

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертационную работу Пономарёва Сергея Алексеевича «**Молекулярно-клеточные основы иммунного гомеостаза человека при космическом полёте и других экстремальных воздействиях**», представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности: 3.3.7. «Авиационная, космическая и морская медицина»

Актуальность исследования

Диссертационная работа Пономарёва С.А. посвящена актуальной проблеме современной иммунологии, связанной с исследованием изменений во врождённом и адаптивном иммунитете в условиях действия экстремальных факторов среды обитания, в первую очередь, ассоциированных с космическим полётом. В настоящее время вопрос о реакции иммунной системы человека при действии неблагоприятных факторов среды обитания приобретает острую актуальность в связи с возрастающим интересом мирового сообщества к расширению деятельности в экстремальных условиях, начиная от освоения Арктики и заканчивая длительными полётами за пределы низкой околоземной орбиты. Совершенно очевидно, что для успешной подготовки и осуществления таких значимых начинаний, необходимо изучить основные закономерности процессов, которые происходят в одной из важнейших гомеостатической систем организма – системе иммунитета при длительном воздействии неблагоприятных факторов на организм человека. Следует подчеркнуть, что проблема адаптации организма человека касается не только области иммунологии, но и всего физиологического направления фундаментальной науки.

Научная новизна

Научная новизна проведенных Пономарёвым С.А. исследований заключается прежде всего в том, что диссертантом были получены новые данные о состоянии различных звеньев системы иммунитета при действии на организм человека экстремальных факторов среды обитания. Пономарёв С.А.

ИМБП ВХ, № 08/2276(1)
07 «15» 08 2023 г.

впервые на молекулярно-клеточном уровне рассматривает реакцию системы иммунитета на действие ряда экстремальных факторов среды обитания. В своей работе диссертант наглядно демонстрирует, каким образом неблагоприятные условия среды обитания влияют на основные иммунные процессы, включая этапы распознавание антигена, трансдукцию сигнала и функциональную активность. В своей работе Пономарёв С.А. делает акцент на врождённый иммунитет как на наименее изученный компонент иммунной системы с точки зрения воздействия экстремальных факторов окружающей среды, не оставляя вниманием и состояние адаптивного иммунитета. Диссертант разработал новый подход к оценке состояния системы сигнальных образ-распознающих рецепторов, ключевой системы в инициации иммунного ответа, основанный на оценке экспрессии рецепторов клетками врождённого иммунитета, сигнального каскада от рецептора к клеточному ядру и синтезу цитокинов после стимуляции моноцитов коктейлем соответствующих лигандов. Пономарёвым С.А. впервые показано, что действие экстремальных факторов окружающей среды приводит к разнонаправленным изменениям со стороны различных параметров, характеризующих состояние иммунной системы человека.

В работе впервые выявлены и охарактеризованы основные типы реакций иммунной системы при действии экстремальных факторов среды обитания. В работе Пономарёва С.А. убедительно показано, что нарушения в функционировании врождённого и адаптивного компонентов иммунитета возникают на различных стадиях формирования иммунного ответа.

Теоретическая и практическая значимость работы

Диссертационная работа Пономарёва С.А. обладает несомненной как теоретической, так практической значимостью. Полученные результаты с использованием системного комплексного подхода для анализа функционирования изученных компонентов иммунитета характеризуют процессы в системе иммунитета при действии неблагоприятных факторов окружающей среды. В работе Пономарёва С.А. сформулирована и

обоснована научная концепция о функционировании иммунной системы человека в условиях воздействия экстремальных факторов среды обитания. Пономарёв С.А. показал, что при действии экстремальных условий наблюдаются разнонаправленные молекулярно-клеточные изменения в различных звеньях иммунной системы человека. Реакция на одни те же экстремальные условия у одного и того же человека в различные периоды времени может также различаться.

Практическая значимость работы заключается в обосновании необходимости проведения серии тестов для определения превалирующего типа реакции для отбора “устойчивых” к действию неблагоприятных факторов окружающей среды людей. Также несомненный интерес для космической физиологии и медицины представляют полученные Пономарёвым С.А. данные о безопасности центрифуги короткого радиуса в испытанных режимах с точки зрения оказания влияния на иммунную систему человека.

Также интерес представляет предложенный Пономарёвым С.А. оригинальный алгоритм тестирования резервных возможностей клеток врождённого иммунитета, основанный на анализе совокупности данных при ответе клеток на стимуляцию различными лигандами Toll-like рецепторов, а также их коктейлем.

