

Отзыв
официального оппонента
доктора биологических наук, профессора ДВО РАН,
заведующего, главного научного сотрудника лаборатории физиологии
экстремальных состояний Федерального государственного бюджетного
учреждения науки Научно-исследовательский центр «Арктика»
Дальневосточного отделения Российской академии наук
Аверьяновой Инессы Владиславовны на диссертационную работу
Пашинской Ксении Олеговны на тему «Функциональные особенности
иммунорегуляторных белков крови у женщин зрелого возраста,
проживающих в условиях Европейского Севера и Арктики»,
предоставленной на соискание ученой степени кандидата биологических
наук по специальности 1.5.5. – Физиология человека и животных.

Актуальность темы диссертационного исследования. Диссертационное исследование Пашинской Ксении Олеговны посвящено изучению особенностей иммунорегуляторных белков крови у женщин, проживающих в условиях Европейского Севера и Арктики. Выявление изменения содержания белков крови, участвующих в регуляции иммунного гомеостаза, важно для понимания их функциональных особенностей. Немногочисленные имеющиеся сведения об изменении состава белков крови у жителей северных и арктических территорий приводятся без взаимосвязи с показателями регуляторных систем физиологических функций человека. В связи с этим работа Пашинской К.О., направленная на выявление взаимосвязей белков крови трансферрина, гаптоглобина, иммуноглобулинов, липопротеидов с иммунологическими параметрами крови, отражающими физиологическое состояние человека, является актуальной. Определение количественно-качественного состава белков крови позволяет выявить специфичность их изменения у женщин Европейского Севера и Арктики с определенными природно-климатическими условиями проживания.

Стоит отметить глубину проведенного диссертантом исследования. Представленная работа является примером комплексного подхода к изучению адаптационных процессов в экстремальных условиях Арктики и Севера. Особую ценность работе придает уникальность выборки. Впервые столь подробно охарактеризованы иммунологические и биохимические параметры именно у женщин зрелого возраста, занятых умственным трудом, что исключает влияние гендерных, возрастных и профессиональных факторов, характерных для предыдущих исследований. Впервые установлены региональные особенности адаптационных процессов у женщин Европейского Севера, Арктической зоны и

архипелага Шпицберген. Сравнительный анализ трех различных арктических и северных регионов позволил выявить не только общие закономерности адаптации, но и специфические региональные особенности физиологического ответа, а разработка конкретных диагностических критериев и получение патента демонстрируют высокую прикладную значимость работы и ее непосредственную ценность для системы здравоохранения арктических регионов. В целом, полученные данные имеют не только теоретическое значение, но и реальный потенциал для практического применения в профилактической медицине. Обнаружены ранее не описанные взаимосвязи между параметрами железотранспортной системы и иммунологическими показателями. Проведенная работа, без сомнения, вносит весомый вклад в развитие арктической медицины и стимулирует дальнейшие исследования в этом важном направлении.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации. Обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, обеспечивается корректной целью и соответствующими ей задачами с применением современного оборудования, стандартных методов исследования параметров системы крови и методов статистического анализа. В диссертационной работе проведено обследование достаточного количества женщин зрелого возраста умственного труда, проживающих на территории Европейского Севера и Арктики, что обеспечивает статистическую мощность исследования. Размер выборок в исследовании ограничен проведением исследовательских работ в экспедиционных условиях на Арктической территории: Мурманская область, архипелаг Шпицберген. Результаты исследования интерпретированы с учетом частоты отклонения параметров крови и изучаемых белков крови относительно референсных пределов содержания. Для каждой территории исследования проводилось формирование групп сравнения относительно референсных пределов изучаемых белков крови для практически здорового взрослого человека. При установлении статистически значимого различия параметров крови при отклонении содержания изучаемых белков крови относительно референсных пределов проводился корреляционный анализ для подтверждения выявленных изменений и взаимосвязей при помощи корреляционного, регрессионного и факторного анализа. Результаты исследования тщательно проанализированы и логически представлены. Выводы, практические рекомендации обоснованы на основе представленного материала.

