

На правах рукописи

**Орлова Ксения Дмитриевна**

**ВЛИЯНИЕ ФАКТОРОВ КОСМИЧЕСКОГО ПОЛЕТА НА  
ПОКАЗАТЕЛИ ГИПЕРЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ НЕМЕДЛЕННОГО  
ТИПА К ИНГАЛЯЦИОННЫМ И ПИЩЕВЫМ АЛЛЕРГЕНАМ У  
ЗДОРОВЫХ ЛИЦ**

**3.3.7 – Авиационная, космическая и морская медицина**

**АВТОРЕФЕРАТ**

**диссертации на соискание ученой степени**

**кандидата медицинских наук**

**Москва, 2026**

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Государственном научном центре Российской Федерации – Институте медико-биологических проблем Российской академии наук.

Научный руководитель: доктор медицинских наук,  
**Пономарёв Сергей Алексеевич**

Официальные оппоненты: **Атякшин Дмитрий Андреевич**, доктор медицинских наук, доцент, директор Научно-образовательного ресурсного центра инновационных технологий иммунофенотипирования, цифрового пространственного профилирования и ультраструктурного анализа (молекулярной морфологии) Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», Министерство науки и высшего образования Российской Федерации

**Бычкова Наталья Владимировна**, доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории клинической иммунологии, Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Государственный научный центр «Институт иммунологии» Федерального медико-биологического агентства

Защита состоится «\_\_» \_\_\_\_\_ 2026 г. в \_\_\_\_\_ часов на заседании диссертационного совета 24.1.023.01 в Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Государственном научном центре Российской Федерации – Институте медико-биологических проблем Российской академии наук по адресу: 123007, г. Москва, Хорошёвское шоссе, 76 А.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте Федерального государственного бюджетного учреждения науки Государственного научного центра Российской Федерации – Института медико-биологических проблем РАН, <http://www.imbp.ru/WebPages/win1251/ScienceN/DisserSov/Orlova2026/Orlova-dis.pdf>

Автореферат разослан «\_\_» \_\_\_\_\_ 2026 г.

Учёный секретарь диссертационного совета,  
кандидат биологических наук

Светлана Викторовна Поддубко

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность темы исследования

Медицинское обеспечение безопасности профессиональной деятельности специалистов, работающих в условиях длительной изоляции в герметичной искусственной среде обитания (космонавтов, испытателей, принимающих участие в наземных экспериментах, моделирующих действие факторов космического полета, подводников, полярников), является приоритетной задачей авиакосмической и морской медицины (Газенко, 1990; Григорьев и др., 2018; Mahnert et al., 2021; Antonsen et al., 2022, Core et al., 2022). Одной из наиболее серьезных и непредсказуемых угроз в автономных условиях является развитие иммунопатологических состояний, в частности аллергических реакций, патогенез которых недостаточно изучен при воздействии факторов космического полета (Константинова, 1997; Buravkova et al., 2007; Godard, 2024). Развитие анафилаксии, отека Квинке или других аллергических проявлений представляет угрозу здоровью, жизни члена экипажа и может повлечь за собой досрочное прекращение миссии и срыв выполнения стратегических задач (Pagel et al., 2016; Turner et al., 2022; Colorado et al., 2025).

В существующей системе медицинского отбора кандидатов применяются стандартные методы аллергодиагностики из клинической практики, что не позволяет учитывать все особенности работы с условно здоровым спецконтингентом. Во-первых, такая система в значительной степени опирается на субъективные данные аллергического анамнеза, которые могут быть неполными или умышленно искажаться кандидатами ввиду высокой мотивации к прохождению отбора (Waibel et al., 2018; Тихонова и др., 2019). Во-вторых, ключевой проблемой является феномен латентной (бессимптомной) сенсibilизации — состояния скрытой иммунологической напряженности организма к аллергенам, которое не проявляется клинически в обычных условиях, но может возникнуть в любой момент времени (Bousquet et al., 2006; Порядин и др., 2010). Такое состояние не выявляется рутинными методами обследования (скарификационные кожные пробы или прик-тесты, выявление специфических IgE к аллергенам в сыворотке крови), но может стремительно перейти в острую клиническую манифестацию под влиянием специфических факторов космического полета. К таким факторам относятся: неизбежное накопление бытовых и грибковых аллергенов (например, *Aspergillus spp.*) в герметичном объеме (Новикова и др., 2011), интенсивный профессиональный контакт с высокоаллергенными химическими соединениями (Мухамедиева и др., 2013), а также мощная стресс-индуцированная дисрегуляция иммунитета, во время воздействия микрогравитации, ионизирующего излучения, перегрузки на этапах взлета и посадки,

психоэмоционального напряжения (Моруков и др., 2013; Рыкова, 2018; Crucian et al., 2018, Ponomarev et al., 2020; Akiyama et al., 2020; Кутько и др., 2024).

Таким образом, человек с латентной сенсibilизацией, признанный условно здоровым на этапе отбора, по сути является носителем критического, неуправляемого риска. Это создает фундаментальную проблему для прогнозирования и обеспечения индивидуальной безопасности. Для решения этой проблемы необходим переход от простой констатации наличия повышенного уровня общего и специфических IgE в крови к оценке функциональной готовности иммунной системы и выявлению предрасположенности к развитию реакций гиперчувствительности разного типа.

Одним из наиболее перспективных инструментов для функциональной оценки бессимптомной сенсibilизации является тест активации базофилов (Зурочка и др., 2018). Однако существующие протоколы его применения разработаны преимущественно для диагностики у пациентов с уже имеющимися клиническими симптомами аллергии (Бычкова, 2023). Они требуют существенной адаптации для скрининга условно здорового спецконтингента.

В связи с этим, разработка объективного алгоритма, способного верифицировать данные анамнеза, включающего новые подходы к диагностике и стратификации кандидатов по уровню риска, является актуальной научной задачей, имеющей прямое прикладное значение для повышения надежности профессионального отбора и обеспечения безопасности при работе в экстремальных условиях.

#### **Цель работы:**

изучить динамику гиперчувствительности немедленного типа и выявить ключевые клеточные и гуморальные факторы, определяющие риск клинической манифестации латентной сенсibilизации к аллергенам у здоровых лиц в условиях реального космического полета и при моделировании воздействия его отдельных факторов.

#### **Задачи:**

1. Разработать и научно обосновать методологию скрининга аллергических рисков у условно здоровых лиц, включающую систему объективизации анамнеза и адаптированный протокол теста активации базофилов.
2. Разработать панель аллергенов, релевантных для замкнутой среды обитания в экстремальных условиях окружающей среды, с целью выявления латентной сенсibilизации у условно здоровых лиц на этапе медицинского отбора.
3. Провести комплексный анализ изменений, происходящих в организме космонавтов под воздействием факторов космического полета, и определить их роль в трансформации аллергического статуса.

4. В условиях наземных экспериментов, моделирующих экстремальные факторы космического полета (длительная изоляция, «сухая» иммерсия) с использованием разработанной методологии выявить и охарактеризовать механизмы развития иммунных реакций.

### **Научная новизна**

Разработан и апробирован комплексный алгоритм диагностики и прогнозирования аллергических рисков, интегрирующий компьютеризированный скрининг (программа для ЭВМ «Аллергоанамнез») и адаптированный тест активации базофилов. Алгоритм повышает надежность медицинского отбора и обеспечивает безопасность в экстремальных условиях обитания.

Впервые предложена концепция системного иммунологического эндотипа латентной сенсibilизации у здоровых лиц, отражающая предрасположенность организма к Th2-ответу. В отличие от гипотезы перекрестной реактивности, данная концепция объясняет наличие структурированных вариантов полисенсibilизации, а также поддержание клинического здоровья при наличии IgE-реактивности за счет активных регуляторных механизмов.

