



УТВЕРЖДАЮ

Директор ГНЦ РФ – ИМБП РАН

О.И. Орлов

10 » апреля 2023 г.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Федерального государственного бюджетного учреждения науки
Государственного научного центра Российской Федерации –
Института медико-биологических проблем Российской Академии наук
(ГНЦ РФ – ИМБП РАН)

Диссертация «Молекулярно-клеточные основы иммунного гомеостаза человека при космическом полёте и других экстремальных воздействиях» выполнена в лаборатории физиологии иммунной системы ГНЦ РФ – ИМБП РАН.

В период подготовки диссертации соискатель Пономарёв Сергей Алексеевич работал в Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Государственном научном центре Российской Федерации – Институте медико-биологических проблем Российской Академии наук в лаборатории физиологии иммунной системы в должности ведущего научного сотрудника-заведующего лабораторией.

В 2008 году Пономарёв С.А. закончил медико-биологический факультет Российского государственного медицинского университета по специальности «медицинская биохимия».

В 2011 году защитил кандидатскую диссертацию на тему «Исследование клеточных факторов естественной резистентности при воздействии на организм человека экстремальных факторов, связанных с космическим полетом» на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.03.08- Авиационная, космическая и морская медицина.

Научный консультант:

- Орлов Олег Игоревич, доктор медицинских наук, академик РАН, директор Федерального государственного бюджетного учреждения науки Государственного научного центра Российской Федерации – Института медико-биологических проблем Российской Академии наук.

По итогам обсуждения принято следующее заключение:

Диссертационная работа Пономарёва С.А. посвящена исследованию влияния экстремальных факторов, прежде всего ассоциированных с космическим полётом, на иммунную систему человека.

Актуальность проблемы. Работы последних десятилетий убедительно показали, что роль иммунной системы не ограничивается только защитой организма, но и распространяется на развитие, гомеостаз и восстановление тканей других физиологических систем организма. Кроме того, различные типы клеток, которые обычно не считаются частью иммунной системы, например фибробласты, миоциты, эндотелиальные клетки и др., взаимодействуют с иммунокомпетентными клетками, принимая непосредственное участие в функционировании системы иммунитета [Satter S., 2017]. Именно поэтому система иммунитета представляет собой одну из самых сложноорганизованных многоуровневых физиологических систем организма человека, которая состоит из множества различных клеточных и гуморальных компонентов, обладающих определёнными функциями и находящихся в постоянном динамическом взаимодействии между собой, а также с другими физиологическими системами организма в норме и патологии, включая нейроэндокринную [Dantzer R., 2018], опорно-двигательную [Xue B, et al,2020, Walsh MC et al 2018, De Paepe B.,2020, Forcina L., et al 2019], выделительную [Rucker J, 2018], сердечно-сосудистую [Vinh A et al.,2019, Swirski F et al, 2018], дыхательную [Wirsching E et al 2020] и пищеварительную [Yang X et al. 2020]. На сегодняшний день трудно назвать физиологический или патологический процесс в организме человека, в котором напрямую или опосредованно не принимала бы участие иммунная система. Являясь важным интегративным звеном, иммунная система одной из первых физиологических систем реагирует на изменение гомеостаза организма человека [Stucian B et al 2018]. Изменения в иммунной системе могут быть вызваны инфекционными агентами, токсинами, появлением собственных клеток с изменённой антигенной структурой, в первую очередь, клеток злокачественных образований. Перечисленные факторы приводят к формированию классического иммунного ответа с последующей элиминацией антигенной структуры. Стоит отметить, что помимо факторов, приводящих к развитию иммунного ответа, на систему иммунитета оказывает существенное влияние ряд факторов, связанных с условиями окружающей среды, такие как температура [Brazaitis M et al,2014], изменение газового состава [М.П. Рыкова и др 2009], вызываемый напряжёнными условиями психологический стресс [Breen M, 2016],

изменение гравитационного градиента [Mann V et al.2019], давление [Brenner I et al, 1999], радиация [Fernandez-Gonzalo R, 2017], которые не приводят к развитию классического иммунного ответа, однако способствуют изменению иммунного статуса и, как следствие, изменению степени выраженности иммунного ответа [Sonnenfeld G 1999, Buchheim J-I et al, 2019].

Актуальность исследования молекулярно-клеточных процессов адаптации организма человека к различным экстремальным воздействиям объективирована в решении фундаментальных и прикладных задач. На фундаментальном уровне актуальным остаётся вопрос о природе механизмов, вызывающих изменения в работе иммунитета человека при действии неблагоприятных факторов окружающей среды, взаимодействии иммунной системы с другими физиологическими системами организма в экстремальных условиях среды обитания. На прикладном уровне чрезвычайно остро стоит вопрос о возможных границах адаптации иммунной системы, за которыми заканчиваются резервные возможности иммунной системы и начинается декомпенсация, приводящая к инфекционным заболеваниям и утрате иммунологического надзора за развитием онкологических процессов в случае снижения иммунной функции или развития синдрома гиперактивного иммунитета, приводящего к аллергическим и аутоиммунным патологиям. Не вызывает сомнения тот факт, что для разработки эффективных мер профилактики и перехода к персонализированной медицине необходимо глубоко понимать процессы, происходящие в системе иммунитета при экстремальных воздействиях, что в ближайшем будущем ляжет в основу индивидуальных программ таргетной терапии, направленной на поддержание тех звеньев иммунитета, которые претерпели наиболее выраженные негативные изменения, с целью предотвращения развития болезни или уменьшения времени её течения.

