

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
Государственный научный центр Российской Федерации –
Институт медико-биологических проблем Российской академии наук

На правах рукописи

Шульгина София Михайловна

**ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ РЕАКТИВАЦИИ МОНО- И МИКСТ-
ЛАТЕНТНЫХ ВНУТРИКЛЕТОЧНЫХ ИНФЕКЦИЙ В УСЛОВИЯХ ИЗОЛЯЦИИ И
«СУХОЙ» ИММЕРСИИ**

3.3.7. – Авиационная, космическая и морская медицина

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата биологических наук

Научный руководитель:
Заведующий лабораторией физиологии
иммунной системы ГНЦ РФ-ИМБП РАН
доктор медицинских наук
Пономарёв С. А.

Москва – 2023

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
Актуальность темы исследования.....	4
Научная новизна.....	6
Теоретическая и практическая значимость.....	7
Положения, выносимые на защиту.....	8
Степень достоверности результатов проведённых исследований.....	8
Апробация работы.....	8
Связь с научными программами.....	9
Структура и объём диссертации.....	9
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	10
1.1. Изменение функциональной активности иммунной системы в условиях космического полёта.....	10
1.1.1. Нервно-гуморальная регуляция иммунного ответа под воздействием факторов КП.....	11
1.1.2. Влияние факторов КП на цитокиновый профиль человека в условиях КП различной длительности и наземных экспериментов.....	14
1.1.3. Влияние факторов КП на клеточный иммунитет человека в условиях КП различной длительности и наземных экспериментов.....	17
1.1.3.1. Реакция системы врождённого иммунитета на воздействие факторов КП.....	18
1.1.3.2. Реакция системы адаптивного иммунитета на воздействие факторов КП.....	24
1.2. Влияние факторов КП на реактивацию латентных патогенов человека вирусной и бактериальной природы.....	26
1.2.1. Реактивация латентных патогенов человека в условиях краткосрочных КП.....	29
1.2.2. Реактивация латентных патогенов человека в условиях долгосрочных КП.....	31
1.2.3. Последствия реактивации латентных инфекций под воздействием факторов КП.....	33
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.....	36
2.1. Объём исследования.....	36
2.2. Условия проведения экспериментов.....	36
2.2.1. Наземный модельный эксперимент 21-суточная «сухая» иммерсия.....	37
2.2.2. Изоляционные эксперименты в гермообъекте с искусственной средой обитания.....	37
2.2.2.1. Изоляционный эксперимент «Эскиз».....	37
2.2.2.2. Изоляционный эксперимент «SIRIUS-21».....	38
2.2.3. Многомесячная изоляция на антарктической станции.....	38
2.3. Исследуемые патогены.....	39
2.4. Выделение ДНК.....	39

2.5. Полимеразная цепная реакция в реальном времени.....	40
2.6. Иммуноферментный анализ.....	40
2.7. Проточная цитофлуориметрия.....	41
2.8. Оценка психоэмоционального статуса.....	41
2.9. Оценка геомагнитной активности.....	42
2.10. Статистический анализ.....	42
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ОБСУЖДЕНИЕ.....	43
3.1. Реактивация латентных патогенов в условиях многомесячного пребывания на российской антарктической станции Восток.....	44
3.2. Влияние индивидуальных изменений эффекторов иммунной системы на реактивацию латентных патогенов в условиях изоляционных экспериментов.....	57
3.3. Реактивация латентных патогенов в условиях моделируемой микрогравитации в рамках наземного стендового эксперимента 21-суточная «сухая» иммерсия.....	75
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	83
ВЫВОДЫ.....	86
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	87
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	89
ПРИЛОЖЕНИЯ.....	107

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Иммунная система человека является одной из наиболее лабильных физиологических систем, обеспечивающих эффективную защиту организма от экзогенных и изменённых эндогенных антигенов (Crucian et al. 2008; Long et al. 2023; Ponomarev et al. 2022; Sonnenfeld et al. 1992; Yi et al. 2014). Однако под воздействием комплекса экстремальных факторов окружающей среды функциональная активность иммунной системы может снижаться, приводя к развитию патологических состояний, в том числе, вызванных реактивацией латентных патогенов (Константинова и др. 1988; Buchheim et al. 2019; Konstantinova et al. 1993; Krieger et al. 2021; Mehta et al. 2014; Stowe et al. 2001; Yi et al. 2015).