Впервые установлено, что проявление латентной сенсibilизации в условиях космического полета характеризуется развитием феномена подавления специфического аллерген-зависимого ответа базофилов.

Впервые описан иммунный механизм, регулирующий состояние латентной сенсibilизации при действии факторов космического полета. Показано, что системный T-клеточный дисбаланс, отражаемый ростом иммунорегуляторного индекса  $CD4^+/CD8^+$ , выполняет сдерживающую функцию.

Впервые на основе данных трех изоляционных экспериментов разной длительности (120, 240 и 366 суток) показано, что доминирующим ответом иммунной системы на длительную изоляцию является прогрессирующая, дозозависимая по времени функциональная супрессия эффекторных клеток аллергии — базофилов.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

Работа дополняет фундаментальные представления об иммунном гомеостазе, доказывая, что грань между здоровьем и клиническими проявлениями аллергии в условиях космического полета определяется не только наличием сенсibilизации, но и эффективностью регуляторного звена иммунитета. Это создает научную основу для новых подходов к обеспечению медицинской безопасности в экстремальных условиях.

Результаты исследования расширяют парадигму понимания латентной сенсibilизации при влиянии факторов космического полета, доказывая, что это не

пассивное состояние преактивации, а структурированный процесс иммунной дисрегуляции.

Показано, что латентная сенсibilизация может протекать через сложные дисрегуляторные механизмы, включая гиперактивацию или развитие состояния относительной «анергии» эффекторных клеток.

Установленная компенсаторная роль Т-клеточного сдвига вносит вклад в теорию межклеточных взаимодействий в иммунной системе. Доказано, что баланс CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> является ключевым фактором не только в контроле инфекций и аутоиммунитета, но и в тонкой модуляции эффекторной функции аллергического ответа в условиях космического полета.

Практическая значимость определяется созданием готовых к внедрению инструментов и клинически значимых рекомендаций, повышающих безопасность профессиональной деятельности спецконтингентов (космонавтов, испытателей модельных экспериментов).

Разработан комплексный алгоритм диагностики и прогнозирования аллергических рисков, реализованный в виде программы для ЭВМ «Аллергоанамнез» (свидетельство о государственной регистрации №2025682571). Данный инструмент предназначен для объективизации экспертных решений в системе медицинского отбора.

Для задач космической медицины адаптирован протокол теста активации базофилов, который служит надежным инструментом для верификации данных анамнеза и выявления скрытых рисков.

Сформулированы рекомендации по управлению аллергологическими рисками для выявления лиц с латентной сенсibilизацией, указания по исключению или замене изделий из высокоаллергенных материалов из гермообъектов, что напрямую повышает безопасность и эффективность профессиональной деятельности в экстремальных условиях.

#### **Положения, выносимые на защиту**

1. Разработанный двухэтапный диагностический алгоритм, включающий скрининговое анкетирование для стратификации рисков и верификацию с помощью адаптированного протокола теста активации базофилов с таргетной панелью аллергенов, является высокоспецифичным методом для выявления и оценки рисков латентной сенсibilизации у условно здоровых лиц.
2. Снижение специфической активации базофилов, наблюдаемое после космического полета, а также в условиях длительной изоляции в гермообъекте с искусственной средой обитания у лиц с латентной сенсibilизацией, обусловлено действием Т-клеточного звена иммунитета.

3. Факторы, моделирующие эффекты невесомости в условиях краткосрочной «сухой» иммерсии, вызывают сдвиг в пуле эффекторных клеток аллергии, что проявляется в сочетанном увеличении относительного количества эозинофилов и базофилов и формирует состояние повышенной готовности к аллергическим реакциям.

#### **Степень достоверности результатов проведенных исследований**

Достоверность представленных в диссертационной работе результатов исследований обеспечена использованием современных иммунологических и диагностических методов, а также применением соответствующих методов статистической обработки данных. Положения, выносимые на защиту, а также приведенные в работе выводы основаны на достоверных результатах экспериментов, проиллюстрированных графиками и таблицами. Сформулированные выводы соответствуют поставленным в работе задачам.

#### **Апробация работы**

Основные результаты диссертационной работы докладывались и обсуждались на XVIII и XX Конференциях молодых ученых, специалистов и студентов (ГНЦ РФ-ИМБП РАН, Москва, 2022-2023), на XVIII Конференции по космической биологии и авиакосмической медицине (Москва, 2023), на «Восьмой научно-практической школе-конференции по аллергологии и клинической иммунологии» (Сочи, 2022), на III Конференции «Питание в Космосе: наука, инновации, перспективы» (Москва, 2025), на XIX Международном конгрессе диетологов и нутрициологов «Оптимальное питание - основа продолжительной и активной жизни» (Москва, 2025), посвященный 95-летию ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии», всего 6 докладов.

По теме диссертации опубликовано 9 печатных работ, в том числе 4 статьи в журналах из перечня журнала ВАК РФ (К1, К2) и баз данных Scopus/Web of Science, 4 тезиса докладов и одно свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ.

#### **Связь работы с научными программами**

Работа выполнена при поддержке гранта РНФ № 18-75-10086 и программы фундаментальных исследований FMFR-2024-0039.

#### **Структура и объем диссертации.**

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, главы «Материалы и методы», четырех разделов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы и 6 приложений. Работа изложена на 246 страницах, содержит 24 таблицы, 32 рисунка, 6 приложений. Список литературы включает 166 источников.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

### Материалы и методы

#### Объект исследования

В данном исследовании приняли участие 50 добровольцев в возрасте от 22 до 45 лет, а также 13 космонавтов в возрасте от 36 до 52 лет до и после полета (всего – 63 человека), подписавшие форму информированного согласия на участие в исследовании в соответствии с принципами Хельсинкской декларации. Были обследованы: 20 участников изоляционного эксперимента «SIRIUS» (120-суток, 240-суток и 366-суток, вместе с дублерами), 17 мужчин-испытателей в 7-суточной «сухой» иммерсии, 13 женщин-испытателей в 5-суточной «сухой» иммерсии.

#### Материалы исследования

Примененные методы суммированы в Таблице 1.

По сыворотке крови методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) определяли концентрацию общего иммуноглобулина Е (IgE) и специфических IgE к аллергенам (экспресс-методика «Аллергоблот»). Субпопуляционный состав лимфоцитов крови был изучен с помощью протокола проточной цитометрии.

Для решения остальных поставленных задач был разработан и апробирован комплексный диагностический алгоритм, направленный на решение проблемы ненадежности анамнеза и выявление скрытых рисков (Рис. 1). В его рамках была создана специализированная шкала-анкета (65 вопросов, балльная система), реализованная в виде программы для ЭВМ «Аллергоанамнез». Алгоритм включает:

1. Клинико-anamнестический этап. Скрининг по авторской шкале-опроснику для стратификации обследуемых по группам риска, выявления индивидуально значимых аллергенов и оценки правдивости анамнеза (вопросы-детекторы). Также определялись противопоказания к лабораторным тестам.

2. Лабораторный этап. Образцы крови доставлялись в лабораторию в течение 4 часов без охлаждения для сохранения жизнеспособности базофилов. Проведение общего анализа крови на гематологическом анализаторе.

3. Тест активации базофилов (ТАБ). Выполнялся методом проточной цитометрии с идентификацией базофилов (CD3<sup>-</sup>/CD294<sup>+</sup>) и оценкой экспрессии маркера CD203c. Использовалась подобранная таргетная панель актуальных для спецконтингента аллергенов, дополняемая индивидуальными по данным шкалы.

