

ОТЗЫВ

официального оппонента Кофиади Ильи Андреевича на диссертационную работу Сервули Екатерины Александровны «Изучение протективных свойств белка теплового шока 70кДа при индуцированном аллергическом воспалении дыхательных путей мышей в условиях моделируемой гравитационной разгрузки», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.03.08 – авиационная, космическая и морская медицина, 14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология.

Диссертационная работа Сервули Е.А. посвящена изучению особенностей протекания аллергического воспаления дыхательных путей при моделировании действия факторов космического полета. Актуальность представляемого исследования не вызывает сомнений. Космический полет приводит к изменению субпопуляционного состава и функциональной активности клеток врожденной и адаптивной иммунной системы организма. Отмечается снижение способности иммунокомпетентных клеток отвечать на чужеродное воздействие, что приводит к риску развития вторичного иммунодефицита и возникновения вторичных инфекций. Кроме того могут возникать аллергические нарушения, за счет длительного контакта с различными примесями в атмосфере космического корабля и развития сенсibilизации. Кроме того, специфический фон химических микропримесей, выделяемых человеком токсинов, пищевых и ингаляционных аллергенов при длительном воздействии обуславливает возможность развития аллергического воспаления дыхательных путей, которое может протекать как в виде острого процесса, так и носить латентный характер. Одной из причин дезадаптации иммунной системы является воздействие микрогравитации, поэтому изучение эффектов микрогравитации на клеточном и молекулярном уровне является важным аспектом в понимании происходящих изменений при развитии аллергических реакций в легких.

В последнее время, как в России, так и за рубежом отмечается большой интерес к исследованию механизмов развития аллергического воспаления дыхательных путей, роли различных клеточных и гуморальных факторов, а также возможностей для патогенетических методов купирования воспаления.

В диссертационной работе Сервули Е.А. приведён подробный обзор современной литературы по теме исследования. В обзоре подробно описаны изменения, происходящие на разных этапах развития иммунного ответа при действии факторов космического

В обзоре литературы подробно описаны изменения, происходящие с различными звеньями иммунной системы при действии факторов космического

полета, как непосредственно во время миссии, так и при моделировании в наземных условиях. Сдвиг иммунного ответа в сторону Th2-опосредованных реакций с повышением секреции провоспалительных цитокинов обуславливает важность изучения особенностей протекания иммуноассоциированных (в том числе аллергических) реакций при действии невесомости и других факторов космического полета. Таким образом, актуальность выбранной темы исследования не вызывает сомнения и подтверждена литературными данными. Также в обзоре подробно описаны механизмы развития аллергического воспаления дыхательных путей в условиях нормальной гравитационной нагрузки, что дает возможность анализировать изменения при моделировании микрогравитации посредством антиортостатического вывешивания. Выбор исследуемого вещества аргументирован данными, приведенными в литературном обзоре, где подробно описываются шаперонные и АТФ-азные свойства БТШ70, а также некоторые его противовоспалительные эффекты. Помимо этого, упоминается и проаллергический потенциал БТШ70, что обосновывает исследования, направленные на подтверждение отсутствия аллергических реакций при применении аутологичного БТШ70 в качестве терапевтического агента при аллергическом воспалении дыхательных путей.

В главе материалы и методы подробно описаны протоколы проводимых исследований. Используемые методы соответствуют цели исследования и позволяют решить поставленные задачи. Результаты исследований соответствуют поставленной цели и задачам. В работе охвачены не только особенности развития аллергического воспаления дыхательных путей в условиях антиортостатического вывешивания, но и изучены фундаментальные механизмы противоаллергического действия изучаемого агента – белка теплового шока 70 кДа. Полученные результаты перспективны в плане оценки возможности разработки нового лекарственного препарата для использования во время пилотируемых космических полетов. Дальнейшее исследование свойств и функциональной активности исследованных белков, безусловно, представляется важным и интересным направлением.

