

УТВЕРЖДАЮ



Директор ГНЦ РФ – ИМБП РАН

д.м.н., академик РАН

Орлов О.И.

15» / 04 2024

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Федерального государственного бюджетного учреждения науки Государственного научного центра Российской Федерации – Института медико-биологических проблем Российской академии наук

Диссертационная работа на тему: «Иммунологические аспекты реактивации моно- и микст-латентных внутриклеточных инфекций в условиях изоляции и «сухой» иммерсии» выполнена в лаборатории «Физиологии иммунной системы» Федерального государственного бюджетного учреждения науки Государственного научного центра Российской Федерации – Института медико-биологических проблем Российской академии наук (ГНЦ РФ – ИМБП РАН).

В период подготовки диссертации соискатель Шульгина София Михайловна работала в ГНЦ РФ – ИМБП РАН в должности младшего научного сотрудника лаборатории «Физиологии иммунной системы» и обучалась в аспирантуре ГНЦ РФ – ИМБП РАН 2017 – 2023.

В 2017 году окончила биологический факультет Московского Государственного Университета имени М.В. Ломоносова по специальности «Биология».

Справка о сдаче кандидатских экзаменов выдана в 2024 году ГНЦ РФ – ИМБП РАН.

Научный руководитель: Пономарёв Сергей Алексеевич, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник-заведующий лабораторией «Физиологии иммунной системы» ГНЦ РФ – ИМБП РАН.

По итогам обсуждения принято следующее заключение:

Диссертационная работа Шульгиной Софии Михайловны посвящена изучению влияния комплекса факторов, ассоциированных с пребыванием человека в условиях изоляции различной продолжительности и «сухой» иммерсии, на реактивацию латентных патогенов человека вирусной и бактериальной природы.

Актуальность проблемы

Комплекс факторов космического полёта оказывает существенное влияние на иммунную систему человека, приводя к глубоким перестройкам в системе иммунитета, сохраняющимся в течение продолжительного периода после приземления (Crucian et al. 2008, 2015; Peres et al. 1994; Stowe et al. 2011). Важным следствием иммунного дисбаланса в ходе полёта является повышение риска реактивации латентных патогенов вследствие снижения иммунологического контроля (Brinley et al. 2013; Crucian et al. 2009; Mehta et al. 2000, 2013, 2014, 2022; Uchakin et al. 2007). При этом на активацию литического цикла латентных инфекций могут оказывать влияние изменение цитокинового профиля,

нарушение функциональной активности клеток врождённого и адаптивного иммунитета, а также изменение уровня гормонов стресса, подавляющих активность преимущественно Т-клеточного звена иммунитета (Mehta et al. 2013; Rex et al. 2023; Sandalova et al. 2010; Sausen et al. 2021; Stowe et al. 2001; Wang et al. 2021). Так, более чем у половины космонавтов, участвовавших в КП разной длительности, была выявлена реактивация одного или нескольких герпесвирусов (Bridgette et al. 2019; Crucian et al. 2020; Stowe et al. 2001). Кроме того, в наземных аналогах КП также были выявлены случаи реактивации латентных инфекций (Crucian et al. 2009; Mehta et al. 2000, 2005; Reyes et al. 2017; Tingate et al. 1997; Uchakin et al. 2007). Однако влияние отдельных факторов КП на активность и динамику литического цикла не только моно-, но и микст-латентных инфекций, а также их взаимосвязь с иммунными показателями испытуемых изучены недостаточно (Reyes et al. 2017). Преимущественно реактивация латентных патогенов в условиях КП и наземных экспериментов носит субклинический характер, однако в длительных полётах были зарегистрированы случаи появления клинических симптомов заболеваний (Crucian et al. 2016; Mehta et al. 2013, 2022; Reyes et al. 2017).

Таким образом, реактивация латентных внутриклеточных патогенов является значимым фактором риска развития клинических симптомов не только моно-, но и микст-латентных инфекционных процессов, следствием которого может быть снижение работоспособности, психоэмоционального фона и общего качества жизни космонавтов, а также развитие более тяжёлых патологий, связанных с неврологическими и онкологическими патологиями.

Научная новизна

В рамках работы было впервые показано бессимптомное выделение микст-латентных патогенов вирусной и бактериальной природы в условиях наземных изоляционных экспериментов и моделируемой микрогравитации в эксперименте «сухая» иммерсия.

Кроме того, впервые были проведены исследования влияния комплекса факторов, ассоциированных с долгосрочным пребыванием человека на российской антарктической станции Восток, на субклиническую реактивацию микст-латентных патогенов.

Кроме того, в рамках исследования впервые был проведён анализ влияния индивидуальных изменений эфффекторов иммунной системы на субклиническую реактивацию микст-латентных патогенов вирусной и бактериальной природы в условиях изоляции в гермообъекте с искусственной средой обитания и под действием факторов моделируемой микрогравитации в комплексе с гиподинамией в эксперименте «сухая» иммерсия. При этом впервые было установлено, что в рамках как кратковременных, так и долгосрочных изоляционных экспериментов в слюне потенциально здоровых испытуемых может статистически значимо меняться содержание ДНК латентных патогенов не только вирусной, но и бактериальной природы. Также впервые показано влияние 21-суточного пребывания в условиях иммерсионной ванны на изменение уровня ДНК микст-латентных патогенов вирусной и бактериальной природы в слюне и плазме испытуемых и титры специфических антител.