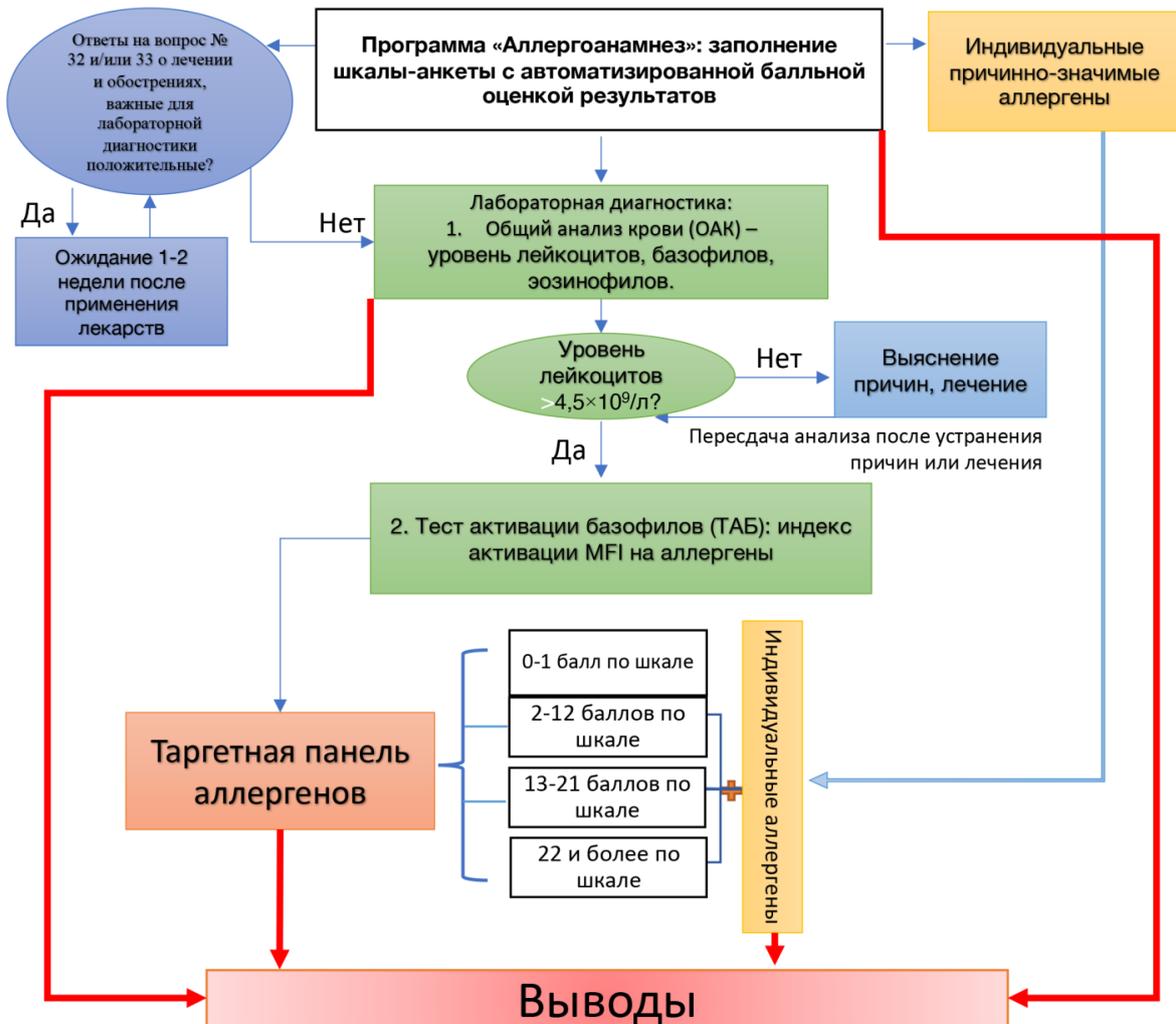
4. Комплексная оценка. Заключение о наличии латентной сенсibilизации формировалось на основе интегрального анализа данных шкалы (риск, правдивость), гемограммы (лейкоциты) и результатов ТАБ (эозинофилы, базофилы, Th-2 клетки, спектр

реакций на аллергены). Подход позволял дифференцировать латентную и манифестную сенсibilизацию и выявлять диссимуляцию данных анамнеза.

**Таблица 1** - Комплекс методов и исследуемых параметров в работе

Метод	Исследуемый параметр	И120 (3 м, 3 ж)	И240 (3 м +2 дублера, 3 ж)	И366 (2 м, 4 ж)	ЖСИ (13 ж) 5 суток	МСИ (17 м) 7 суток	Космо- навты 13 м 12-370 суток
Анкетирование	Оценка аллергического риска (специализированная шкала-анкета)	✓	✓	✓	✓	✓	-
Клинико-инструментальные методы	Состояние кожных покровов (осмотр, лампа Вуда), микроскопия ресниц на наличие клещей <i>Demodex</i>	-	-	✓	-	-	-
Анализ среды обитания	Микроскопия проб пыли из жилых модулей	-	-	✓	-	-	-
Общеклинический анализ	Гематологический анализ (общий анализ крови)	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Оценка гуморального звена иммунитета	Общий иммуноглобулин Е (IgE), ИФА	-	-	-	✓	✓	✓
	Специфические IgE (аллергоблоттинг, ИФА)	✓	✓	✓	✓	-	✓
Проточная цитометрия	Функциональная активность клеток, определение малых популяций (эозинофилы, базофилы, Th-2): Тест активации базофилов (ТАБ)	-	✓	✓	✓	✓	✓
	Иммунный статус (иммунофенотипирование): Основные субпопуляции лимфоцитов	✓	✓	✓	✓	✓	✓

Примечание: И120 – изоляция 120 суток SIRIUS-19, И240 – изоляция 240-суток SIRIUS-21, И366 – годовая изоляция SIRIUS-23, ЖСИ – женская «сухая» иммерсия, МСИ – мужская «сухая» иммерсия, м – мужчины, ж – женщины.



**Рисунок 1** - Алгоритм комплексной диагностики и стратификации аллергического риска у лиц спецконтингента с применением шкалы-анкеты в рамках программы для ЭВМ «Аллергоанамнез».

Дополнительные методы в годовом эксперименте SIRIUS-23: клинко-инструментальный контроль (осмотр кожных покровов под лампой Вуда, микроскопия ресниц на наличие клеща *Demodex*), микроскопический анализ проб пыли из среды обитания, создание кастомизированного раствора с выявленным в среде гермообъекта аллергеном.

Статистическая обработка проводилась в программе GraphPad Prism 8.0. В связи с отсутствием нормального распределения (W-критерий Шапиро-Уилка) применялись методы непараметрической статистики: U-критерий Манна-Уитни, T-критерий Вилкоксона, коэффициент ранговой корреляции Спирмена, H-критерий Краскела-Уоллиса и тест Данна. Данные представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха [Q1; Q3]. Различия значимы при  $p < 0,05$ , сильная корреляция при  $r > 0,65$ . Для анализа аллергенной нагрузки рационов с целью формирования таргетной панели аллергенов

применяли методы описательной статистики и частотный анализ. Для ТАБ с помощью ROC-анализа был определен лабораторно-специфичный пороговый уровень. Анализ проводился на основе индекса MFI (Median Fluorescence Intensity), оптимальное значение которого было выбрано по максимальному индексу Юдена для наилучшего баланса чувствительности и специфичности теста.

### **Результаты исследования и обсуждение**

#### **Обоснование и разработка алгоритма диагностики латентной сенсibilизации на основе исследования иммунологического статуса и результатов теста активации базофилов**

Применение шкалы-анкеты программы для ЭВМ «Аллергоанамнез» показало: более 60% «условно здоровой» группы (n=38) имеют существующие или потенциальные аллергориски.

