

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

на диссертационную работу Орловой Ксении Дмитриевны
«Влияние факторов космического полета на показатели

**гиперчувствительности немедленного типа к ингаляционным и пищевым
аллергенам у здоровых лиц»**

по специальности 3.3.7 – Авиационная, космическая и морская медицина
на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Актуальность темы исследования

В связи с перспективной увеличением продолжительности пилотируемых полетов в ближний и дальний космос исследования в области авиакосмической медицины и космической биологии становятся все более востребованными. Теоретические и практические аспекты адаптации человека к длительному пребыванию в условиях воздействия факторов орбитального полета не теряют своей актуальности и постоянно пополняются новыми технологиями, способными расширить существующие фундаментальные представления о механизмах развития биологических эффектов микрогравитации / невесомости на ультраструктурном, молекулярном, клеточном и тканевом уровнях. Несмотря на значительный прогресс по обеспечению безопасности и эффективности выполнения космических миссий экипажами, высокая чувствительность ряда систем и органов к условиям микрогравитации, включая сердечно-сосудистую, опорно-двигательную, иммунную, нервную и др., требует дальнейших фундаментальных исследований по раскрытию механизмов развития биологических эффектов невесомости и, в конечном итоге, совершенствованию мер профилактики в профессиональной деятельности космонавтов. На особом месте в поддержании гомеостаза находится иммунная система, которая является весьма чувствительной к факторам космического полета. Условия длительной изоляции могут являться причиной развития иммунопатологических состояний, аллергических реакций, включая феномен латентной сенсibilизации, патогенез которых при воздействии факторов космического полета изучен до сих пор явно недостаточно. Для восполнения данного пробела К.Д. Орлова выполнила диссертационную работу, посвятив ее важнейшей проблеме космической иммунологии: изучению патогенеза аллергических реакций немедленного типа в аспекте минимизации медицинских рисков для специалистов, работающих в длительных автономных условиях.

Разработка новых прогностических критериев формирования гиперчувствительности в условиях космического полета на основе параметров клеточных и гуморальных маркеров, несомненно, является востребованным временем научным трендом, способствующим совершенствованию алгоритмов медицинского отбора специалистов для деятельности в космической отрасли.

Таким образом, исследование Ксении Дмитриевны Орловой, посвященное вопросам патогенеза гиперчувствительности немедленного типа у здоровых лиц в условиях реального и моделируемого космического полета, не вызывает сомнений в своей актуальности и обладает высокой теоретической и практической значимостью.

Степень обоснованности научных положений и выводов

Обоснованность научных положений и выводов, представленных в диссертации Орловой К.Д., не вызывает сомнений. Они базируются на глубоком анализе современных научных публикаций по теме исследования и подкреплены большим объемом экспериментального материала, полученного лично автором. Сделанные выводы логически вытекают из результатов проведенных исследований, полностью соответствуют поставленным задачам и успешно раскрывают цель работы.

Содержание диссертации в полной мере соответствует паспорту научной специальности 3.3.7 – Авиационная, космическая и морская медицина. В частности, работа отвечает пункту 3 паспорта специальности, поскольку в ней предложен и обоснован новый объективный медико-физиологический подход к профессиональному отбору. Разработанный автором алгоритм диагностики позволяет выявлять латентную сенсibilизацию, которую невозможно определить стандартными методами, основанными на анамнезе, и тем самым повышает прогностическую ценность и надежность всей системы отбора.

Также исследование соответствует пункту 2 паспорта, так как его результаты вносят вклад в разработку методов защиты организма от неблагоприятных факторов замкнутой среды. Предложенный диагностический инструмент дает возможность превентивно выявлять лиц из группы риска по развитию острых аллергических состояний и профессиональной сенсibilизации (например, к латексу), что является мерой профилактики состояний, ведущих к медицинской дисквалификации специалистов.

По материалам диссертации опубликовано 9 работ, из них 4 статьи в ведущих рецензируемых изданиях, определенных ВАК РФ (K1, K2) и базах данных Scopus/Web of Science, 4 тезиса в материалах конференций и симпозиумов, а также свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ. Основные положения диссертации были доложены и обсуждены на представительных конференциях и симпозиумах.

Достоверность и новизна исследования, научных положений и выводов

Достоверность научных результатов, представленных в диссертации, обеспечивается репрезентативным объемом исследованного материала, применением комплекса современных высокоинформативных методов лабораторной диагностики (включая проточную цитофлуориметрию, иммуноферментный анализ и иммуноблоттинг), а также корректным использованием методов статистического анализа. Все выносимые на защиту положения и выводы строго аргументированы полученными экспериментальными данными, что подтверждает достижение поставленной цели и решение задач исследования.

Научная новизна работы заключается в разработке и апробации принципиально нового методологического подхода к диагностике и прогнозированию рисков развития аллергических реакций в условиях воздействия факторов космического полета.

Впервые научно обоснована и верифицирована двухступенчатая стратегия выявления латентной сенсибилизации. Она включает первичное анкетирование для стратификации рисков и последующую лабораторную верификацию с использованием теста активации базофилов со специфической панелью аллергенов. Данный алгоритм имеет высокую практическую ценность для повышения объективности профессионального медицинского отбора.

