

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

на диссертационную работу Шульгиной Софии Михайловны на тему:
«Иммунологические аспекты реактивации моно- и микст-латентных
внутриклеточных инфекций в условиях изоляции и «сухой» иммерсии»,
представленную на соискание учёной степени кандидата биологических наук по
специальности 3.3.7. – Авиационная, космическая и морская медицина.

Актуальность темы.

Диссертационная работа Шульгиной С.М. посвящена важной проблеме современной космической биологии и медицины – влиянию таких стрессовых факторов как изоляция и микрогравитация на реактивацию латентных внутриклеточных патогенов человека.

Значимость данного исследования связана с широким распространением латентных инфекций в человеческой популяции и их пожизненной персистенцией в организме хозяина. Таким образом, даже потенциально здоровые космонавты, испытуемые и полярные исследователи могут быть носителями одного или нескольких латентных патогенов. Исходя из этого, возникает необходимость оценки рисков развития патологических состояний, ассоциированных с активацией литического цикла латентных инфекций, в экстремальных условиях окружающей среды. В условиях космического полёта, а также длительной полярной экспедиции человек имеет доступ к крайне ограниченному спектру медицинского оборудования и медикаментов, в связи с чем возникает проблема контроля индивидуального функционального состояния иммунной системы человека, в том числе, в ответ на реактивацию латентных патогенов, ещё на этапе отбора членов экипажа. Для понимания причин реактивации важно установить взаимосвязи между иммунологическими параметрами организма и динамикой литического цикла латентных инфекций.

В то время как реактивация латентных патогенов вирусной природы в условиях космического полёта и наземных экспериментов изучена достаточно подробно, почти нет работа, направленных на исследование влияния неблагоприятных факторов среды обитания на реактивацию бактериальных патогенов и развитие микст-инфекционного процесса.

Таким образом, актуальность диссертационной работы Шульгиной С.М. не вызывает сомнений, поскольку представленные в ней данные позволяют оценить риск развития микст-инфекционного процесса у потенциально здоровых испытуемых, а также выявить иммунологические аспекты реактивации латентных патогенов человека в условиях изоляции и моделируемой микрогравитации.

Структура и объём диссертации.

Диссертационная работа изложена на 127 страницах, включает 25 рисунков, 6 таблиц и 27 приложений. Библиография представлена 237 источниками, среди которых 20 русскоязычных и 217 англоязычных. Работа имеет классическую структуру, включает такие разделы как «Введение» с описанием актуальности, целей и задач работы, научной новизны, теоретической и практической значимости исследования, «Обзор литературы», «Материалы и методы», «Результаты и обсуждение», «Заключение», «Выводы», «Список сокращений», «Список литературы» и «Приложения».

Обзор литературы посвящён анализу современных данных о влиянии стрессовых факторов космического полёта и наземных экспериментов на иммунную систему человека. В нём представлены актуальные данные о влиянии различных негативных факторов окружающей среды на показатели врождённого и адаптивного иммунитета, а также описаны случаи клинической и субклинической реактивации латентных вирусных патогенов в условиях космического полёта и полярных экспедиций.

В главе «Материалы и методы» представлено достаточно подробное описание объёма проводимых экспериментов, включающих многомесячную антарктическую

экспедицию, 2 изоляционных эксперимента разной длительности и 21-суточную «сухую» иммерсию. В работе использован широкий спектр современных молекулярно-биологических и иммунологических методов. Измерения проведены в достаточном количестве повторов, обработка данных проведена с использованием адекватных статистических критериев. Соответственно, достоверность представленных в работе результатов не вызывает сомнений.

В главе «Результаты исследования и обсуждение» подробно описаны полученные данные о реактивации латентных бактериальных и вирусных патогенов в условиях проводимых экспериментов, а также их взаимосвязь с иммунологическими показателями крови. Результаты работы описаны довольно подробно и проиллюстрированы графиками и схемами. Представленные в диссертации выводы соответствуют поставленным задачам и отражают основные результаты данного исследования.

Безусловной заслугой диссертационной работы Шульгиной С.М. является биологическая обоснованность полученных выводов. Помимо описания данных автор пытается объяснить результаты с биологической точки зрения и выдвинуть предположения относительно причин, вызывающих подобные изменения. Так, в разделе 3.1. «Реактивация латентных патогенов в условиях многомесячного пребывания на российской антарктической станции Восток» на основании данных об изменении титров специфических антител диссертант делает предположение об изменении функциональной активности В-клеточного звена иммунитета, что, разумеется, требует экспериментального подтверждения, однако позволяет более наглядно отразить реакцию организма человека на условия полярной зимовки. Также в разделе 3.2. «Влияние индивидуальных изменений эффекторов иммунной системы на реактивацию латентных патогенов в условиях изоляционных экспериментов» диссертант на основании данных о высоких концентрациях вирусной ДНК в фоновых точках делает предположение о роли комплекса стрессовых факторов, ассоциированных с подготовкой к эксперименту, в активации литического цикла латентных патогенов. Предложенные гипотезы создают задел для дальнейших исследований в области снижения риска развития

патологических состояний в условиях космического полёта, полярных экспедиций и наземных модельных экспериментов.