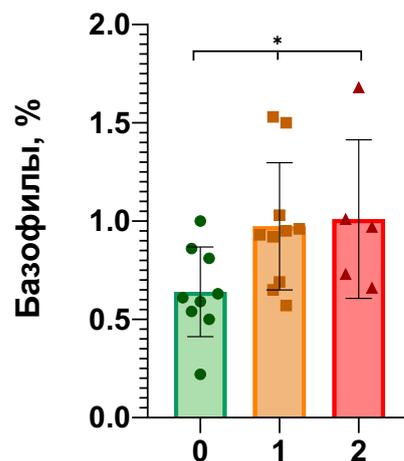
На основе количественного анализа данных реальных космических полетов и наземных модельных экспериментов была составлена карта аллергических рисков. Было установлено, что наибольший вклад в аллергенное разнообразие вносят пищевая (21,74%) и пыльцевая (20,87%) группы. По результатам ранжирования была сформирована научно-обоснованная таргетная диагностическая панель пищевых и ингаляционных аллергенов для проведения ТАБ, релевантная для триггеров замкнутой среды обитания. В базовую панель были включены: пшеница (f4), цельное куриное яйцо (f245), арахис (f13), а также смеси аллергенов раннего цветения (tm2), домашней пыли (h2), клещевых (dm2) и плесневых (mm1) аллергенов.

Для объективной интерпретации результатов ТАБ и выявления латентной сенсibilизации был проведен ROC-анализ на пилотной выборке испытуемых. Сравнивались основная группа (n=9; лица с клинической аллергией, балл по шкале «Аллергоанамнез»  $\geq 22$ , индекс MFI 1,93–7,64) и контрольная группа (n=9; здоровые доноры, балл 0–12, индекс MFI 0,77–0,98). Диагностическая модель продемонстрировала абсолютное разделение выборок: площадь под ROC-кривой (AUC) составила 1,000 (p=0,0003). Было установлено пороговое значение индекса стимуляции MFI  $> 1,45$ , обеспечившее 100% чувствительность и специфичность для обследованной когорты. Данный показатель был принят в качестве референтного значения для интерпретации данных в рамках текущего исследования, с учетом необходимости его дальнейшей валидации на более крупных выборках.

Для оценки достоверности программы «Аллергоанамнез» было проведено сопоставление результатов анкетирования (баллы 0, 1 и 2) с показателями ТАБ у 24 испытуемых. Анализ (Н-критерий Краскела-Уоллиса) выявил статистически значимые

различия между группами по следующим параметрам: относительному содержанию базофилов в крови ( $H=7,2$ ,  $p<0,05$ , рисунок 2) с выраженной тенденцией к росту от группы 0 к 2, а также по уровню истинной активации базофилов на микст деревьев раннего цветения ( $H=7,9$ ,  $p<0,05$ ), плесневые аллергены ( $H=8$ ,  $p<0,05$ ) и арахис ( $H=7$ ,  $p<0,05$ ). Апостериорный анализ (тест Данна) подтвердил достоверные отличия группы «2» (аллергия) от группы «0» (отсутствие сенсibilизации) по всем протестированным аллергенам. Для аллергенов деревьев также подтверждены значимые различия между группами «1» (латентная сенсibilизация) и «2».

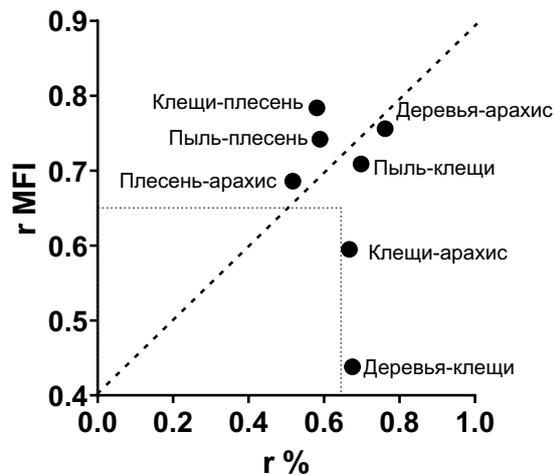
Выявленная прямая связь между субъективными данными анкеты и объективным клеточным ответом доказывает валидность разработанной программы для первичного скрининга. Установлено, что ТАБ в комплексе с анкетированием позволяет дифференцировать не только наличие сенсibilизации, но и степень ее выраженности, надежно разделяя латентное состояние и клинически сформировавшуюся аллергию.



**Рисунок 2** - Распределение относительного количества базофилов (по тесту активации базофилов) в крови у испытуемых ( $n=24$ ) в зависимости от степени риска развития аллергических реакций, определенной с помощью программы-анкеты «Аллергоanamнез»: 0 — риск отсутствует; 1 — латентная сенсibilизация или начальная стадия аллергии; 2 — подтвержденная аллергия. Примечание: уровень статистической значимости: \* –  $p<0,05$ .

На когорте клинически асимптомных, здоровых лиц, сформированной из участников нескольких экспериментов и космонавтов до полета ( $n=59$ ), в фоновом периоде, с помощью ТАБ были выявлены корреляции между реактивностью на ингаляционные и пищевые аллергены. В ходе исследования у здоровых добровольцев были выявлены признаки латентной полисенсibilизации (рисунок 3). Наиболее сильные взаимосвязи были установлены для пары «пыльцевые аллергены деревьев – арахис», где коэффициенты корреляции были высокими и практически идентичными для обоих

показателей ( $r=0,762$  для % активации и  $r=0,756$  для MFI). Также сильная связь была выявлена между ингаляционными аллергенами клещей домашней пыли и плесневых грибов, особенно при оценке по индексу MFI ( $r=0,784$ ), что значительно превышало корреляцию по проценту активации ( $r=0,581$ ). Схожая тенденция, где MFI выявлял более тесную связь, наблюдалась и для пар «пыль – плесень» ( $r=0,742$  по MFI против  $r=0,589$  по % активации) и «плесень – арахис» ( $r=0,686$  по MFI против  $r=0,517$  по % активации). В то же время, для некоторых пар, например, «домашняя пыль – клещи», оба показателя продемонстрировали практически идентичные по силе коэффициенты корреляции ( $r=0,698$  и  $r=0,709$  соответственно).



**Рисунок 3** - Сопоставление коэффициентов корреляции ( $r$  Спирмена) между парами аллергенов, рассчитанных по двум разным показателям теста активации базофилов: индексу средней интенсивности флуоресценции (MFI) и проценту активированных клеток. Примечание: каждая точка на графике представляет собой одну пару аллергенов. По оси X отложен коэффициент корреляции ( $r$ ) между реакциями на эту пару аллергенов, рассчитанный по индексу MFI. По оси Y – тот же коэффициент для той же пары, но рассчитанный по проценту активированных базофилов (%CD203c<sup>+</sup>). Расположение точек в верхнем правом углу указывает на наличие сильных положительных связей между различными группами аллергенов. Близость точек к диагональной линии ( $y=x$ ), представляющей идеальное совпадение, демонстрирует высокую степень согласия (конкордантности) между двумя методами оценки. Все представленные на графике коэффициенты корреляции статистически значимы ( $p<0,05$ ).

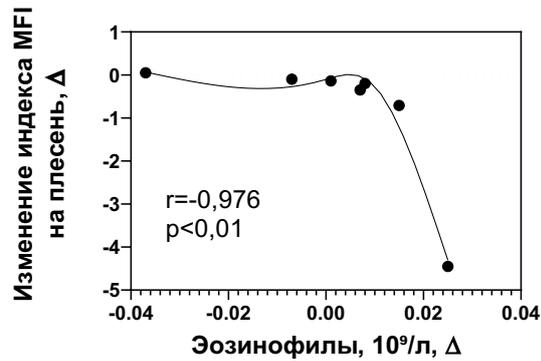
Таким образом, разработанный комплексный алгоритм, объединяющий автоматизированный анамнестический скрининг и оптимизированный лабораторный тест, представляет собой эффективный инструмент для выявления групп риска по развитию аллергических реакций. Его внедрение позволяет повысить качество медицинского отбора спецконтингента и персонализировать подходы к профилактике, в том числе в условиях измененной среды обитания, например, в гермообъектах при космических полетах.