Комплекс факторов космического полёта (КП) оказывает существенное влияние на иммунную систему человека, приводя к нарушению работы различных её звеньев (Моруков и др. 2010; Crucian et al. 2013, 2015; Morukov et al. 2011; Rykova et al. 2008; Stowe et al. 2001). При этом по сравнению с полётами малой длительности в ходе долгосрочных КП отмечаются более глубокие перестройки в системе иммунитета, сохраняющиеся в течение продолжительного периода после приземления (Crucian et al. 2008, 2015; Peres et al. 1994; Stowe et al. 2011). Важным следствием иммунного дисбаланса в ходе КП является повышение риска реактивации латентных патогенов вследствие снижения иммунологического контроля (Brinley et al. 2013; Crucian et al. 2009; Mehta et al. 2000, 2013, 2014, 2022; Uchakin et al. 2007). При этом на активацию литического цикла латентных инфекций могут оказывать влияние изменение цитокинового профиля, нарушение функциональной активности клеток врождённого и адаптивного иммунитета, а также изменение уровня гормонов стресса, подавляющих активность преимущественно Т-клеточного звена иммунитета (Mehta et al. 2013; Rex et al. 2023; Sandalova et al. 2010; Sausen et al. 2021; Stowe et al. 2001; Wang et al. 2021). Так, более чем у половины космонавтов, участвовавших в КП разной длительности, была выявлена реактивация одного или нескольких герпесвирусов (Bridgette et al. 2019; Crucian et al. 2020; Stowe et al. 2001).

Однако, в связи со сложностью осуществления иммунологических исследований в рамках реального КП, а также малого объёма выборки обследуемых широкое применение получили наземные аналоговые эксперименты, имитирующие отдельные факторы КП в контролируемых условиях. При этом исследования показали, что динамика изменения иммунных показателей в наземных экспериментах схожа с аналогичными нарушениями, наблюдаемыми в рамках КП, что делает такие эксперименты удобной и показательной моделью для изучения иммунитета в условиях КП (Crucian et al. 2014; Ponomarev et al. 2020; Reyes et al. 2017; Tomilovskaya et al. 2019). Так, в наземных аналогах КП, таких как изоляционные эксперименты, антарктические зимовки и

антиортостатическая гипокинезия (АНОГ), были выявлены случаи реактивации латентных инфекций (Crucian et al. 2009; Mehta et al. 2000, 2005; Reyes et al. 2017; Tingate et al. 1997; Uchakin et al. 2007). Однако влияние отдельных факторов КП на активность и динамику литического цикла, а также их взаимосвязь с иммунными показателями испытуемых изучены недостаточно (Reyes et al. 2017).

Преимущественно реактивация латентных патогенов в условиях КП и наземных экспериментов носит субклинический характер, однако в длительных полётах были зарегистрированы случаи появления клинических симптомов заболеваний (Crucian et al. 2016; Mehta et al. 2013, 2022; Reyes et al. 2017). Интересно, однако, что наибольшее количество таких случаев произошло на ранних этапах КП, что свидетельствует о значительном влиянии периода ранней адаптации на реактивацию герпесвирусов (Crucian et al. 2016).

В то время как реактивация латентных патогенов вирусной природы в условиях КП и наземных экспериментов изучена достаточно подробно, почти нет работа, направленных на исследование влияния неблагоприятных факторов среды обитания на реактивацию бактериальных патогенов и развитие микст-инфекционного процесса. Однако имеющиеся данные указывают на взаимосвязь реактивации хламидий и герпесвирусов во время коинфекции в клеточных культурах (Deka et al. 2006; Prust et al., 2012, 2013; Vanover et al. 2008). Кроме того, реактивация латентных патогенов бактериальной природы может быть значимым фактором риска более тяжёлого течения острых инфекционных заболеваний, что было показано в ходе изучения пациентов с коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2 (Akinosoglou et al., 2023; Valentine-King et al., 2019; Zhong et al. 2021).

