

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

на диссертационную работу Перевезенцева Александра Александровича
«Нейробиологические эффекты комбинированного действия
ионизирующих излучений и микрогравитации как факторов дальнего
космического полета в наземных экспериментах на животных»

3.3.7. Авиационная, космическая и морская медицина

Актуальность работы. Квалификационное исследование Перевезенцева Александра Александровича относится к актуальной проблеме – влияние факторов межпланетного космического полёта на состояние организма человека. Разнообразие факторов, а также путей их действия и взаимодействия в условиях организма, выбор методов исследования диктуют самостоятельную важную задачу – накопление данных. Часто в этом аспекте ведущая роль отводится экспериментальным исследованиям на животных. К этой области относится и настоящая работа. Детальный обзор литературы представляет имеющиеся сведения и подчёркивает пути необходимых дальнейших исследований. В частности, оценка комбинированного влияния нескольких факторов межпланетного космического полёта с учётом механизмов их взаимовлияния на мозг, несомненно, недостаточно изученная область. Это сложное направление и выбирает автор, формулируя цель и задачи исследования. Прежде всего, представляется целесообразной теоретическая разработка комплексной модели, учитывающей воздействие (как минимум) трех ключевых факторов космического полета (ФКП) и далее - практическое освоение этой модели в виде проведения экспериментов с различными видами животных. Эти два этапа и определяют актуальность и новизну исследования. Имитируя реальный ход событий в ходе космического полета, автор в своей модели впервые предусматривает характер и последовательность воздействия анализируемых ФКП. Сначала проводит эксперимент с длительным гамма облучением в сочетании с модельной невесомостью (совместное действие двух ФКП), используя соответствующую установку ИМБП. Далее, животных

ИМБП ВХ. № 0811084
от «07» 04 2026 г.

подвергают воздействию ионов, входящих в состав солнечных и галактических космических лучей (протоны, криптон) на базе имеющихся установок в Протвино (ИФВЭ) и Обнинске (МРНЦ им А.Ф. Цыба). Комплекс выбранных методик (поведенческих и нейрохимических) позволяет увидеть первичные физико-химические механизмы, эффекты на ионном, молекулярном и организменном уровнях. В итоге, автор демонстрирует их фундаментальные связи, которые правомерно доказывают реальность наблюдаемых реакций, что даёт возможность (при необходимости) управлять ими в дальнейшем и свидетельствует о пригодности данной модели к использованию в лабораторных условиях.

Научная новизна и практическая значимость исследования. Впервые в мировой научной практике сформулирована и доведена до реализации концепция комплексного моделирования трёх ФКП (гипогравитация, длительное гамма-облучение и облучение высокоэнергетическими ионами). Впервые в экспериментах на животных исследовано *in vivo* моделируемое действие ФКП при их пролонгированном сочетании. Определены: ключевые параметры составляющих воздействий (продолжительность и дозы гамма- и ионного облучения); методики реализации отдельных этапов для крыс и обезьян; критерии оценки последствий такого воздействия на различных уровнях функционирования ЦНС. Показана вероятность взаимномодифицирующего влияния перечисленных факторов, а также развитие новых, не наблюдающихся при воздействии отдельно каждого из них, эффектов. Впервые исследована зависимость нарушений в ЦНС при комбинированном действии ФКП от индивидуальных типологических особенностей ВНД. Типы с преобладанием процессов возбуждения значительно более подвержены таким воздействиям. По мнению автора, это позволяет рассматривать данную типологию как фактор индивидуальной радиорезистентности. Решение проблемы наземного моделирования действия ФКП открывает возможность для изучения различных вопросов практической значимости.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций. Дизайн и методы исследования адекватны поставленной цели и задачам. Количество животных в группах правомерно для статистической оценки результатов. Работа известна мировому сообществу. Её результаты были представлены на международных и российских конференциях и опубликованы в ведущих российских и международных журналах. По теме исследования опубликовано 27 работ, из них 23 статьи в рецензируемых научных журналах, включенных в перечень ВАК и/или индексируемых в международных реферативных базах данных и системах цитирования Scopus и Web of Science.

Объём и структура работы соответствуют требованиям ВАК. Диссертация включает все необходимые разделы: введение, обзор литературы, описание материалов и методов исследования, результаты и обсуждение, заключение, выводы, список литературы - изложена на 238 страницах, иллюстрирована 19 таблицами и 55 рисунками. Библиографический указатель - 233 источника.