## **Влияние факторов космического полета на параметры системного иммунитета и аллерген-специфическую реактивность у условно здоровых лиц**

Методом качественного аллерглоблоттинга специфических IgE-антител в пред- и послеполетный периоды обследования у космонавтов не выявлено. Данный факт подтверждает отсутствие гуморального ответа, однако не исключает наличие латентной клеточной сенсibilизации. В динамике показателей иммунитета зафиксирована тенденция к снижению относительного содержания эозинофилов (Me с 0,83% до 0,34%) и базофилов (с 0,73% до 0,54%).

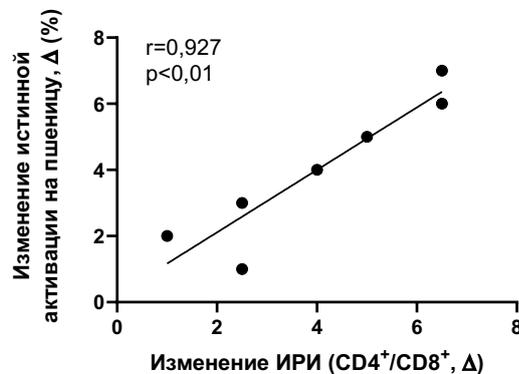
Ключевые результаты были получены при оценке аллергического звена методом ТАБ: установлено общее снижение клеточной реактивности после космического полета. Индекс стимуляции MFI показал выраженную тенденцию к снижению: на аллергены деревьев раннего цветения — с 1,28 до 0,98, плесневых грибов — с 1,02 до 0,92, пшеницы — с 1,37 до 1,04. При анализе истинной активации базофилов на аллергены плесени выявлено достоверное снижение: дельта составила -0,83 ( $p < 0,01$ ). Общая способность базофилов к IgE-опосредованной активации (положительный контроль) также продемонстрировала тенденцию к снижению (Me с 25,26% до 20,40% активированных клеток).

Корреляционный анализ динамики (дельта «после – до полета») выявил сильные положительные связи пулов ассоциированных с аллергией клеток ( $\Delta$  эозинофилов  $\leftrightarrow$   $\Delta$  Th2-клеток;  $\Delta$  Т-хелперов  $\leftrightarrow$   $\Delta$  базофилов). Данный факт указывает на скоординированный системный сдвиг в сторону проаллергического (Th2) фенотипа (подобная иммунная дисрегуляция и Th2-сдвиг в условиях микрогравитации описаны ранее при оценке цитокинового профиля космонавтов - Akiyama et al., 2020). Выявление множественных корреляций изменения реактивности на антигенно неродственные аллергены ( $\Delta$  пшеница  $\leftrightarrow$   $\Delta$  куриное яйцо;  $\Delta$  пыльца деревьев раннего цветения  $\leftrightarrow$   $\Delta$  клещи домашней пыли) подтверждает трансформацию системного иммунологического эндотипа и общей предрасположенности к развитию Th2-ответа вне механизмов перекрестной реактивности. Были установлены сильные отрицательные корреляции ( $r$  от -0,833 до -0,976;  $p < 0,01$ , рисунок 4) между изменением абсолютного числа эозинофилов и дельтой активации базофилов (индекс MFI) на аллергены пшеницы и плесени, а также аналогичная обратная зависимость для Th2-лимфоцитов и реакции на домашнюю пыль и арахис. Данные наблюдения позволили выдвинуть гипотезу о функциональной диссоциации количественных и качественных показателей аллергического воспаления в условиях послеполетной адаптации.



**Рисунок 4** - Корреляционная связь между абсолютным количеством эозинофилов и индексом MFI активации базофилов на смесь плесневых аллергенов после космического полета (дельта «после-до»). Примечание: каждая точка на графике соответствует индивидуальным данным одного космонавта ( $n=7$ ). Сглаживающая сплайн-кривая визуализирует нелинейный тренд. Коэффициент ранговой корреляции Спирмена ( $r$ ) и соответствующий уровень значимости ( $p$ ) указаны на графике.

Выявлена сильная положительная корреляция динамики ИРИ ( $CD4^+/CD8^+$ ) с активацией базофилов на аллерген пшеницы (истинная активация и MFI;  $r=0,927$ ,  $p<0,01$ ) и домашней пыли (индекс MFI, рисунок 5). Следовательно, ИРИ выступает мощным интегральным предиктором дестабилизации латентной сенсibilизации.



**Рисунок 5** - Корреляционная связь между системным иммунным сдвигом и функциональной реактивностью базофилов на аллерген пшеницы после космического полета (дельта «после-до»). Примечание: каждая точка на графике соответствует индивидуальным данным одного испытуемого ( $n=7$ ). Сплошная линия представляет собой линию линейной регрессии, построенную для ранжированных данных. Коэффициент ранговой корреляции Спирмена ( $r$ ) и соответствующий уровень значимости ( $p$ ) указаны на графике.

Установлена высокая положительная корреляция ( $r=0,919$ ,  $p<0,01$ ) между изменениями абсолютного содержания цитотоксических Т-лимфоцитов (ЦТЛ,  $CD3^+CD8^+$ ) и базофилов. Данная связь отражает синхронный характер индивидуальных реакций: у 4 из 7 космонавтов отмечен одновременный рост, а у 2 — снижение обоих показателей по

сравнению с предполетными значениями. Синхронность динамики эффекторов Th1-ответа (ЦТЛ) и Th2-воспаления (базофилов) противоречит классической парадигме их реципрокного антагонизма и позволяет выдвинуть гипотезу о наличии общего регуляторного механизма. Данный механизм определяет индивидуальный вектор иммунного сдвига в ответ на стресс космического полета.

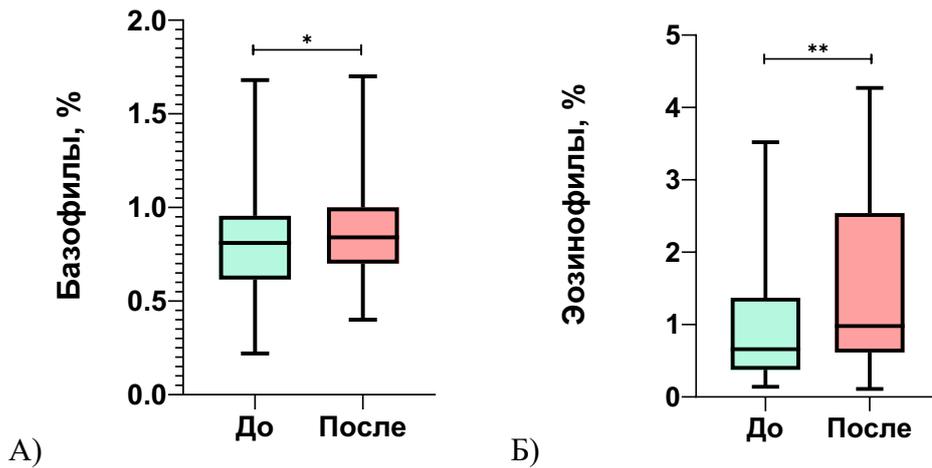
### **Влияние «сухой» иммерсии на показатели латентной сенсibilизации и клеточного иммунитета у мужчин и женщин**

Сравнительный анализ данных анкетирования мужчин (n=17) и женщин (n=13) перед экспериментом с «сухой» иммерсией выявил отягощенный аллергологический анамнез у 7 из 30 испытуемых. Данный факт подчеркивает недостаточность исключительно анамнестического подхода и необходимость применения ТАБ для объективизации скрытой сенсibilизации.

