адаптационными изменениями водно-электролитного баланса в невесомости, может усугубить гипоксию. Автор связывает этот эффект с повышением шунтирования крови по артериоло-венулярным анастомозам, а также со снижением чувствительности дыхательного центра к изменению газового состава крови. Возможно, следовало дополнить этот раздел работы сведениями об изменениях уровня артериального давления, как показателя системной гемодинамики, и характеристикой паттерна дыхания, хотя, надо отметить, данных об изменениях кардиореспираторной системы в условиях моделированной микрогравитации в литературе достаточно много.

Острый инфаркт миокарда или острый коронарный синдром является очень грозной и достаточно широко распространенной патологией. В седьмой главе описаны особенности острого инфаркта миокарда у крыс при моделировании микрогравитации. Автор попытался охватить весь набор методов, используемых практической медициной для диагностики инфаркта миокарда. В очередной раз можно отметить тщательный подход к валидации модели. Получены интересные результаты, как морфологические, так и лабораторные, свидетельствующие о более тяжёлом течении инфаркта не только сразу после моделирования микрогравитации, но и в отдаленном периоде. По материалам этой главы автор делает два вывода, вытекающие из изложенного материала, при этом 9 вывод можно было бы объединить с 8.

#### **Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы**

Основные положения данной работы могут стать теоретической базой и научным заделом для развития нового направления в космической медицине – космической патофизиологии. Полученные данные можно использовать как для совершенствования системы медицинского обеспечения космических полётов, так и в трансляционной медицине, в том числе при разработке новых профилактических подходов при острых нарушениях мозгового кровообращения.

#### **Вопросы и замечания**

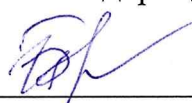
Вопросы в тексте отзыва носят уточняющий и дискуссионный характер, замечания относятся в большей степени к разряду редакционных, в основном это небольшие пунктуационные ошибки. Высказанные вопросы и замечания ни в коей мере не сказываются на общей положительной оценке диссертационной работы.



## Заключение

Диссертационная работа Баранова Михаила Викторовича «Особенности типовых патологических процессов при моделировании эффектов микрогравитации» является законченной научно-квалификационной работой, совокупность теоретических положений которой можно квалифицировать как крупное научное достижение в области космической медицины. Работа соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук (пп. №9-14 «Положения о присуждении учёных степеней» ВАК РФ, утверждённого постановлением Правительства РФ №842 от 24.09.2013 г. с последующими изменениями от 21.04.2016 г. и 01.10.2018 г.), а ее автор заслуживает присуждения ему учёной степени доктора медицинских наук по специальности 3.3.7. – Авиационная, космическая и морская медицина.

### Официальный оппонент

Заведующая кафедрой патологической физиологии и иммунологии  
Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения  
высшего образования «Ижевская государственная медицинская академия»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Заслуженный  
деятель науки УР  
доктор медицинских наук, профессор  И.Г. Брындина

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение  
высшего образования «Ижевская государственная медицинская академия»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации,  
426034, г. Ижевск, Удмуртская республика, ул. Коммунаров, д. 281  
Тел.: +7 (3412) 52-62-01, факс: 8 (3412) 65-81-67  
Адреса электронной почты: rector@igma.udm.ru

Подпись заведующей кафедрой патологической физиологии и иммунологии,  
д.м.н., профессора И.Г. Брындиной **УДОСТОВЕРЯЮ**

Учёный секретарь, д.м.н., доцент  С.А. Лукина

«31» 05 2024 г.