Достоверность и новизна научных положений, выводов и рекомендаций. Достоверность результатов диссертационного исследования подтверждается достаточной численностью обследованных женщин зрелого возраста, проживающих на территории Европейского Севера и Арктики. При большой силе эффекта – 0,8, стандартном уровне значимости – 0,5, требуемой мощности анализа – 0,95, рекомендуемый объем выборки – 42 обследованного, что приближено к наименьшему числу в работе обследованных женщин, проживающих на архипелаге Шпицберген. Большой объем выборки обследованных женщин Мурманской области – 140 человек и Архангельской области – 372 человека обеспечивает понимание механизма статистического эффекта изменения содержания белков крови. Все обследованные женщины являются коренными жителями своего региона проживания (умеренный, субарктический, арктический климат), практически здоровыми лицами, работниками умственного труда.

Представлены данные о частоте отклонения относительно референсных пределов параметров крови, позволяющих оценить состояние клеточного и гуморального звена иммунной системы у женщин, проживающих на территориях Архангельской, Мурманской областей и архипелага Шпицберген. Так, у женщин Архангельской области выявлено снижение содержания зрелых Т-лимфоцитов CD3⁺, Т-хелперов CD4⁺, Т-лимфоцитов с рецептором к трансферрину CD71⁺, лимфоцитов с рецептором к апоптозу CD95⁺ и повышение содержания циркулирующих иммунных комплексов, свободных рецепторов к трансферрину sCD71. У женщин Мурманской области наблюдается увеличение концентраций цитокинов, свободных рецепторов и иммунных комплексов в циркуляции, активизация цитотоксических лимфоцитов CD8⁺, натуральных киллеров CD16⁺, В-лимфоцитов CD19⁺ на фоне снижения содержания зрелых Т-лимфоцитов CD3⁺, Т-лимфоцитов с рецептором к трансферрину CD71⁺. Для женщин архипелага Шпицберген определено снижение уровня иммунокомпетентных клеток и повышение концентраций свободных форм рецепторов и иммунных комплексов в циркуляции.

Для обследованных женщин представлены данные о частоте отклонения относительно референсных пределов содержания изучаемых белков крови. У женщин Архангельской области установлено повышение уровней трансферрина и снижение IgA. У женщин Мурманской области определено повышение уровней гаптоглобина, IgM, IgA и снижение IgG. У женщин арх. Шпицберген выявлено повышение уровней трансферрина, IgM и снижение содержания IgA и IgG. У

женщин Архангельской и Мурманской областей установлено снижение уровня основных апопротеинов apoB и apoA-I, входящих в состав липопротеидов низкой и высокой плотности.

Установлены взаимосвязи изменения содержания изучаемых белков крови с иммунологическими параметрами. Повышенные концентрации трансферрина ассоциированы со снижением содержания лимфоцитов с рецептором к трансферрину CD71+ и высокими концентрациями свободного рецептора к трансферрину sCD71. Повышение концентрации гаптоглобина связано с увеличением уровня агрегации эритроцитов и активизацией Т-лимфоцитов, повышением концентраций свободных рецепторов sCD71, sFasL. Повышенные концентрации IgM ассоциированы с увеличением уровня содержания IgA и со снижением чрезмерной активности натуральных киллеров CD16+ у женщин Мурманской области, и с повышением среднего уровня содержания лимфоцитов, свободных рецепторов к трансферрину sCD71 и иммунных комплексов в циркуляции у женщин арх. Шпицберген. Пониженный уровень apoA-I ассоциирован с повышением активности лимфоцитов за счет увеличения содержания В-лимфоцитов CD19+ у женщин Архангельской области и цитотоксических лимфоцитов CD8+, натуральных киллеров CD16+ у женщин Мурманской области. Материал диссертации наглядно представлен в таблицах и рисунках и получен при статистической обработке данных исследования.