Стоит также отметить, что в работе впервые в рамках изоляционных экспериментов и моделируемой микрогравитации в комплексе с гиподинамией в рамках эксперимента «сухая» иммерсия были выявлены корреляции между содержанием ДНК латентных патогенов вирусной и бактериальной природы и показателями системы врождённого и адаптивного иммунитета. При этом наибольшее количество наблюдаемых изменений происходило в период ранней адаптации человека к условиям изоляции или

моделируемой микрогравитации, что впервые позволяет оценить роль периода ранней адаптации в инициации субклинической реактивации и снижении эффективности иммунологического контроля латентных патогенов.

Теоретическая и практическая значимость

Полученные в процессе экспериментальной работы результаты дополняют представление о влиянии экстремальных факторов окружающей среды на способность иммунной системы контролировать репликацию латентных патогенов с целью предотвращения их реактивации. Полученные результаты могут лечь в основу дальнейшего изучения механизмов нарушения иммунологического контроля латентных инфекций человека под воздействием неблагоприятных факторов, в том числе, ассоциированных с КП.

Кроме того, представленные в работе данные представляют значительный интерес в рамках оценки риска развития рецидивов латентных инфекций в условиях долгосрочных космических полётов, в том числе, в рамках полётов в дальний космос, поскольку позволяют оценить роль отдельных факторов космических полётов в регуляции иммунологического контроля латентных инфекций. В дальнейшем представленные в работе результаты могут лечь в основу комплекса рекомендаций по мониторингу состояния иммунной системы, включающему выявление случаев субклинической реактивации и отслеживание динамики содержания ДНК латентных патогенов в биологических жидкостях обследуемых.

Степень достоверности результатов проведённых исследований

Диссертационная работа выполнена с использованием современных методов иммунологии, клеточной и молекулярной биологии, а также адекватной статистической обработки данных. Выносимые на защиту положения и выводы основаны на достоверных результатах экспериментов, проиллюстрированных графиками и таблицами. Статистическая обработка данных проводилась с использованием общепринятых методов анализа данных.

Оценка выполненной соискателем работы

По актуальности поставленных задач, методическому и научному уровню исследований, их новизне и практической значимости диссертационная работа Шульгиной Софии Михайловны является законченной научно-квалификационной работой, которая отвечает п. 9-14 «Положения о порядке присуждения учёных степеней» (Постановление Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842), предъявляемых к диссертации на соискание учёной степени кандидата биологических наук.

Личный вклад диссертанта состоит в планировании и проведении экспериментов, интерпретации и анализе полученных данных, написании статей и подготовке доклада. При выполнении диссертационной работы автор выделил ДНК из образцов крови, мочи и слюны полярных исследователей, участников кратко- и долгосрочного изоляционных экспериментов и 21-суточной «сухой» иммерсии, методом полимеразной цепной реакции в реальном времени оценил уровень ДНК исследуемых латентных внутриклеточных патогенов вирусной и бактериальной природы, методом проточной цитофлуориметрии охарактеризовал субпопуляционный состав клеток врождённого и адаптивного иммунитета в крови, методом иммуноферментного анализа измерил титры антител, специфичных к различным белкам исследуемых латентных патогенов, провёл

статистическую обработку полученных результатов, а также выявил корреляционные взаимодействия между клеточными и гуморальными эффекторами иммунной системы и уровнем ДНК исследуемых латентных патогенов в биологических жидкостях.

По теме диссертации опубликовано 19 печатных работ, в том числе, 13 статей в журналах из перечня ВАК РФ и баз данных Scopus/Web of Science и 6 тезисов докладов.

Диссертационная работа Шульгиной Софии Михайловны «Иммунологические аспекты реактивации моно- и микст-латентных внутриклеточных инфекций в условиях изоляции и «сухой» иммерсии» по специальности 3.3.7. – Авиационная, космическая и морская медицина является научно-квалификационной работой, отвечающей на поставленные цели и задачи. Положения, выносимые на защиту, сформулированы корректно и научно обоснованы.

Диссертация соответствует требованиям п. 9-14 «Положения о порядке присуждения учёных степеней», утверждённого Постановлением правительства РФ № 842 от 24.09.2013 г., и не содержит заимствованного материала без ссылки на авторов.

Диссертационная работа «Иммунологические аспекты реактивации моно- и микст-латентных внутриклеточных инфекций в условиях изоляции и «сухой» иммерсии» Шульгиной Софии Михайловны рекомендуется к защите на соискание учёной степени кандидата биологических наук по специальности 3.3.7. – Авиационная, космическая и морская медицина.

Заключение принято на заседании секции «Космическая медицина» ГНЦ РФ – ИМБП РАН. На заседании присутствовало 14 человек. Результаты голосования: «за» - 14 чел., «против» - нет, «воздержались» - нет, протокол № 3 от 1.04.2024.

Председатель секции
«Космическая медицина»
Учёного совета ГНЦ РФ – ИМБП РАН,
д.м.н., профессор, академик РАН



Баранов В.М.

Учёный секретарь секции
«Космическая медицина»
Учёного совета ГНЦ РФ – ИМБП РАН, к.м.н.



Федяй С.О.