Таким образом, даже бессимптомная реактивация латентных патогенов представляет существенный риск для членов экипажа долгосрочных КП и участников предстоящих полётов в дальний космос, а также полярных исследователей и испытателей в наземных экспериментах. Поскольку полностью исключить возможность развития острых инфекционных заболеваний у испытателей и космонавтов не представляется возможным, стоит рассмотреть вариант снижения тяжести их течения за счёт профилактики и мониторинга реактивации латентных патогенов вирусной и бактериальной природы.

В связи с вышеизложенным, **целью** настоящей работы являлось изучение влияния комплекса факторов, ассоциированных с пребыванием человека в условиях изоляции и моделируемых в «сухой» иммерсии эффектов микрогравитации, на реактивацию латентных патогенов человека вирусной и бактериальной природы.

Для достижения данной цели нами были поставлены следующие **задачи**:

1. Оценить влияние комплекса факторов, ассоциированных с многомесячным пребыванием человека в условиях российской антарктической станции Восток, на содержание ДНК латентных патогенов человека в биологических жидкостях организма и уровень специфических антител.
2. Изучить влияние кратко- и долгосрочной изоляции в гермообъекте с искусственной средой обитания на содержание ДНК латентных патогенов человека вирусной и бактериальной природы в биологических жидкостях организма и уровень специфических антител.
3. Оценить влияние моделируемой микрогравитации на выделение ДНК латентных патогенов в биологических жидкостях и титры специфических антител в рамках эксперимента «сухая» иммерсия.
4. Установить взаимосвязи между эффекторами иммунной системы испытуемых и уровнем ДНК исследуемых латентных патогенов в биологических жидкостях.

Научная новизна

В рамках данной работы было впервые показано бессимптомное выделение микст-латентных патогенов вирусной и бактериальной природы в условиях наземных изоляционных экспериментов и моделируемой микрогравитации в эксперименте «сухая» иммерсия.

Кроме того, впервые были проведены исследования влияния комплекса факторов, ассоциированных с долгосрочным пребыванием человека на российской антарктической станции Восток, на субклиническую реактивацию микст-латентных патогенов.

Кроме того, в рамках данного исследования впервые был проведён анализ влияния индивидуальных изменений эффекторов иммунной системы на субклиническую реактивацию микст-латентных патогенов вирусной и бактериальной природы в условиях изоляции в гермообъекте с искусственной средой обитания и под действием факторов моделируемой микрогравитации в комплексе с гиподинамией в эксперименте «сухая» иммерсия. При этом впервые было установлено, что в рамках как кратковременных, так и долгосрочных изоляционных экспериментов в слюне потенциально здоровых испытуемых может статистически значимо меняться содержание ДНК латентных патогенов не только вирусной, но и бактериальной природы. Также впервые показано влияние 21-суточного пребывания в условиях иммерсионной

ванны на изменение уровня ДНК микст-латентных патогенов вирусной и бактериальной природы в слюне и плазме испытуемых и титры специфических антител.

Стоит также отметить, что в данной работе впервые в рамках изоляционных экспериментов и моделируемой микрогравитации в комплексе с гиподинамией в рамках эксперимента «сухая» иммерсия были выявлены корреляции между содержанием ДНК латентных патогенов вирусной и бактериальной природы и показателями системы врождённого и адаптивного иммунитета. При этом наибольшее количество наблюдаемых изменений происходило в период ранней адаптации человека к условиям изоляции или моделируемой микрогравитации, что впервые позволяет оценить роль периода ранней адаптации в инициации субклинической реактивации и снижении эффективности иммунологического контроля латентных патогенов.