Значимость для науки и практики полученных авторов результатов. Выявленные взаимосвязи изменения содержания относительно референсных пределов уровня трансферрина, гаптоглобина, IgM, apoA-I с иммунологическими параметрами крови углубляют знания о функциональных особенностях белков крови и приспособительных процессах при воздействии на организм комплекса климатогеографических факторов у населения северных и арктических территорий. У жительниц Европейского Севера и Арктики зрелого возраста, умственного труда теоретически обоснованы риски срыва адаптационных перестроек в результате снижения антиоксидантной защиты, развития метаболических нарушений, дисрегуляции иммунного ответа.

При снижении уровня лимфоцитов с рецептором к трансферрину формируется представление об неустойчивом уровне адаптированности иммунной системы. Риск срыва адаптации у жителей северных и арктических территорий связан с напряжением и истощением функциональных резервов иммунной системы в результате чрезмерной активности лимфоцитов. Изменение активности лимфоцитов происходит и при нарушении метаболических процессов

в условиях Севера и Арктики, что имеет отражение в уровнях липопротеидов. В свою очередь, развитие дислипидемии наблюдается у лиц с нарушением адаптации. Неблагоприятным фактором является повышение концентраций свободных форм рецепторов и иммунных комплексов в циркуляции.

Полученные данные подтверждают необходимость разработки профилактических мероприятий для населения северных и арктических регионов Российской Федерации.

Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации. Установленные взаимосвязи белков крови с иммунологическими параметрами крови, являющимися обоснованными критериями риска срыва адаптации человека в условиях Севера и Арктики, могут явиться базой определения риска нарушения иммунорегуляторной функции, а именно сокращения резервных возможностей активации иммунной системы, дисрегуляции иммунного ответа и недостаточности клиренса компонентов внеклеточного пула. Пашинской К.О. получен патент № 2810808 С1 РФ, МПК G01N 33/92, A61B 5/00. «Способ прогнозирования риска срыва адаптации у людей, работающих в неблагоприятных климатических условиях Арктики»: № 2023104259, опубл. 28.12.2023.

Результаты диссертационного исследования могут быть использованы в научно-образовательном процессе высших учебных учреждений и включены в лекционные курсы дисциплин биологического профиля.

Общая оценка содержания диссертации, ее завершенности. Текст диссертации изложен на 157 страницах печатного текста и имеет следующие разделы: введение, обзор литературы, организация и методы исследования, результаты исследования и их обсуждение, заключение, выводы, практические рекомендации, список сокращений и условных обозначений, список литературы и приложение. Текст диссертации содержит 53 таблицы и 28 рисунков. Список литературы включает 230 источников, из них 175 на русском и 55 – на иностранном языке.

Обзор литературы состоит из трех подразделов, в которых представлены данные об адаптивных изменениях физиологических процессов человека в условиях Севера и Арктики. Описано изменение в кардиореспираторной системе, метаболизме, гормональной и иммунной регуляции в ответ на воздействие низких температур, снижение содержания кислорода в воздухе, изменение длительности светового дня. Представлены данные, что изучаемые белки крови участвуют в важных физиологических процессах, изменение которых происходит у жителей

Севера и Арктики. Гаптоглобин реализует антиоксидантную функцию, трансферрин обеспечивает необходимым количеством железа эритроидные клетки в процессе эритропоэза, липопротеиды выполняют транспорт энергетических субстратов в организме, иммуноглобулины реализуют связывание, транспорт и клиренс антигенных компонентов в циркуляции. Материал содержит данные об иммунорегуляторной функции изучаемых белков крови. В обзоре литературы приведены результаты научных исследований изменения содержания белков крови у жителей северных и арктических территорий, включая Якутию, Ханты-Мансийский автономный округ, Архангельскую область, архипелаг Шпицберген, и у человека при моделировании воздействия экстремальных факторов, таких как условия орбитального полета, невесомости и при проживании на антарктической станции.