Стоит отметить, что в данной работе исследуются и клеточные и гуморальные факторы, способные оказывать влияние на интенсивность аллергического ответа на вдыхаемые аллергены. Это позволяет полноценно исследовать патогенез заболевания и впоследствии планировать терапию с учетом полученных данных. Впервые исследовано влияние опорной разгрузки, как на развитие системного, так и на развитие локального иммунного ответа, что в полной мере соответствует условиям космического полета. Полученные данные о механизмах противовоспалительного действия БТШ70 расширяют современные представления о его функциональной активности и воздействии на

различные клеточные культуры. В частности, отмечена способность белка подавлять АТФ-индуцированный хемотаксис дендритных клеток и оказывать влияние на нейтрофилы, путем подавления их гиперактивации и индукции апоптоза в очаге воспаления. Практическая значимость работы заключается в том, что автором продемонстрирована потенциальная возможность использования белков теплового шока 70 кДа для терапии аллергического воспаления дыхательных путей при действии факторов космического полета с минимальным количеством побочных эффектов и высокой эффективностью.

Диссертация оформлена по классическому образцу и включает: введение, главы, посвященные обзору литературы, материалам и методам исследования, экспериментальному анализу данных, обсуждению, выводам, а также список литературы. Обзор литературы написан с использованием 247 зарубежных и отечественных источников и полностью отражает текущее состояние проблемы исследования. Работа изложена на 156 страницах и иллюстрируется 41-м рисунком и 2 таблицами. Существенных замечаний к оформлению диссертации не имеется.

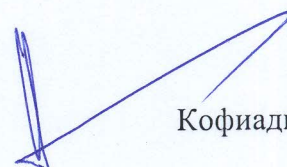
К рассматриваемой диссертационной работе можно сделать несколько замечаний: некоторые подписи к рисункам сложны для восприятия. Из анализа главы материалы и методы возникает вопрос, были ли в рамках диссертационной работы проведены эксперименты по подбору дозы БТШ70 для введения животным или доза выбрана на основе имеющихся литературных данных? Возможно ли использование больших доз для достижения более выраженного терапевтического эффекта? Данные замечания носят уточняющий характер и, безусловно, не снижают ценности работы в целом.

Следует подчеркнуть, что выводы, сформулированные в диссертационной работе Сервули Е.А., обоснованы и отвечают на поставленные задачи. По теме диссертации опубликовано 18 печатных работ, в том числе 6 статей в журналах из перечня ВАК РФ и 5 тезисов докладов. Список публикаций, сделанных по теме диссертации, а также перечень сделанных на научных форумах сообщений подтверждает, что результаты работы получили достаточное освещение и были обсуждены научным сообществом.

Все вышеизложенное позволяет сделать вывод о том, что диссертационная работа Сервули Екатерины Александровны является актуальным и перспективным исследованием, направленным на решение важной проблемы изучения влияния факторов космического полета на развитие аллергического воспаления в дыхательных путях и поиск способов его купирования. Его теоретическая и практическая значимость не вызывают сомнений. Диссертационная работа Сервули Е.А. полностью соответствует требованиям п. 9 "Положения о присуждении научных степеней", утвержденного

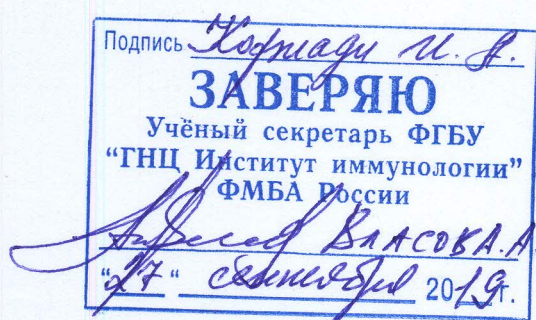
постановлением Правительства РФ от 24.09.2013, № 842, предъявляемым к диссертационным работам на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.03.08 – авиационная, космическая и морская медицина, 14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология.

Заведующий лабораторией молекулярной иммуногенетики ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, профессор РАН д.б.н.



Кофиади И.А.

«27» сентября 2019



Адрес: 115478, г. Москва, Каширское шоссе, дом 24.

Адрес электронной почты: info@ncii.ru

Телефон: +7 (499) 311-67-78