Теоретическая и практическая значимость

Полученные в процессе экспериментальной работы результаты дополняют представление о влиянии таких негативных факторов как физическая и психоэмоциональная изоляция, монотония, сенсорная депривация, повышенная психоэмоциональная напряжённость, гипокинезия и микрогравитация на способность иммунной системы контролировать репликацию латентных патогенов с целью предотвращения их реактивации. Полученные результаты могут лечь в основу дальнейшего изучения механизмов нарушения иммунологического контроля латентных инфекций человека под воздействием неблагоприятных факторов, в том числе, ассоциированных с КП.

Полученные результаты имеют большое значение для понимания особенностей адаптации иммунной системы человека к экстремальным условиям. Так, данные, полученные в ходе наземных экспериментов и полярной зимовки, представляют значительный интерес в рамках оценки риска развития рецидивов латентных инфекций в условиях долгосрочных КП, в том числе, в рамках полётов в дальний космос, поскольку позволяют оценить роль отдельных факторов КП в регуляции иммунологического контроля латентных инфекций.

В то время как вероятность развития многих острых инфекционных заболеваний у космонавтов и участников наземных экспериментов можно снизить путём введения предстартового карантина, контроль реактивации латентных патогенов представляется весьма затруднительным в связи с их пожизненной персистенцией в организме хозяина (Cohen. 2020; Mehta et al. 2017; Wooley et al. 2005). Исходя из этого, полученные результаты позволят сформировать комплекс рекомендаций по мониторингу состояния иммунной системы, включающему выявление случаев субклинической реактивации и отслеживание динамики содержания ДНК латентных патогенов в биологических жидкостях обследуемых. На основании фоновых значений данный комплекс мероприятий позволит выявлять случаи субклинической реактивации, а также контролировать течение

бессимптомной инфекции с целью предотвратить развитие клинической картины заболевания и снизить вероятность инфицирования серонегативных членов экипажа в рамках долгосрочных КП и наземных экспериментов.

Положения, выносимые на защиту

1) Изоляция в гермообъекте с искусственной средой обитания различной продолжительности, а также многомесячное пребывание на антарктической станции Восток способствуют субклинической реактивации латентных патогенов вирусной и бактериальной природы.

2) Пребывание человека в условиях моделируемой микрогравитации в рамках 21-суточной «сухой» иммерсии приводит к дисбалансу в работе иммунной системы, что способствует субклинической реактивации микст-латентных патогенов.

3) Период ранней адаптации к условиям, моделирующим факторы КП, характеризуется наибольшим количеством изменений в уровне ДНК и титрах специфических антител к латентным внутриклеточным патогенам вирусной и бактериальной природы

Степень достоверности результатов проведённых исследований

Диссертационная работа выполнена с использованием современных иммунологических и молекулярно-генетических методов, а также с применением соответствующих методов статистической обработки данных. Положения, выносимые на защиту, а также приведённые в работе выводы основаны на статистически достоверных результатах экспериментов, проиллюстрированных графиками и таблицами. Сформулированные выводы соответствуют поставленным в работе задачам. Результаты настоящей работы были представлены на российских и международных конференциях, конгрессах и межлабораторных семинарах.

Апробация работы

Основные результаты диссертационной работы докладывались и обсуждались на XVI, XVII, XVIII, XX и XXI Конференциях молодых учёных, специалистов и студентов (ГНЦ РФ-ИМБП РАН, Москва), на конференции «Фундаментальная наука и клиническая медицина - 2023» (Санкт-Петербург, 2023), а также в рамках XVIII Конференции по космической биологии и авиакосмической медицине с международным участием «Земля – орбита – дальний космос» (Москва, 2023). По теме исследования опубликовано 18 работ, среди которых из них 13 статей в журналах из перечня ВАК РФ и баз данных Scopus/Web of Science и 5 публикаций в сборнике тезисов.

Связь работы с научными программами

Работа выполнена в рамках базовой тематики ГНЦ РФ – ИМБП РАН **65.1**, а также в рамках гранта РФФИ 18-75-10086 «Состояние системы сигнальных образ-распознающих рецепторов семейства Toll-like клеток врождённого иммунитета человека при наземном моделировании отдельных факторов космического полёта».