Во втором разделе диссертации представлены сведения об организации и подробное описание материалов и методов исследования. В достаточном объеме охарактеризованы объем выборки, критерии включения, иммунологические и статистические методы анализа.

Третий раздел состоит из трех подразделов, в которых отдельно для обследованных групп женщин Архангельской области, Мурманской области и архипелага Шпицберген представлены данные о состоянии клеточного и гуморального компонентов иммунной системы, взаимосвязи изучаемых белков крови с иммунологическими параметрами и статистической обработки данных на основе корреляционного, факторного анализа. Результаты исследования сопровождаются достаточным количеством таблиц, рисунков и уравнений регрессии. Результаты исследования интерпретированы и пояснены с помощью литературных данных.

Полученные результаты обобщены в заключении.

В завершении основных разделов представлены выводы и практические рекомендации.

Замечания и вопросы:

Принципиальных замечаний к диссертационной работе нет, однако в процессе изучения диссертационной работы возникло несколько вопросов дискуссионного характера:

1. В работе подробно описаны изменения на иммунологическом и биохимическом уровнях, однако их клинические проявления в работе не отражены. Возникает вопрос, как выявленные иммунные дисбалансы сказываются на здоровье и качестве жизни обследуемых женщин.

Сопровождались ли выявленные лабораторные изменения повышением частоты инфекционных заболеваний или другими клинически значимыми проявлениями?

2. Исследование выявило уникальные черты адаптации в каждой из анализируемых групп. Однако, в тексте представлены данные, которые выглядят противоречивыми при сравнении трех групп между собой. В работе не представлено убедительных заключений, объясняющих почему адаптация у женщин из близких, но разных арктических регионов протекает настолько по-разному. Так у женщин Архангельской области и Шпицбергена наблюдается снижение IgA, а у женщин Мурманской области напротив – его повышение. Чем это вызвано? Аналогичная противоречивая тенденция отмечена и относительно концентратий иммуноглобулинов класса G (IgG) – у женщин Мурманской области и Шпицбергена фиксируется снижение IgG, тогда как у выборки Архангельской области данный показатель имеет значимо более высокие цифровые величины (17,42-17,83 г/л (табл. 21). Снижение основного класса антител иммунного ответа – серьезное изменение. Почему оно проявляется не везде?

3. Возникает вопрос о критериях разграничения между состоянием адаптации и срывом адаптации. На каком основании те или иные изменения интерпретируются как признак одного или другого процесса? Какие комбинации маркеров являются наиболее прогностичными для определения этой границы?

4. Проведение исследований в разных сезонах года – декабрь в Архангельске и Мурманске и июнь на Шпицбергене вносит потенциальный фактор сезонной вариабельности иммунологических и биохимических параметров. Как Вы считаете, насколько выявленные различия между группами могут быть связаны не только с географией, но и с влиянием полярной ночи (декабрь) и полярного дня (июнь) и столь различимыми температурными величинами в периоды исследования? Вы провели исследования в ключевые для Арктики периоды – полярную ночь (декабрь в Архангельске и Мурманске) и полярный день (июнь на Шпицбергене). Это открывает возможность рассмотреть полученные результаты не просто как территориальные различия, а как отражение комплексного влияния географии и сезонности. Как вы считаете, могут ли выявленные иммунологические профили отражать, в том числе, адаптацию организма к столь разным световым и температурным режимам?

5. Исследование демонстрирует специфические изменения в системе иммунитета у жительниц различных арктических регионов. Для еще более глубокой интерпретации полученных данных и точного определения степени влияния именно арктических факторов, считаете ли Вы целесообразным в

перспективе проведение аналогичного комплексного исследования на репрезентативной группе женщин, проживающих в условиях условно оптимальной, или комфортной, климатической зоны (например, в центральных регионах России с умеренным климатом)?