Введение Показана актуальность проблемы, подчёркнуты малоизученные аспекты, развитие которых находит отражение в цели и задачах данного исследования. Подчёркнуты: научная новизна исследований, теоретическая и практическая значимость полученных результатов. Пять положений, выносимых на защиту, обосновывают эти ключевые моменты.

Первая глава (обзор литературы) включает 9 разносторонних разделов, демонстрируя широкий охват имеющихся знаний, которыми оперирует автор для построения своей работы. Показана важная роль ЦНС в развитии реакции организма на изучаемое воздействие. В связи с развитием программ межпланетных полетов, пересматривается концепция радиационного риска, что требует оценки и понимания механизмов нарушения ВНД как ключевого аспекта работоспособности экипажа. Далее - проблематика комбинированного воздействия ФКП практически не затронута современными исследованиями. Автор подчёркивает, что в

мировой литературе описаны эффекты отдельных ФКП на клеточном, молекулярном и нейрохимическом уровнях. Однако не проанализирована взаимосвязь между ними и, как итог, реализация на уровне организма. Это приводит к необходимости проводить исследования *in vivo* и, соответственно, к построению модели комплексного действия ФКП в наземном эксперименте.

Материалы и методы исследования описаны в главе 2. Поставленные задачи диктуют необходимость применения целой группы методик. Требуется разработать модель комбинированного пролонгированного действия ФКП, и в экспериментах *in vivo* на различных видах животных изучить реакции на разных уровнях функционирования ЦНС. Методики выполнения каждой из этих задач детально описаны в разделах главы 2. «Моделирование факторов космического полета» (раздел 2.2) представляет методические особенности выполнения: антиортостатическое вывешивание, антиортостатическая гипокинезия, гамма-облучение, ионное воздействие. Далее (раздел 2.3) - детальное описание методик определения типов ВВД для крыс и обезьян. Для крыс используется методика эмоционального резонанса по П.В. Симонову, для обезьян – типология по И.П. Павлову. В разделе 2.4 для оценки когнитивных способностей на высшем (интегративном) уровне у крыс описаны используемые батареи тестов: обучение (УРАИ, лабиринт Морриса), ориентировочно-исследовательская деятельность («открытое поле» и приподнятый крестообразный лабиринт). В разделе 2.5 описан сложный компьютерный тест, имитирующий операторскую деятельность обезьян. Их обучали на автоматизированной компьютерной системе игровых тестов, разработанной американскими исследователями и модифицированной впоследствии в ИМБП. Раздел 2.6 «Нейрохимические исследования» касается определения концентрации основных нейромедиаторов (дофамина, норадреналина, серотонина); их метаболитов и аминокислот. Их проводили на пробах тканей головного мозга крыс и периферической крови обезьян. Описание методики молекулярных

исследований, проводимых на тканях мозга крыс, используя метод обратной транскрипции и ПЦР в реальном времени, представлено в разделе 2.7.

Указанное в работе количество животных (около 500 крыс линии Long Evans, 300 крыс линии Wistar, 12 макак-резусов) обеспечивают объем данных для статистической оценки результатов. Эксперименты проведены с применением: современных, широко используемых методик, качественных материалов и оборудования, известных приёмов статистических оценок полученных результатов. Автор подробно описывает их разнообразие, связанное с методом исследования, видом и особенностью животного.

Результаты проведённых экспериментов приведены в главах 3, 4, 5.

Глава 3. «Нейробиологические эффекты компонентов галактических космических лучей», прежде всего, освещает вопрос - радиационный риск межпланетных полетов (раздел 3.1). Ключевым риском, является угроза здоровью экипажа, возникающая вследствие воздействия солнечных (СКЛ - преимущественно протоны с энергиями до 10^{18} эВ) и галактических (ГКЛ, включающих, помимо протонов, более тяжелые частицы) космических лучей. Раздел 3.2 представляет описание соответствующих результатов. Для моделирования радиационного фактора космического полета в наземном эксперименте было проведено однократное облучение головы животных протонами в дозе 1 Гр с энергией 170 МэВ на протонном ускорителе на базе МРНЦ им. А.Ф. Цыба (Обнинск). Выбор режима облучения основывался на том, что протоны составляют более 90 % ГКЛ. Характеристики облучения были подобраны исходя из видовой радиочувствительности крыс, в соответствии с расчетной дозой, которая может быть получена космонавтами в межпланетном полете. Одним из ключевых процессов механизма действия корпускулярного излучения на ЦНС, является нарушение нервной проводимости. Из результатов эксперимента следует, что это нарушение связано с изменениями в экспрессии генов, кодирующих ключевые белки (альфа-синуклеин), необходимые для нормального развития когнитивных функций. Раздел 3.3 представляет результаты воздействия