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа включает следующие главы: «Введение», «Обзор литературы», «Материалы и методы», «Результаты и обсуждение», «Заключение», «Выводы», «Список сокращений» и «Список литературы». Текст диссертации изложен на 127 страницах машинописного текста, результаты проиллюстрированы 25 рисунками и 6 таблицами. Список литературы включает 237 источников. Работа содержит 27 приложений.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Изменение функциональной активности иммунной системы в условиях космического полёта

Космический полёт (КП) характеризуется уникальным сочетанием стрессовых факторов, таких как физическая и психологическая изоляция, замкнутая среда обитания, монотония, гиподинамия, повышенная радиация и микрогравитация, способных оказывать негативное воздействие на состояние здоровья и работоспособность человека, приводя к значительным изменениям в функционировании всех систем органов, включая сердечно-сосудистую, дыхательную и опорно-двигательную системы (Григорьев и др. 2009; Coulombe et al. 2020; Murgia et al. 2022; Stepanek et al. 2023). Кроме того, в ходе как краткосрочных, так и долгосрочных КП наблюдаются изменения и в функционировании иммунной системы (Моруков и др. 2010; Crucian et al. 2014; Morukov et al. 2011).

Изменения иммунного статуса, ассоциированные с КП, могут быть следствием воздействия как специфических факторов КП, таких как микрогравитация и радиация, так и результатом воздействия общих стрессовых факторов, ассоциированных с изоляцией, гиподинамией, психическим и физиологическим стрессом, изменением питания, циркадных ритмов (Meehan et al. 1993; Sonnenfeld et al. 1999). Также стоит учитывать обмен антигенными детерминантами и микробными агентами между космонавтами, длительное время пребывающими в замкнутом пространстве, что существенно повышает антигенную нагрузку на иммунную систему преимущественно в период ранней адаптации (Ильин и др. 2018; Ichijo et al. 2020; Ilyin et al. 2022; Taylor. 2015). При этом изменение потенциала патогенности, в том числе условно патогенной и патогенной микрофлоры человека, создаёт существенный риск развития патологических состояний, ассоциированных с агентами бактериальной природы. Однако роль каждого из факторов в рамках реального КП установить крайне трудно, в результате чего возникает необходимость в проведении наземных стендовых экспериментов, моделирующих отдельные факторы КП. Среди наиболее эффективных наземных моделей можно выделить изоляционные эксперименты в гермообъекте с искусственной средой обитания или в условиях полярных станций, «сухую» иммерсию и АНОГ (Crucian et al. 2014; Navasiolava et al. 2011; Ponomarev et al. 2020, 2022; Tingate et al. 1997; Tomilovskaya et al. 2019; Uchakin et al. 2007). Основной задачей данных исследований является оценка риска структурных и функциональных изменений в организме человека, разработка систем мониторинга и профилактики негативных последствий КП, а также подбор методик и препаратов для купирования симптомов патологических процессов в организме.

Эффективность наземных моделей КП для разработки систем мониторинга и профилактики развития патологических состояний организма подтверждается долгосрочными наблюдениями, указывающими на снижение степени иммунной дисрегуляции у космонавтов на Международной космической станции (МКС) по сравнению с более ранними экипажами, не практикующими того комплекса мер профилактики, который применяется в настоящее время (Agha et al. 2020; Davis et al. 2012; Hedge et al. 2022; Ploutz-Snyder. 1985). При этом в качестве основной причины благоприятных изменений в функционировании иммунной системы в условиях КП можно рассматривать совершенствование МКС как замкнутой среды обитания, оптимизацию физических нагрузок, режима труда и отдыха, что положительным образом сказывается на уровне стресса экипажа (Crucian et al. 2020).

1.1.1. Нервно-гуморальная регуляция иммунного ответа под воздействием факторов КП

КП представляет собой сложную и многофакторную среду, оказывающую существенное влияние на физиологические процессы в организме человека. Изменение уровня таких гормонов стресса как кортизол, адреналин, норадреналин и дегидроэпиандростерон (ДГЭА) рассматривают в качестве одной из причин функциональных изменений иммунной системы в ответ на воздействие комплекса факторов КП (Meehan et al. 1993; Taylor. 1993). Поскольку известно, что эти гормоны стресса воздействуют на иммунные клетки, модуляция иммунного ответа в условиях КП и наземных стендовых экспериментов может быть частично обусловлена этими гуморальными факторами (Rooney et al. 2019; Gmünder et al. 1992; Rai et al. 2011; Yi et al. 2014). При этом, несмотря на то, что хронический стресс оказывает преимущественно иммуносупрессивное действие на организм, острый стресс способен повышать функциональную активность иммунитета (Crucian et al. 2014).