Оформление и содержание работы

Текст диссертации Пономарёва С.А. изложен на 247 страницах машинописного текста. Диссертационная работа состоит из глав «Введение», «Обзор литературы», «Материалы и методы исследований», «Результаты и обсуждение», заключения, выводов, списка цитируемой литературы, включающего 427 источников, из которых-30 в российских и 397 в зарубежных изданиях, и приложений к диссертации. Работа хорошо иллюстрирована и включает в себя 46 рисунков и 47 таблиц. Оценивая построение диссертации в целом, изложение и иллюстрации, следует отметить, что она имеет классическое построение, оформлена в соответствии

с рекомендациями ВАК РФ, написана хорошим литературным языком и даёт достаточно глубокие представления об объёме и существе проведенных исследований. Тщательность выполнения исследований, их масштаб, анализ полученных данных не оставляют сомнений в обоснованности и достоверности научных положений и выводов, вытекающих из существа работы.

Введение

Во введении автор сформулировал цель и задачи исследования, научную новизну, теоретическую и практическую значимость работы, а также положения, выносимые на защиту. Работа прошла апробацию в виде публикаций и выступлений с докладами. По теме диссертации опубликовано 30 печатных работ, в том числе 10 статей в высокорейтинговых журналах, входящих в первый квартиль по версии SJR. Основные результаты и положения диссертации были доложены и обсуждены на Международных и российских конференциях, симпозиумах и семинарах.

Обзор литературы

В главе литературного обзора в чётко структурированном виде подробно освещено актуальное состояние имеющихся знаний и результатов исследований врождённого и адаптивного иммунитета, его изменений в условиях действия экстремальных условий среды обитания, прежде всего, космического полёта и модельных экспериментов, воссоздающих действие его неблагоприятных факторов. Представленные в обзоре данные убедительно свидетельствуют о целесообразности проведения исследований, которые выполнены в настоящей диссертации. Иными словами, диссертантом подводится теоретическая основа для проводимых исследований, обосновывается выбор объектов и методов исследований. Обзор литературы говорит об уверенном владении автором всей глубиной изучаемой проблематики.

Материалы и методы исследований

Раздел методов исследования демонстрирует современный методический уровень работы и, в достаточном для данного раздела объёме, описывает объекты и методы проведенных исследований. В исследованиях использован широкий спектр разнообразных экстремальных факторов, сопровождающих космические полеты (КП). Особое внимание уделяется описанию уникальных наземных комплексов, моделирующих условия реального космического полёта. Работа выполнена с применением современных лабораторных методов анализа и адекватной статистической обработкой полученных результатов.

Несомненным достоинством проведенных исследований является то, что выполнены они на людях, близких по возрасту, прошедших строжайший отбор по состоянию здоровья и находившихся на постоянном медицинском мониторинге в течение всего срока наблюдения. Экспериментаторам, изучающим механизмы действия на организм экстремальных факторов, такая возможность представляется не часто. Интересно было бы сравнить физиологические константы испытуемых с неотобранными людьми. Весьма ценным в работе является и то, что внимание С.А. Пономарёва сконцентрировано на состоянии Толл-подобных рецепторов, запускающих иммунные процессы, и NK-клеток

Результаты и их обсуждение

В данном разделе можно выделить чёткую иерархическую структуру представления результатов: сначала описаны результаты наземных экспериментов, моделирующих действие неблагоприятных факторов среды обитания, а затем приведены данные по состоянию иммунной системы до и после завершения длительных космических полётов. Особое внимание посвящено повторным полётам у одних и тех же космонавтов.

Полученные данные представляют собой комплексное и наиболее полное исследование иммунной системы, проведённое Пономарёвым С.А., при действии на организм человека неблагоприятных факторов окружающей

среды. Обобщение, систематизация и анализ материалов, полученных при иммунологическом обследовании космонавтов и здоровых лиц, принимавших участие в наземных модельных экспериментах, позволили автору сделать заключение, что механизмы адаптационной перестройки системы иммунитета человека в ответ на воздействие различных факторов, присущих реальному космическому полёту, закономерно приводят к количественным изменениям параметров, характеризующих состояние иммунной системы человека. Каждый раздел данной главы завершается обсуждением полученных результатов с приведением краткого заключения по описываемому разделу.