ионов криптона ^{78}Kr на нейромедиаторную систему обезьян. В эксперименте на макаках проведена оценка краткосрочных эффектов соответствующего локального облучения затылочной области головы. Обнаружены существенные изменения в биохимических показателях крови, свидетельствующие о наличии острой воспалительно-подобной реакции организма. Автор обращает внимание, что указанные показатели (как и число разрывов ДНК) могут служить критерием «биологической дозиметрии». На нейрохимическом уровне эффекты облучения проявились длительно формирующейся картиной угнетения дофаминэргической системы. В значительной степени подтверждены данные о ведущей роли нарушения нервной проводимости. Более того, показаны и конкретные механизмы этого нарушения, а именно – изменения в работе SNARE-комплекса (большая группа внутриклеточных белков, у млекопитающих - около 60 молекул). Для соответствующего анализа (справедливо) был выбран гиппокамп. Показано, что на нейрохимическом уровне нарушения сходны у грызунов и приматов и проявляются в виде изменения в работе, прежде всего, дофаминэргической системы. Полученный материал иллюстрирован 12 рисунками и двумя таблицами.

Глава 4. «Комбинированное длительное воздействие». Поскольку, как отмечает автор, осуществить пролонгированное воздействие корпускулярного излучения при современном уровне техники не представляется возможным, формируется модель из двух этапов: первый имитирует часть полета в рамках магнитосферы, включая синхронное пролонгированное действие гамма-излучения и модельной гипогравитации. Второй этап имитирует воздействие СКЛ и ГКЛ, следуя непосредственно за первым. 12 рисунков и 8 таблиц иллюстрируют полученные автором результаты. Эти материалы автор обсуждает с опубликованными независимыми работами зарубежных коллег, что позволяет сделать ряд важных выводов. Прежде всего, совокупность результатов (поведенческое тестирование, нейрохимические и молекулярно-биологические исследования) показывает вероятность взаимовлияния ФКП, моделируемых

в наземном эксперименте. Оно носит сложный характер, зависящий от характеристик отдельных факторов и способа их сочетания. Ведущая роль в характере нарушений, наблюдаемых непосредственно по завершении первого этапа (гамма облучение + гипогравитация) принадлежит гравитационному фактору. Эти нарушения являются преходящими и компенсируются сравнительно быстро, тогда как действия радиационного фактора сохраняются значительно дольше.

Глава 5. «Нейробиологические эффекты комбинированной модели ФКП и их механизмы». 19 рисунков и 7 таблиц иллюстрируют основные заключения автора по данному разделу работы. Установлено, что нарушения, возникающие в ЦНС в условиях модели комплексного действия ФКП, затрагивают преимущественно эмоционально-мотивационную, а не когнитивную сферу. Об этом свидетельствуют изменения в метаболизме дофамина в структурах гиппокампа (и в меньшей степени серотонина в коре) на нейрохимическом уровне, а также изменения экспрессии генов, кодирующих рецепторы соответствующих систем на молекулярном уровне. Показано, что реакция ЦНС организма напрямую зависит от типологических особенностей ВНД индивида. У крыс определяющую роль играет сила процесса возбуждения; у приматов – уравновешенность нервных процессов. В этой главе автор ещё раз подчёркивает неоднозначный характер ответной реакции организма на комплексное воздействие ФКП в зависимости от характеристик отдельных составляющих и способа их сочетания.

Значительное количество проведенных экспериментов подтверждает вероятность развития выраженного стабильного эффекта ФКП в условиях разработанной модели, которую в дальнейшем можно использовать для решения практических задач.