Автором впервые сформулирована концепция системного иммунологического эндотипа латентной сенсибилизации, которая предлагает более глубокое, чем существующие гипотезы о перекрестной реактивности, объяснение феномена сохранения клинического благополучия у полисенсибилизированных лиц через активные регуляторные механизмы.

Фундаментальное научное значение имеют впервые полученные данные о динамике иммунного ответа в условиях длительной изоляции и космического

полета. Автором показана закономерность: у лиц со скрытой сенсibilизацией в ходе миссии происходит не усиление, а прогрессирующее, зависимое от длительности воздействия, подавление функциональной активности эффекторных клеток аллергии (базофильных гранулоцитов). Этот вывод, подтвержденный результатами трех модельных экспериментов, является принципиально новым и важным для прогнозирования иммунологических рисков при планировании длительных межпланетных миссий. К.Д. Орлова впервые выявила новые особенности взаимосвязи состояния популяций Т-лимфоцитов и базофильных гранулоцитов, выявив ее роль в формировании и поддержании латентной сенсibilизации. Более того, автор показала важность определения параметров клеточной реактивности, представляющей собой более точный способ анализа аллергологического статуса. Ксения Дмитриевна Орлова последовательно доказывает гипотезу о многоуровневности нарушений иммуногенеза, фактически определяя новые подходы к возможности фармакологической коррекции патогенеза аллергических реакций. Все выше сказанное, несомненно, вносит важный трансляционный вклад в развитие персонализированного подхода в космической медицине, учитывающего индивидуальные особенности космонавтов в условиях профессиональной деятельности в составе экипажей орбитальных станций.

Оценка содержания диссертации и степени ее завершенности

В целом, диссертация Орловой К.Д. является законченным исследованием, по содержанию отличается хорошим стилем изложения, написана грамотно и понятно.

В работе справедливо отмечается ограниченность существующей системы профессионального медицинского отбора, которая в значительной степени опирается на субъективные анамнестические данные. Такой подход не позволяет выявлять случаи латентной (скрытой) сенсibilизации организма, которые представляют собой неуправляемый фактор риска. Диссертант убедительно доказывает, что именно бессимптомная сенсibilизация может привести к манифестации острых, жизнеугрожающих состояний под действием триггеров, характерных для замкнутой среды (психоэмоциональный стресс, накопление аллергенов, профессиональные контакты с химическими веществами). Для решения указанной проблемы автором была поставлена задача исследовать особенности иммунного ответа на различные аллергены у здоровых добровольцев в модельных экспериментах и у космонавтов в реальных полетах.

Работа построена по традиционной структуре, состоит из введения, трех глав: обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов и обсуждения, а также заключения, практических рекомендаций, выводов, списка сокращений и списка литературы.

Библиографический указатель содержит 166 источников (107 отечественных и 59 зарубежных). Диссертация изложена на 246 страницах машинописного текста, иллюстрирована 32 рисунками, 24 таблицами, включает 6 приложений.

Во введении четко определены актуальность, цель, задачи, научная новизна, а также теоретическая и практическая значимость работы; сформулированы положения, выносимые на защиту.

В главе «Обзор литературы» представлен всесторонний анализ научных данных по теме исследования. Автор обладает высокой информированностью о специфике иммунологических рисков в условиях автономных миссий и на основании выявленных пробелов в научных знаниях, в частности недостаточной изученности феномена латентной сенсибилизации, аргументированно обосновывает направление собственного исследования.

В главе «Материалы и методы исследований» исчерпывающе представлена методологическая база работы. Детально описан дизайн исследования, включая разработку оригинального опросника и принципы формирования таргетной панели аллергенов. Подробно изложены современные лабораторные методики, центральное место среди которых занимает проточная цитофлуориметрия. Используемые методы статистического анализа адекватны поставленным задачам.

Глава «Результаты исследования» содержит последовательное изложение оригинальных данных, полученных автором. Материал хорошо структурирован, а использование таблиц и рисунков обеспечивает наглядность и полноту восприятия результатов.

Заключение обобщает ключевые итоги работы и намечает перспективы для дальнейших исследований. Сформулированные выводы логичны, полностью базируются на полученных данных и соответствуют задачам диссертации.

Особого внимания заслуживают разработанные автором практические рекомендации. Они отличаются комплексным подходом и охватывают не только внедрение диагностического алгоритма в систему отбора, но и вопросы комплектации бортовых упаковок, оценки аллергенной нагрузки в термообъектах и создания единой иммунологической базы данных.

Значимость для науки и практики результатов диссертации

Теоретическая значимость работы Орловой К. Д. заключается, прежде всего, в существенном вкладе в фундаментальные представления об иммунном гомеостазе и раскрывает сложные взаимосвязи между клиническим здоровьем и наличием скрытой сенсibilизации. В диссертации убедительно показано, что ключевую роль в поддержании здоровья играют не отсутствие сенсibilизации как таковой, а активные регуляторные процессы в иммунной системе. Таким образом, диссертант предлагает рассматривать латентную сенсibilизацию не как статичное состояние, а как динамический процесс адаптации иммунной системы.