3.1. Особенности функционирования иммунной системы человека при кратковременном воздействии низких температур. При кратковременном действии холода автор отмечает заметные изменения в иммунной системе. Однако действия холода в течение 3 мин. в камере и 2 мин после – слишком мало времени для перестройки иммунной системы. В том числе слишком мало времени для понижения теплового ядра организма. Следовательно изменения носят перераспределительный характер. При этом исследования ставят вопросы о различной чувствительности разных отделов иммунной системы к различным экстремальным факторам, о согласованности нервной, эндокринной и иммунной систем в поддержании гомеостаза и регуляции функций, о роли исходного состояния иммунной системы в ее реакциях.

3.2. Иммунный статус после 18-часовой экспозиции в гипомагнитных условиях (эксперимент «АРФА»)

Исследования системы иммунитета, выполненные в рамках эксперимента «Арфа 20», установили, что 18-часовая экспозиция в условиях ослабленного магнитного поля (до 1000 раз) не выявили существенных изменений в состоянии системы сигнальных образраспознающих рецепторов, относящихся к семейству Toll-like, и системы естественной цитотоксичности врожденного иммунитета, а также В- и Т-звена адаптивного иммунитета испытуемых-добровольцев. Этот

факт ставит вопрос об избирательной чувствительности иммунной системы к экстремальным факторам различной природы.

3.3. Состояние иммунитета человека во время нахождения в условиях искусственной среды обитания.

Автор отмечает флуктуации иммунологических показателей, что неизбежно ставит вопрос о их отношении к циркадным ритмам и о влиянии на них изменений продолжительности световой и темной части суток (например при орбитальных полетах).

В экспериментах на животных зафиксированы изменения физиологических констант в зависимости числа особей в группе. Поэтому возникает вопрос об характере иммунологических показателей в зависимости от количества испытуемых в группе.

Как влияет продолжительность изоляции?

Чем был обусловлен подбор испытателей-добровольцев по данному гендерному составу в проведенных экспериментах?

3.3.1.5. Эксперимент с 11-суточным пребыванием в гипербарической кислородно-азотно-аргоновой среде ("Аргон-13"). Автором показано, что повышенное по сравнению с атмосферным давлением в гипоксических условиях в присутствии инертного газа вызывает изменение со стороны моноцитов и гранулоцитов. Добавление аргона в дыхательную смесь осуществлялось для того, чтобы снизить негативный эффект длительного нахождения в гипоксических условиях. Эти эксперименты интересны тем, что известны способность гипоксических Т-лимфоцитов мигрировать в костный мозг и стимулировать эритропоэз, а также участие иммунной системы в эритродиерезе, предшествующем активации эритропоэза.

3.4. Молекулярно-клеточные процессы в иммунной системе человека во время моделирования эффектов микрогравитации и искусственной силы тяжести. Искусственная гравитация, создаваемая при помощи ЦКР, практически не отражается на состоянии иммунной системы человека. В то же время адаптация человека к условиям 21-суточной СИ без средств

профилактики сопровождается рядом изменений в адаптивном и врождённом компонентах иммунной системы с преобладанием процессов, ассоциированных со снижением функциональной активности лимфоцитов и моноцитов, о чем свидетельствует характер продукции ими цитокинов.

3.5. Реакция системы иммунитета на длительные космические экспедиции на МКС. КП оказывает комплексное влияние на иммунную систему человека, вызывая изменения на разных уровнях её организации. КП приводит к увеличению содержания в периферической крови клеточных факторов адаптивного и врождённого иммунитета. КП оказывает влияние не только на количественные показатели содержания в периферической крови различных субпопуляций лимфоцитов и моноцитов, но и приводит к изменению экспрессии TLR как с внутриклеточной, так и с поверхностной локализацией. Кроме того, было показано, что факторы длительного КП приводят к изменению экспрессии генов проводящих путей TLR моноцитов периферической крови.

Полученные результаты демонстрируют, что изменения в иммунной системе человека после КП связаны с различной чувствительностью разных отделов иммунной системы к экстремальным воздействиям, обусловленной, в том числе, различиями в их исходном состоянии. Интересно, что показатели, характеризующие состояние врождённого иммунитета, демонстрируют большой полиморфизм реакций по сравнению с приобретённым иммунитетом.