Научная новизна и практическая значимость результатов диссертации

На первом этапе работы было проанализировано влияние комплекса факторов, ассоциированных с годовым пребыванием на антарктической станции, на реактивацию латентных бактериальных и вирусных патогенов человека. Диссертант в своей работе впервые описал реактивацию микст-латентных патогенов вирусной природы в условиях Антарктиды на фоне отсутствия значимых изменений титров специфических антител, что имеет существенное значение для понимания особенностей адаптации иммунной системы человека к условиям высоких широт. Кроме того, представленные данные важны для оценки риска развития неблагоприятных последствий реактивации латентных инфекций человека в условиях полярной зимовки.

Второй этап исследования посвящён реактивации латентных патогенов человека в условиях наземных модельных экспериментов, в том числе, изоляции и «сухой» иммерсии. На основании полученных данных диссертант впервые выдвинул предположение о важной роли периода ранней адаптации к условиям изоляции и моделируемой микрогравитации в динамике литического цикла латентных патогенов. При этом в диссертационной работе впервые было установлено, что в рамках «сухой» иммерсии и изоляционных экспериментов различной продолжительности может наблюдаться реактивация латентных патогенов не только вирусной, но и бактериальной природы. Также важно отметить, что в диссертационной работе Шульгиной С.М. впервые выявлены достоверные взаимосвязи между изменением эффекторов иммунной системы в ходе наземных модельных экспериментов и динамикой реактивации латентных патогенов.

Теоретическая и практическая значимость исследования не вызывает сомнений, поскольку полученные сведения дополняют комплексную картину влияния

факторов изоляции и микрогравитации на протективные возможности организма, что в дальнейшем позволит сформировать рекомендации по поддержанию функционального состояния иммунной системы человека в экстремальных условиях.

Однако наряду с многочисленными научными достижениями данной работы, необходимо отметить и ряд имеющихся недостатков.

Во-первых, при проведении экспериментов отсутствовала контрольная группа испытуемых, в связи с чем возникают сложности с интерпретацией полученных данных. Однако, учитывая персонализированный подход к динамике литического цикла латентных патогенов и изменению иммунных показателей испытуемых, наличие контрольной группы желательно, но не является обязательным условием. В то же время стоило бы увеличить количество фоновых точек, позволяющих установить нормальную вариабельность иммунологических показателей для каждого обследованного индивидуума.

Во-вторых, не корректно оценивать субклиническую форму латентной инфекции без оценки уровня специфических антител класса М. На основании этого возникают вопросы: во-первых, с чем связано решение диссертанта не проводить измерение титров антител класса М к исследуемым патогенам? И во-вторых, планируется ли в дальнейшем расширить панель измеряемых параметров и дополнить её антителами класса М?

В-третьих, в работе имеется ряд орфографических и пунктуационных ошибок, которые, впрочем, не затрудняют чтение и восприятие текста диссертации, однако требуют исправления.

Кроме того, для улучшения качества работы в дальнейшем может быть предложен ряд рекомендаций.

Во-первых, рекомендуется увеличить объём выборки испытуемых, а также разнообразие изучаемых экстремальных воздействий, что позволит более полно

взглянуть на картину реакции иммунной системы человека на воздействие негативных факторов окружающей среды.

Во-вторых, можно порекомендовать включить в работу сведения из анамнеза пациентов, в том числе, о ранее перенесённых и хронических заболеваниях, а также об общем физическом состоянии обследуемых. Кроме того, значительно дополнить работу может включение в неё результатов психологического обследования испытуемых. Комплекс данных, предоставленных клиническим отделом и психологами, может существенно расширить понимание причин индивидуальной вариабельности реакций организма испытуемых на стрессовые воздействия и динамику реактивации латентных патогенов.

В-третьих, в данное исследование стоит включить оценку местного мукозального иммунитета, т.к. представленные в диссертационной работе данные о высоком уровне ДНК латентных патогенов в слюне свидетельствуют о нарушении работы местного иммунитета, что, несомненно, стоит учитывать при объяснении причин наблюдаемых эффектов.

Вопросы и замечания, описанные выше, имеют дискуссионный характер и не влияют на общую положительную оценку исследования.

Диссертационную работу Шульгиной Софии Михайловны на тему «Иммунологические аспекты реактивации моно- и микст-латентных внутриклеточных инфекций в условиях изоляции и «сухой» иммерсии», представленную на соискание учёной степени кандидата биологических наук по специальности 3.3.7. - Авиационная, космическая и морская медицина, можно квалифицировать как цельное и завершённое исследование, внёсшее значительный вклад в понимание влияния экстремальных факторов окружающей среды в работу иммунной системы и её способность контролировать течение латентности патогенов вирусной и бактериальной природы.

Диссертация Шульгиной С.М. полностью соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание учёной степени кандидата наук (пп. № 9-14 «Положения о присуждении учёных степеней» ВАК РФ, утверждённого постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013 в редакции Постановления Правительства РФ от 26.09.2022 № 1690), а её автор заслуживает присуждения учёной степени кандидата биологических наук по специальности 3.3.7. - Авиационная, космическая и морская медицина.

Доктор медицинских наук, профессор,
заведующий отделением аллергологии и иммуноterapiи
Федерального государственного бюджетного учреждения
“Государственный научный центр “Институт иммунологии””
Федерального медико-биологического агентства

Шульженко А.Е.

«26» ноября 2024 г.

115522, Российская Федерация, г. Москва,
Каширское шоссе, дом 24.
+7 (499) 311-67-78;
<https://nrcii.ru>