Новизна полученных результатов. Впервые проведено комплексное исследование молекулярно-клеточных реакций системы иммунитета при широком спектре экстремальных воздействий.

В результате проведённой работы было впервые показано, что воздействие сверхнизких температур оказывает преимущественно активирующее влияние на клеточные факторы адаптивного и врождённого компонентов иммунной системы человека.

Впервые было установлено, что моделирование эффектов невесомости в эксперименте с 21-суточной “сухой” иммерсией (СИ), изоляции в гермообъекте

различной продолжительности, а также длительные космические полёты (КП) приводят к разнонаправленной молекулярно-клеточной реакции различных звеньев иммунитета человека.

Было показано, что вращение на ЦКР в течение часа в различных режимах и пребывание в условиях ГМУ в течение 16 часов не приводят к существенным фенотипическим и функциональным изменениям в иммунной системе человека.

Впервые показано, что выявляемые на разных этапах иммунного процесса изменения в системе иммунитета не являются специфичными по отношению к характеру вызывающих их экстремальных факторов среды обитания.

Установлено, что повторные воздействия экстремальных факторов окружающей среды у одного и того же человека могут вызывать разнонаправленную реакцию со стороны одних и тех же эффекторов иммунной системы.

Научно-практическая значимость.

Полученные в исследовании результаты существенно расширяют фундаментальные представления о работе системы иммунитета во время воздействия на организм человека экстремальных факторов окружающей среды, в первую очередь, ассоциированные с длительным КП позволяют более полно понять процессы перестройки иммунной системы в ответ на изменяющиеся условия среды обитания.

Практическая значимость работы связана с обоснованием принципов формирования комплекса профилактических мероприятий, направленных на поддержание функционирования иммунной системы человека, находящегося в неблагоприятных условиях, который должен начинаться ещё до начала самого воздействия и продолжаться не менее одной недели после его завершения. Кроме того, полученные данные о разнонаправленной реакции иммунной системы при повторных воздействиях дополняют сформулированное ранее предложение о включении тестов оценки резервных возможностей иммунной системы для отбора и прогноза адаптационных возможностей «устойчивых» к воздействию экстремальных факторов окружающей среды лиц, чья профессиональная деятельность связана с пребыванием в неблагоприятных условиях. В проведённом исследовании показано, что для адекватной оценки резервного потенциала иммунной системы необходимо неоднократное повторение функциональных тестов, по результатам которых можно прийти к выводу о превалирующем для конкретного человека варианте реакции иммунной системы на экстремальные воздействия. В работе также предложен оригинальный метод оценки цитокинпродуцирующей способности моноцитов

периферической крови человека при стимулировании различными лигандами TLR, отражающий функциональную активность моноцитов.

Непосредственное участие автора заключалось в планировании и организации экспериментов, постановке целей, задач и методов исследований, анализе результатов, формулировке научных положений и выводов, написании статей и представлении результатов исследований на российских и международных конференциях.

Полученные в работе С.А. Пономарёва результаты соответствуют современному уровню научных исследований. По материалам диссертации опубликовано 30 статей в журналах из перечня ВАК, цитирующихся в базах данных Web of Science или Scopus. Диссертационное исследование С.А. Пономарёва является квалификационной работой, решающей важные вопросы космической иммунологии.

По актуальности исследования, методическому уровню, новизне, теоретической и практической значимости представленная работа полностью соответствует требованиям пункта 9 Положения о порядке присуждения ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства РФ от 2 сентября 2013 г., № 842 предъявляемым к докторским диссертациям.

Диссертация «Молекулярно-клеточные основы иммунного гомеостаза человека при космическом полёте и других экстремальных воздействиях» Пономарёва С.А. рекомендуется к защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.3.7. «Авиационная, космическая и морская медицина»

Заключение принято на секции по «Космической медицине» Учёного Совета Федерального государственного бюджетного учреждения науки Государственного научного центра Российской Федерации – Института медико-биологических проблем Российской Академии наук.

Присутствовало на заседании 17 человек. Результаты голосования «за» - 17, «против» - нет, «воздержалось» - нет, протокол № 8 от 19 декабря 2022 г.

Председатель секции «Космическая медицина» Учёного совета ГНЦ РФ – ИМБП РАН, д.м.н., профессор, академик РАН, гл. н. с.-руководитель научного направления



В.М. Баранов

Секретарь секции «Космическая медицина»
к.м.н., н.с.-врач по АиКМ



С.О. Федяй