Завершая рассмотрение настоящего раздела хотелось бы подчеркнуть, что благодаря большому массиву полученных данных о состоянии отдельных компонентов системы иммунитета, Пономарёву С.А. впервые удалось выявить ряд закономерностей в процессах, происходящих в иммунной системе при действии на организм человека экстремальных условий среды обитания, в первую очередь, факторов космического полёта. Это ставит диссертационную работу Пономарёва С.А. в ряд наиболее

интересных исследований в области исследования влияния неблагоприятных условий окружающей среды на иммунную систему человека.

Заключение

В разделе заключение Пономарёв С.А. приводит теоретическое обобщение всей совокупности полученных данных, интегрирует их в единую картину и обосновывает предложенную концепцию. При обсуждении полученных данных автор сконцентрировал свое внимание только на одной функции иммунной системы – цензорной, которую рассматривает с позиций двух концепций “замковой” и “векторно-стохастической”. Такой анализ уже сам по себе интересен и продуктивен, поскольку дополняет наши представления о понятии нормы физиологических констант и ставит вопрос о роли их исходного состояния в адаптивных реакциях организма. Однако, у иммунной системы есть и много других функций, обеспечивающих гомеостаз и ряд отмеченных изменений, может быть обусловлен этими функциями. Кроме того, поскольку иммунная системы выступает в качестве одного из компонентов единой нейро-иммунно-эндокринной системы анализ результатов выиграл бы от анализа (или хотя бы упоминания) согласованности нервной, эндокринной и иммунной систем в поддержании гомеостаза, регуляции функций. Представляется также интересным сопоставление реакций на одно и то же воздействие с разной направленностью – например, гипоксия-гипероксия, гравитация – невесомость, низкая температура – высокая температура.

Выводы

Выводы диссертационной работы Пономарёва С.А. обоснованы и логично вытекают из решения поставленных задач

Автореферат диссертации соответствует существующим требованиям ВАК РФ и отражает содержание диссертации.

Замечания и вопросы

Несмотря на высокий уровень диссертационной работы Пономарёва С.А., она, как и все работы диссертантов, вызывает ряд дискуссионных вопросов и замечаний.

К числу замечаний можно отнести большое количество длинных предложений, несколько затрудняющих восприятие изложенных в диссертации материалов. Помимо этого, в тексте диссертации встречаются опечатки. В тексте диссертации встречаются аббревиатуры, расшифрованные в разных местах текста по нескольку раз несмотря на общий перечень приведённых сокращений. В обзоре литературы представлена излишняя детализация современных представлений об устройстве и функционировании иммунной системы.

По мере прочтения диссертации возникли следующие вопросы:

- 1) Какой минимальный и оптимальный набор параметров нужно исследовать для оценки иммунной системы при воздействии экстремальных условий?
- 2) Какой из компонентов иммунной системы в большей степени подвержен действию экстремальных факторов среды обитания: врождённый или адаптивный?
- 3) Что отражают выявленные изменения в иммунной системе – ее повреждение, адаптивные процессы в ней или формирование аллостаза?

Высказанные замечания носят уточняющий характер, не затрагивают сущности проведенных исследований и не снижают впечатления от диссертационной работы. Они лишь подчеркивают широкие перспективы заявленного в работе направления исследований.


Заключение

Диссертационная работа Пономарёва Сергея Алексеевича «Молекулярно-клеточные основы иммунного гомеостаза человека при

космическом полёте и других экстремальных воздействиях», выполнена под общим руководством д.м.н., академика РАН Орлова О.И. Диссертация Пономарёва С.А. представляет собой научно-квалификационную работу, совокупность теоретических положений которой можно квалифицировать как крупное научное достижение. Диссертация Пономарёва С.А. полностью соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание учёной степени доктора наук (пп. №9-14 “Положения о присуждении ученых степеней” ВАК РФ, утверждённого постановлением Правительства РФ №842 от 24.09.2013), а её автор заслуживает присуждения степени доктора медицинских наук по специальности 3.3.7. “Авиационная, космическая и морская медицина”.

« 04 » 08 2023 г.

Главный научный сотрудник, зав. лабораторией иммунофизиологии и иммунофармакологии Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института иммунологии и физиологии Уральского отделения Российской академии наук доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН


Юшков Б.Г.

Адрес: 620049, Российская Федерация, г. Екатеринбург ул. Первомайская, 106. Телефон (факс): +7(343)3740070.
Электронная почта: b.yushkov@iip.uran.ru

Подпись Юшкова Б.Г. удостоверяю.

Ученый секретарь Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института иммунологии и физиологии Уральского отделения Российской академии наук, к.б.н.



Храмцова Ю.С.

« 07 » августа 2023 г.