Ключевым маркером латентной сенсibilизации стало расхождение между наличием объективных симптомов и субъективной оценкой здоровья. Например, при наличии симптомов аллергического ринита у 47,1% мужчин лишь 29,4% считали себя аллергиками. Скрытая сенсibilизация может фенотипически реализоваться в условиях стресса и измененного иммунного ответа при «сухой» иммерсии. Высокая частота симптомов контактного дерматита у женщин (53,8%) является значимым фоновым фактором риска клинической манифестации при длительном контакте с электродами на фоне изменения барьерной функции кожи.

Оценка уровня общего IgE в сыворотке крови не выявила значимых изменений на протяжении всего эксперимента и продемонстрировала низкую диагностическую ценность в данных условиях. Этот результат подчеркивает преимущество функционального ТАБ, который, в отличие от определения общего IgE, позволяет надежно оценить IgE-зависимый ответ и выявить реальную сенсibilизацию.

Несмотря на выявленные на фоновом этапе гендерные различия в структуре аллергологического статуса, статистически значимых различий в реакции на иммерсионное воздействие между группами не обнаружено ( $p > 0,05$ ), что позволило объединить выборки для анализа. Ключевым результатом иммерсионного воздействия стало статистически значимое увеличение относительного содержания в периферической крови ключевых эффекторных клеток аллергического воспаления. Было зафиксировано достоверное повышение уровня базофилов ( $p < 0,05$ ) и эозинофилов ( $p < 0,01$ ) (рисунок 6).



**Рисунок 6** – Динамика относительного содержания базофилов (А) и эозинофилов (Б) в периферической крови испытуемых (n=17) до (фон) и после воздействия «сухой» иммерсии. Примечание - Данные представлены в виде диаграмм «ящички с усами», где центральная линия – медиана, границы ящика – 25-й и 75-й перцентили, «усы» – минимальное и максимальное значения. Достоверность различий оценивалась с использованием Т-критерия Вилкоксона для связанных выборок. \* –  $p < 0,05$ , \*\* –  $p < 0,01$  по сравнению с фоновым (доиммерсионным) значением.

Корреляционный анализ динамики ( $\Delta$ ) параметров выявил множественные достоверные взаимосвязи ( $r > 0,65$ ;  $p < 0,05$  и  $p < 0,01$ ):

- 1) феномен полисенсibilизации: сильные положительные корреляции реакций на неродственные аллергены (домашняя пыль, плесень, арахис), уменьшавшиеся после эксперимента. Данная картина полностью воспроизводит результаты обследования космонавтов после полетов длительностью 12–370 суток;
- 2) «иммунологический парадокс»: достоверная отрицательная корреляция между динамикой относительного содержания эозинофилов и активацией базофилов (индекс MFI) на куриное яйцо, аналогично данным группы космонавтов;
- 3) дисрегуляция в системе «Т-лимфоциты – базофилы»: уникальная для краткосрочной иммерсии положительная связь между спонтанной активацией базофилов и динамикой CD3<sup>+</sup> ( $r = 0,737$ ,  $p < 0,01$ ), а также отрицательная связь между активацией на анти-IgE и динамикой CD3<sup>+</sup> ( $r = -0,69$ ,  $p < 0,01$ ).

Результаты описывают временную динамику иммунной перестройки: краткосрочная иммерсия фиксирует острый ответ в виде диссоциации количественных и функциональных показателей, тогда как данные космонавтов отражают исход хронической нагрузки (общую супрессию аллергического звена). Данный факт доказывает недостаточность оценки исключительно клеточного состава крови для прогнозирования аллергологических рисков в космической медицине; именно функциональные тесты

(ТАБ) выступают более точным инструментом мониторинга. Полученные данные диктуют необходимость углубленного аллергологического скрининга кандидатов в космонавты и разработки методов контроля иммунной системы при длительных миссиях.

### **Комплексная оценка влияния изоляционных экспериментов на иммунологический и аллергологический статус испытуемых**

У испытуемых 120- и 240-суточной изоляции (SIRIUS-19, 21) отсутствовали признаки IgE-опосредованной сенсибилизации: результаты качественного алергоблоттинга на смешанную панель аллергенов оказались отрицательными до и после эксперимента.

Влияние 240-суточной изоляции на иммунный статус и аллерген-специфическую реактивность оценено у 5 испытуемых (3 мужчины, 2 женщины) по динамике ( $\Delta$ ) показателей:

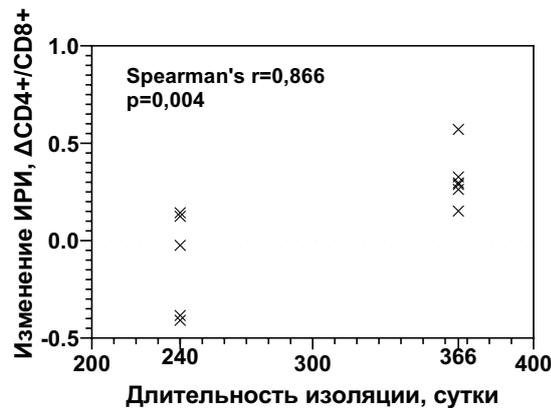
- 1) анализ крови выявил тенденцию к снижению абсолютного числа эозинофилов ( $\Delta Me = -0,02 \times 10^9/l$ ) и базофилов ( $\Delta Me = -0,03 \times 10^9/l$ );
- 2) ключевые результаты ТАБ продемонстрировали снижение спонтанной активации базофилов ( $\Delta Me = -0,16\%$ ) и их реактивности на позитивный контроль (анти-IgE,  $\Delta Me = -9,85\%$ );
- 3) для большинства аллергенных групп (пыльцевые, грибковые, пищевые) зафиксирована отрицательная динамика истинной активации и индекса стимуляции (для аллергенов домашней пыли:  $-0,90\%$ ). Исключением стала истинная активация на аллерген куриного яйца с минимальным положительным сдвигом ( $\Delta Me = +0,06\%$ ), не подтвержденная индексом стимуляции ( $\Delta Me = -0,29$ ).

Влияние 366-суточной изоляции (SIRIUS-23) на аллергическую реактивность было оценено у 6 испытуемых (2 мужчины, 4 женщины). Анализ крови выявил умеренную тенденцию к снижению абсолютного числа эозинофилов ( $\Delta Me = -0,03 \times 10^9/l$ ) и базофилов ( $\Delta Me = -0,01 \times 10^9/l$ ). Центральным результатом стало выраженное снижение функциональной активности базофилов: зафиксирована отрицательная динамика спонтанной активации ( $\Delta Me = -0,29\%$ ) и резкое падение ответа на позитивный контроль (анти-IgE) со снижением процента активированных клеток ( $\Delta Me = -21,85\%$ ) и индекса стимуляции по MFI ( $-1,39$ ). Генерализованная гипореактивность отразилась на специфических аллергенах: для большинства групп (пыльцевые, плесневые, пищевые) отмечена отрицательная динамика истинной активации и индекса стимуляции (для домашней пыли  $\Delta Me = -0,61\%$ ).