6. В работе указаны парадоксально высокие показатели ЛПВП в выборке женщин – уроженок Европейского Севера ($2,16 \pm 0,16$ ммоль/л) и триглицеридов ($4,82 \pm$) у женщин-мурманчанок. Чем это может быть обусловлено? Как Вы считаете, могут ли выявленные различия в характере липидных нарушений между группами отражать разные стадии или различные стратегии адаптации к арктическим условиям?

7. Не понятно это объяснение «Средняя концентрация гаптоглобина в крови у жительниц Мурманской области составила $2626,35 \pm 67,72$ мг/л с частотой повышенных концентраций относительно референсного предела содержания ($300-2000$ мг/л) в $69,3$ % случаев, что объясняется «арктической» зоной повышенной частоты гаптоглобина, расположенной на побережье Баренцева моря, в низовьях Мезени и Печоры (Балановская Е.В.с соавт., 2007)». Что конкретно означает этот термин в понимании цитируемых авторов? Речь идет о генетически детерминированной особенности популяции или о фенотипическом ответе на среду?

8. В исследовании убедительно показаны значительные изменения в белковом составе крови. Были ли в ходе исследования проанализированы показатели общего белка крови и оценена адекватность белковой составляющей в рационе обследуемых женщин?

Указанные вопросы и замечания не изменяют общей положительной оценки диссертационной работы и не снижают ее научной практической ценности.

Личный вклад соискателя очевиден и состоит в персональном участии в работе на всех этапах исследования: определение проблемы, формулировка цели и задач исследования, освоение методов, сбор материала, составление базы данных, статистическая обработка результатов, как и непосредственно подготовка публикации, написание диссертации и автореферата по выполненной работе.

Заключение.

Диссертационная работа Пашинской Ксении Олеговны тему: «Функциональные особенности иммунорегуляторных белков крови у женщин зрелого возраста, проживающих в условиях Европейского Севера и Арктики»,

представленная к защите на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.5. – Физиология человека и животных, является законченной научно-квалифицированной работой, в которой отражены актуальные научно-исследовательские проблемы по получению новых знаний относительно особенностей белков крови гаптоглобина, трансферрина, иммуноглобулинов, лигандов липопротеидов в регуляции иммунного гомеостаза у женщин зрелого возраста, постоянно проживающих в специфических условиях Севера и Арктики.

Диссертация соответствует паспорту специальности 1.5.5. «Физиология человека и животных» (пп. 1, 3, 8).

Диссертационная работа Пашинской К.О. представляет собой законченную научно-квалификационную работу, полностью соответствует критериям, установленным пунктами 9-14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 года № 842 (в ред. 16.10.2024 № 1382), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.5. «Физиология человека и животных» (биологические науки).

Официальный оппонент:

Доктор биологических наук, профессор ДВО РАН,
заведующий, главный научный сотрудник
лаборатории физиологии экстремальных состояний
ФГБУН НИЦ «Арктика» ДВО РАН

Дата 11.11.2025 г.

Аверьянова Инесса Владиславовна

Подпись Аверьяновой И.В. удостоверяю

Заведующий отделом кадров НИЦ «Арктика» ДВО РАН А.И. Смирнов

Сведения об официальном оппоненте:

Аверьянова Инесса Владиславовна

Учена степень: доктор биологических наук

Ученое звание: профессор ДВО РАН

Должность: заведующий лабораторией, главный научный сотрудник лаборатории физиологии экстремальных состояний

Организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Научно-исследовательский центр «Арктика» Дальневосточного отделения Российской академии наук (ФГБУН НИЦ «Арктика» ДВО РАН)

Ведомственная принадлежность: Министерство науки и высшего образования Российской Федерации.

Адрес: 685000, Магаданская область, г. Магадан, пр-кт Карла Маркса, д. 24

Телефон: +7(924)691-11-46 **e-mail:** Inessa1382@mail.ru