Практическая ценность исследования высока, поскольку в нем разработан и доведен до практического применения комплексный диагностический алгоритм. Его реализация в виде программы для ЭВМ («Аллергоапамяз») позволяет значительно повысить объективность экспертной оценки при отборе в отряды космонавтов, полярников и подводников.

Одной из основных задач своевременной диагностики аллергии, включая область космической биомедицины, заключается в разработке доступных и надежных диагностических методов, способных прогнозировать клиническую картину после воздействия аллергенов. Поэтому одно из достижений работы Ксении Дмитриевны заключается в адаптации под задачи космической медицины теста активации базофилов, позволяющего выявлять скрытые риски, а также разработка экспресс-методики «АллергоБлот-Скрип», создающей возможность эффективной оперативной диагностики в автономных условиях. Сформулированные практические рекомендации, в том числе по замене материалов с высоким аллергенным потенциалом в среде обитания, имеют прямое значение для повышения безопасности спецконтингентов.

В качестве повода для научной дискуссии следует отметить выдвинутую автором гипотезу о том, что рост иммунорегуляторного индекса ($CD4^+/CD8^+$) в условиях миссии является фактором, сдерживающим потерю реактивности базофилов. Данное положение представляется нетривиальным, поскольку, согласно устоявшимся представлениям, увеличение данного индекса за счет преобладания Т-хелперов ($CD4^+$) должно, наоборот, усиливать гуморальный IgE-опосредованный ответ и повышать риск клинической манифестации аллергии. Этот аспект, безусловно, требует дальнейшего изучения и подчеркивает глубину проведенного анализа.

Вопросы

В процессе ознакомления с диссертацией К.Д. Орловой возникли некоторые вопросы.

1. Название диссертации соискатель сфокусировал на показателях гиперчувствительности немедленного типа к ингаляционным и пищевым аллергенам у здоровых лиц под влиянием факторов космического полета. Однако в исследовательскую орбиту не были включены тучные клетки, являющимися одними из ключевых архитекторов реализации механизмов гиперчувствительности немедленного типа в развитии аллергических и анафилактических реакций. Кроме того, органоспецифические популяции тучных клеток представляют собой уникальный инструмент мониторинга гомеостаза тканевого микроокружения. Весьма краткое упоминание о тучных клетках есть в обзоре литературы, где автор приводит данные по влиянию некоторых продуктов, представляющих собой гистаминолибераторы, на активность дегрануляции тучных клеток. Кроме того, приводимые иллюстрации в диссертации, например рисунки 3.20 и 3.21, явно свидетельствуют о патогенетической роли тучных клеток в развитии острой крапивницы или аллергического контактного дерматита. Чем обусловлен выбор изучаемых компонентов аллергии автором диссертации? Планирует ли Ксения Дмитриевна в дальнейших исследованиях использовать диагностический потенциал тучных клеток, включая анализ специфических протеаз (например, триптазы) или проведение теста активации тучных клеток?

2. Существуют ли ограничения теста активации базофилов как информативного диагностического инструмента для документирования IgE-зависимых аллергий в авиакосмической медицине?

3. Как Вы оцениваете потенциал теста активации базофилов для использования не в только целях диагностики аллергии и бессимптомной сенсибилизации, но и для других задач персонализированной медицины, например, терапевтического мониторинга ряда заболеваний, которые могут встречаться в практике авиакосмической или морской медицины?

Вместе с этим, необходимо отметить, что принципиальные замечания к работе Орловой К.Д. у оппонента отсутствуют, перечисленные вопросы носят дискуссионный характер.

Заключение

Диссертационная работа Орловой Ксении Дмитриевны на тему «Влияние

факторов космического полета на показатели гиперчувствительности немедленного типа к ингаляционным и пищевым аллергенам у здоровых лиц» по специальности 3.3.7 – Авиационная, космическая и морская медицина на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, является законченной научно-квалификационной работой, содержащей решение актуальной научной задачи в области авиационной и космической медицины.

Представленная диссертационная работа соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук (пп.9-14 «Положения о присуждении ученых степеней» ВАК РФ, утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. №842 (с последующими редакциями)), а её автор, Орлова Ксения Дмитриевна, заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.7 – Авиационная, космическая и морская медицина.

ОФИЦИАЛЬНЫЙ ОПШОНЕНТ

Директор Научно-образовательного ресурсного центра «Инновационные технологии иммунофенотипирования, цифрового пространственного профилирования и ультраструктурного анализа» (НОРЦ Молекулярная морфология), Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования "Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы", Министерство науки и высшего образования Российской Федерации, г. Москва



Атыкшин Д. А.

«07» 05 2026

Подпись д.м.н. Д.А. Атыкшина заверяю:
Учёный секретарь Учёного совета РУДН



Курылев К.И.

М.П.

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования "Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы", Министерство науки и высшего образования Российской Федерации, 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6. Сайт <https://www.rudn.ru> E-mail: priem@rudn.ru, atyakshin-da@rudn.ru, телефон: +7 (499) 936-87-87