Для оценки влияния длительности изоляционного воздействия на иммунную систему был проведен корреляционный анализ (по Спирмену) на объединенной выборке из трех

экспериментов (SIRIUS-19,21,23, n=17). Установлен ряд статистически значимых положительных корреляций между продолжительностью изоляции и прогрессирующими изменениями в иммунной системе. В частности, с увеличением срока изоляции отмечен рост иммунорегуляторного индекса ( $CD4^+/CD8^+$ ;  $r=0,866$ ,  $p=0,004$  в SIRIUS-21 и 23, рисунок 7), также было зафиксировано возрастание интенсивности ответа базофилов (индекс MFI) на пищевые (куриное яйцо) и ингаляционные (пыльца деревьев) аллергены ( $r=0,694$ ,  $p<0,05$ ).

При отдельном анализе когорты длительной изоляции (объединенные данные экспериментов 240 и 366 суток, n=11) были выявлены иные, характерные для этого этапа, адаптационные сдвиги. В этой группе, в отличие от общей тенденции, обнаружено статистически значимое снижение активности эффекторного звена аллергического воспаления. Зафиксировано достоверное снижение относительного содержания эозинофилов ( $p<0,01$ ) и Т-хелперов 2 типа (Th2,  $p<0,01$ ). Одновременно отмечено падение как спонтанной ( $p<0,01$ ), так и индуцированной анти-IgE ( $p<0,01$ ) активации базофилов, а также интенсивности их ответа (индекс MFI) на аллергены плесени и арахиса ( $p<0,05$ ).



**Рисунок 7** - Корреляционная зависимость изменения иммунорегуляторного индекса ( $\Delta$  ИРИ  $CD4^+/CD8^+$ ) от длительности изоляции по данным объединенной выборки (n=11) из экспериментов SIRIUS-21 (240 суток) и SIRIUS-23 (366 суток). Примечание: показан результат ранговой корреляции по Спирмену (r).

Анализ выявил сильную прямую положительную корреляцию между изменением ИРИ ( $\Delta CD4^+/CD8^+$ ) и изменением индекса стимуляции на аллерген смеси деревьев раннего цветения ( $r = 0,884$ ;  $p<0,01$ ). Статистически значимые положительные связи также были установлены между динамикой ИРИ и ответом базофилов на другие группы аллергенов: а) смесь плесневых аллергенов:  $r = 0,674$ ;  $p<0,05$ ; б) аллерген арахиса:  $r = 0,709$ ;  $p<0,05$ .

Таким образом, результаты анализа данных изоляционных экспериментов свидетельствуют о сложном, двухфазном характере изменений в иммунной системе в условиях длительного изоляционного воздействия. На первом этапе, при анализе общей тенденции, прослеживается прогрессирующая иммунная дисрегуляция, которая выражается в росте иммунорегуляторного индекса и, что особенно важно с точки зрения аллергологии, в повышении функциональной готовности базофилов к ответу на отдельные пищевые и ингаляционные аллергены. Это указывает на накопление латентной сенсibilизации и увеличение потенциального риска развития реакций гиперчувствительности по мере увеличения срока изоляции. Однако на втором этапе, при анализе когорты сверхдлительной изоляции (свыше 240 суток), выявляется качественно иной процесс — подавление активности ключевых эффекторных звеньев аллергического воспаления. Статистически значимое снижение уровня эозинофилов, Th2-лимфоцитов и общей реактивности базофилов может свидетельствовать о развитии состояния истощения клеточного звена иммунитета или об активации компенсаторных супрессорных механизмов в ответ на хроническое воздействие стресс-факторов.

В ходе эксперимента SIRIUS-23 были зафиксированы клинические проявления иммунной дисрегуляции у членов экипажа. Зафиксированы множественные случаи (4 испытуемых) развития острой крапивницы, ассоциированной с употреблением продуктов-гистаминолибераторов, что указывает на снижение порога реактивности иммунной системы в условиях изоляции, поскольку в анамнезе у данных лиц сведения о пищевой аллергии отсутствовали.

Наиболее значимым результатом стало развитие профессиональной сенсibilизации к латексу у врача экипажа. На фоне 4,5-кратной интенсификации контакта с латексными перчатками развился контактный аллергический дерматит, а ТАБ выявил появление перекрестной реактивности на аллерген пшеницы (рост индекса MFI с 1,28 до 2,37) при отсутствии симптомов при употреблении пшеницы. Данный случай, расцененный как сигнальное событие, доказывает необходимость превентивной замены латекса на гипоаллергенные материалы для снижения профессиональных рисков в длительных миссиях.

Выявлен клинический случай, демонстрирующий ограничения стандартной серологии и высокую прогностическую ценность функциональных клеточных тестов при профессиональном отборе. На фоне заявленного отсутствия аллергии у одного испытуемого выявлен ответ в ТАБ на аллергены сорных трав и клещей домашней пыли: индекс MFI (6,5 и 6,77) превысил позитивный контроль (5,2) при слабopоложительном аллeргоблоттинге на специфические IgE. Впоследствии подтвердилась скрывающаяся

манифестная аллергия к сорным травам в виде орального аллергического синдрома (ОАС). Диссимуляция анамнеза доказана программой для ЭВМ «Аллергоанамнез» (0 баллов). Ретроспективный анализ данных испытуемых-добровольцев выделяет ОАС как наиболее частую патологию (до 40% аллергических реакций); данный случай представляет собой типичный пример скрытой патологии в исследуемой популяции. Во время миссии у этого же испытуемого дважды зафиксирован рецидивирующий контактный дерматит на окрашенные нестиранные ткани (гиперчувствительность IV типа). Поражение локализовалось в местах плотного контакта кожи: в подколенных ямках. Дифференциальная диагностика проводилась с помощью лампы Вуда. В анамнезе подобные реакции отсутствовали. Дерматиты и контактная крапивница составляют около 10% случаев аллергии в контингенте по данным ретроспективных исследований.

Анализ пыли жилых модулей выявил личинок, линные шкурки и взрослых особей *Coleoptera* (кожеед осиный), дополнив перечень потенциальных средовых аллергенов. Данный синантропный вид обладает значительным аллергенным потенциалом: экскременты, хитиновые покровы и личиночные волоски вызывают Th2-опосредованные реакции. Данная находка продемонстрировала гибкость ТАБ, которая заключается в возможности использования кастомизированных стимулов для выявления сенсibilизации к любым белковым структурам, аналогично диагностике аллергии на стоматологические материалы. На основе этого автором был изготовлен диагностический раствор из линных шкурок обнаруженного насекомого. Проведенный после изоляции анализ с данным раствором не выявил латентную сенсibilизацию к белкам кожееда у экипажа.

Таким образом, подтверждена высокая эффективность апробированного алгоритма для выявления и верификации ранее неизвестных аллергологических рисков при длительной изоляции, имеющая принципиальное значение для медицинского обеспечения будущих космических миссий.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Впервые разработан и валидирован алгоритм диагностики латентной сенсibilизации для спецконтингента. Внедрение оригинальной программы для ЭВМ «Аллергоанамнез» показало низкую эффективность стандартного сбора анамнеза: у 60% условно здоровых лиц выявлены скрытые риски. Обоснован состав таргетной диагностической панели, релевантной для среды обитания экипажей космических миссий, с преобладанием пищевых (21,74%) и пыльцевых (20,87%) аллергенов.

Показано преимущество использования индекса средней интенсивности флуоресценции (MFI) в тесте активации базофилов (ТАБ) по сравнению со стандартным

индексом стимуляции. Установлено пороговое значение индекса MFI  $> 1,45$ , обеспечившее 100% чувствительность и специфичность в исследуемой выборке. Выявлено, что факторы космического полета вызывают достоверное ( $p < 0,01$ ) угнетение функциональной активности базофилов на аллергены плесневых грибов.