Глава 6. «Практическое приложение результатов и перспективы исследований» является очень важной, рассматривая пути целесообразности развития полученных результатов. Они находят отражение в разделах: проблема экстраполяции полученных данных на человека, критерии отбора членов экипажа, профилактика и коррекция нарушений (фармакологическая,

терапевтические меры, психологическая разгрузка, эргономические меры). С этими аспектами автор связывает и развитие фундаментального направления дальнейшего изучения функционирования ЦНС в ответ на комплексное действие ФКП. Представляется перспективным привлечение ЭЭГ анализа с целью оценки характера и скорости распространения сигналов в различных отделах мозга. Безусловно, к фундаментальному направлению относится и проблематика расстройств дофаминергической системы, связанная с рядом психологических аспектов. Особую важность имеет «техническое» направление, связанное с развитием, расширением и валидацией самой модели воздействий. К очевидно перспективным направлениям функциональной коррекции автор относит гипергравитацию и воздействие слабых электромагнитных полей.

Выводы диссертационной работы экспериментально обоснованы.

Вместе с тем, не могу не отметить некоторую небрежность в представлении рисунков и таблиц. В ряде случаев отсутствует обозначение осей на графиках и диаграммах, а также необходимые пояснения в примечаниях. Всё это можно найти в тексте, но желательно видеть и непосредственно с иллюстрацией. Это существенным замечанием не является и относится только к основному труду. В автореферате всё представлено корректно.

Возникает и ряд вопросов.

1. В методическом подразделе 2.8 автор указывает на адаптированный (специально для обезьян) в ИМБП статистический метод, пригодный для использования в случаях малой выборки и значительном индивидуальном разбросе данных. Зарегистрирован ли этот метод?

2. Данные литературы выделяют гипогравитацию как фактор, наиболее влияющий на состояние организма в условиях космического полёта. Справедливо ли такое заключение и для случаев с воздействием 3-х ФКП?

3. В перспективе для нивелирования отрицательных воздействий ФКП автор предполагает целесообразным использовать слабые электромагнитные поля. В чём он видит эффективность этих дополнений?

4. Развитие работ автор представляет и в привлечении новых показателей деятельности ЦНС, в частности ЭЭГ. Какое существенное дополнение к полученным результатам можно ожидать в этом случае?

Заключение

Диссертация Перевезенцева Александра Александровича «Нейробиологические эффекты комбинированного действия ионизирующих излучений и микрогравитации как факторов дальнего космического полета в наземных экспериментах на животных» является завершённой научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований разработаны теоретические положения, совокупность которых можно квалифицировать как научное достижение. Автором впервые разработана и применена на практике комбинированная модель факторов дальнего космического полёта в экспериментах на животных. Диссертация содержит все необходимые разделы, изложенные логично чётким, ясным языком. Выводы и практические рекомендации обоснованы.

Автореферат диссертации Перевезенцева Александра Александровича полностью отражает содержание основного труда.

Диссертация подготовлена в соответствии с паспортом специальности 3.3.7. Авиационная, космическая и морская медицина, направление 9: «Разработка теории, методов и средств экспериментального и аналитического изучения механизмов адаптации организма к изменённым условиям среды обитания и его функциональных резервов, процессов формирования и поддержания гомеостаза в области космической биологии и биотехнологии, экзобиологии, космической экологии, экстремальной, авиационной, высокогорной, баро- и водолазной медицины, комплексных и биологических систем жизнеобеспечения».

По обоснованности и достоверности выводов, научной новизне основных положений и практической значимости диссертационная работа

Перевезенцева Александра Александровича полностью соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание учёной степени доктора наук (пп. №9-14 «Положения о порядке присуждения учёных степеней» ВАК РФ, утверждённого постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24. 09.2013г (в действующей редакции)), а её автор Перевезенцев Александр Александрович заслуживает присуждения искомой учёной степени доктора биологических наук по специальности 3.3.7. Авиационная космическая и морская медицина.

Официальный оппонент:

главный научный сотрудник
ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна
ФМБА России,
д.б.н., профессор

Лукиянова Светлана Николаевна

«06» 04 2026

Подпись д.б.н., профессора Лукьяновой Светланы Николаевны заверяю:
Ученый секретарь ФГБУ ГНЦ ФМБЦ
им. А.И. Бурназяна ФМБА России
д.м.н., доцент



Горнов Сергей Валерьевич

«06» 04 2026

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна» (ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России), 123098, г. Москва, ул. Живописная 46, e-mail: fmbsc@fmbamail.ru, тел. +7(499)190-85-58