Описан «иммунологический парадокс», характеризующий латентную сенсibilизацию в условиях космоса: установлена сильная отрицательная корреляция ( $r = -0,976$ ;  $p < 0,01$ ) между приростом числа эозинофилов/Th2-лимфоцитов и снижением реактивности базофилов. Иммунорегуляторный индекс (ИРИ) валидирован как интегральный маркер риска (корреляция с активацией базофилов  $r = 0,927$ ). Модельные эксперименты с «сухой» иммерсией подтвердили идентичность данных сдвигов, доказав адекватность наземного моделирования.

Клиническая значимость методологии подтверждена выявлением наличия латентной сенсibilизации у 47,1% обследованных испытуемых мужской «сухой» иммерсии (из которых только 29,4% считали себя аллергиками) и верификацией рисков в изоляционном эксперименте SIRIUS-23 (случаи острой крапивницы на гистаминолибераторы у 4-х испытуемых). Показана эффективность алгоритма: диагностирована профессиональная сенсibilизация *de novo* к латексу с перекрестной реактивностью на пшеницу (скачок индекса MFI с 1,28 до 2,37). Пр продемонстрирована адаптивность метода: в условиях гермообъекта идентифицирован аллерген *Coleoptera* (кожеед) и успешно проведен скрининг экипажа с использованием кастомизированного диагностического раствора, созданного из его биоматериала.

Обоснован фундаментальный сдвиг диагностической парадигмы в космической медицине от статичной серологической оценки (IgE) к динамическому анализу клеточной реактивности (индекс MFI). Показано, что функциональный резерв клеток-мишеней является более точным предиктором аллергологического риска в условиях стресса и изоляции.

Дальнейшие исследования целесообразно направить на углубленный анализ субпопуляций Т-лимфоцитов (Th1, Th2, Treg) и цитокинового профиля (IL-4, IL-10, IFN- $\gamma$ ) для детализации механизмов Т-клеточной дисрегуляции, а также на валидацию установленного диагностического порога индекса MFI  $> 1,45$  на расширенной клинической выборке для внедрения в качестве отраслевого стандарта диагностики латентной сенсibilизации.

## ВЫВОДЫ

1. Разработан и валидирован двухэтапный диагностический алгоритм для выявления латентной сенсibilизации у условно здоровых лиц, объединяющий скрининговое анкетирование для объективизации аллергоанамнеза и лабораторную верификацию с помощью модифицированного протокола теста активации базофилов (ТАБ) с использованием таргетной панели из 3 пищевых аллергенов и 4 смесей ингаляционных аллергенов.
2. У лиц с исходно выявленной латентной сенсibilизацией после космического полета наблюдается снижение специфической реактивности базофилов.
3. Ключевым фактором, ограничивающим снижение специфической реактивности базофилов, выступает Т-клеточный дисбаланс в сторону преобладания Т-хелперов, что интегрально отражается в росте иммунорегуляторного индекса  $CD4^+/CD8^+$ .
4. В наземных изоляционных экспериментах свыше 240 суток, развитие супрессивного механизма является дозозависимым от времени процессом, который становится выраженным при длительной экспозиции.
5. «Сухая» иммерсия, как фактор, имитирующий невесомость, вызывает острый иммунный ответ, который проявляется в статистически значимом увеличении относительного числа эозинофилов и базофилов в периферической крови. Этот количественный сдвиг отражает начальную острую фазу реагирования на моделируемые условия, но не может быть экстраполирован на долгосрочные риски аллергических реакций.

### Список работ, опубликованных по теме диссертации

#### Статьи в журналах рекомендуемых ВАК:

1. **Орлова К.Д.**, Шмаров В.А., Жирова Э.А., Шульгина С.М., Власова Д.Д., Котикова А.А., Пономарев С.А. Влияние «сухой» иммерсии на латентную сенсibilизацию к пищевым и ингаляционным аллергенам // *Авиакосмическая и экологическая медицина*. – 2025. – Т. 59, № 2. – С. 5–11. – DOI 10.21687/0233-528X-2025-59-2-5-11.
2. Ponomarev S., Kalinin S., Sadova A., Rykova M., **Orlova K.** Immunological Aspects of Isolation and Confinement // *Frontiers in Immunology*. – 2021. – Vol. 12. – P. 697435. – DOI 10.3389/fimmu.2021.697435.
3. Кутько О.В., Рыкова М.П., Антропова Е.Н., Шмаров В.А., Жирова Э.А., **Орлова К.Д.**, Котикова А.А., Власова Д.Д., Шульгина С.М., Лысенко Е.А., Уткин К.В., Пономарев С.А. Влияние длительного космического полета на становление и развитие т-клеточного иммунитета человека // *Авиакосмическая и экологическая медицина*. – 2024. – Т. 58, № 3. – С. 12–21. – DOI 10.21687/0233-528X-2024-58-3-12-21.

4. Пономарев С.А., Шульгина С.М., Калинин С.А., Антропова Е.Н., Рыкова М.П., **Орлова К.Д.**, Кутько О.В., Шмаров В.А., Власова Д.Д., Садова А.А. Состояние клеточного звена врожденного иммунитета человека во время 120-суточной изоляции в гермообъекте // *Авиакосмическая и экологическая медицина*. – 2021. – Т. 55, № 2. – С. 35–42. – DOI: 10.21687/0233-528X-2021-55-2-35-42.

**Статья в научном журнале:**

5. Пономарев С.А., Рыкова М.П., Антропова Е.Н., Кутько О.В., **Орлова К.Д.**, Жирова Е.А., Садова А.А., Власова Д.Д., Шульгина С.М., Уткин К.В., Шмаров В.А. Влияние 240-суточной изоляции в гермообъекте с искусственной средой обитания на состояние иммунной системы человека // *Вестник Уральской медицинской академической науки*. – 2023. – Т. 20, № 4. – С. 190–201. – DOI 10.22138/2500-0918-2023-20-4-190-201

6. **Свидетельство о регистрации программы для ЭВМ RU 2025682571, 25.08.2025.** **Орлова К.Д.**, Шмаров В.А., Пономарев С.А. Программа сбора и автоматической обработки данных анкетирования лиц, работающих в экстремальных условиях "АЛЛЕРГОАНАМНЕЗ".

**Публикации в сборниках тезисов:**

1. **Орлова К.Д.**, Рыкова М.П., Антропова Е.Н., Шмаров В.А., Пономарев С.А. Изменение гиперчувствительности немедленного типа на пищевые и ингаляционные аллергены в условиях 7-суточной "сухой" иммерсии у мужчин и 5-суточной "сухой" иммерсии у женщин // *Земля - орбита - Дальний космос : XVIII конференция по космической биологии и авиакосмической медицине с международным участием, материалы конференции, Москва, 07–09 ноября 2023 года*. – Москва: ГНЦ РФ – ИМБП РАН, 2023. – С. 339–341.

2. **Орлова К. Д.** Изменение гиперчувствительности немедленного типа у человека на пищевые и ингаляционные аллергены в условиях 7-ми суточной "сухой" иммерсии // *XX Конференция молодых учёных, специалистов и студентов с международным участием, посвященная 165-летию со дня рождения К.Э. Циолковского: сборник материалов*. – Москва: ГНЦ РФ – ИМБП РАН, 2022. – ISBN 978-5-902119-74-6.

3. Шмаров, В.А., Рыкова М.П., **Орлова К.Д.**, Жирова Э.А., Кутько О.В., Пономарев С.А. Адаптационные перестройки в системе В-звена иммунитета испытателей-добровольцев в эксперименте с 366-суточной изоляцией в гермообъеме (SIRIUS-23) // *XIX Конференция по космической биологии и авиакосмической медицине с международным участием «Международный научный проект SIRIUS. Основные итоги»: материалы конференции, Москва, 07–09 октября 2025 года*. – Москва: ГНЦ РФ – ИМБП РАН, 2025. – С. 250-252.