Кортизол и ДГЭА синтезируются надпочечниками и относятся к группе глюкокортикоидных стероидных гормонов. При этом кортизол обладает противовоспалительным и иммуносупрессивным действием. В то же время ДГЭА, являясь антагонистом кортизола, способствует активации иммунной системы и развитию воспаления. Исходя из этого, молярное соотношение кортизола к ДГЭА ($[C]/[D]$) является важным показателем иммунного статуса человека (Tomo et al. 2022).

В ходе как краткосрочных, так и долгосрочных КП было показано увеличение отношения $[C]/[D]$ вследствие значительного повышения уровня кортизола в слюне на фоне понижения содержания ДГЭА по сравнению с предполётными значениями данных параметров (Agha et al.

2020). При этом степень увеличения содержания кортизола зависела от продолжительности полёта (Stowe et al. 2003).

Так, при сравнении уровней гормонов стресса в 9- и 16-дневных полётах было выявлено, что концентрация кортизола в плазме была ниже после 9-дневного полета и увеличивалась после 16-дневного полета. Напротив, уровни адреналина и норадреналина в моче были выше после 9-дневного полета по сравнению с 16-дневным полетом. Это позволяет предположить, что чем короче КП, тем более значительна реакция симпатической нервной системы на условия КП. Так, после 9-дневного КП отмечалось увеличение количества CD4⁺ Т-клеток и моноцитов в периферической крови, а после 16-дневного полёта таких изменений не отмечалось (Stowe et al. 2003). При этом повышение уровня адреналина и норадреналина коррелировало с количеством лейкоцитов, моноцитов и В-клеток в периферической крови космонавтов после пяти краткосрочных КП (Mills et al. 2001).

Наземные модельные эксперименты также оказывают влияние на колебание уровня гормонов стресса в организме испытуемых. В рамках 520-суточной изоляции в гермообъекте было показано повышение уровня кортизола на протяжении всего периода пребывания человека в гермообъекте, что может указывать на роль изоляции, гиподинамии, монотонии и психологического стресса в активации гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси и, как следствие, модуляции иммунного ответа (Yi et al. 2014). Кроме того, в рамках изоляции отмечалось повышение общей выработки интерферон- γ (IFN- γ) в ответ на стимуляцию образцов цельной периферической крови антигенами вируса Эпштейна-Барр (ВЭБ), что свидетельствует об активации противовирусного иммунного ответа (Pantaleo, Harari. 2006; Yi et al. 2014). При этом активность синтеза IFN- γ в ответ на стимуляцию положительно коррелировала с уровнем кортизола в крови (Yi et al. 2014).

Предстартовый период подготовки некоторых космонавтов также оказывал влияние на уровень гормонов стресса, приводя к значительному повышению уровня кортизола в сыворотке (Sausen et al. 2021; Stowe et al. 2011). Причём наиболее существенные изменения гормонов стресса отмечались перед краткосрочными миссиями. В то же время перед долгосрочными полётами аналогичных изменений не наблюдалось, что может быть связано с различной длительностью и интенсивностью подготовки космонавтов, а также с психологической готовностью членов экипажа к предстоящей длительной миссии (Stowe et al. 2011). При этом предстартовое повышение уровня кортизола в плазме крови коррелировало со снижением титров антител против ВЭБ, что может свидетельствовать о влиянии гормонов стресса на противовирусный иммунитет (Sausen et al. 2021).

Период ранней адаптации к условиям КП также характеризуется значительным повышением уровня кортизола, что может быть связано с острым стрессом, вызванным предстартовой подготовкой, перегрузками и первичной адаптацией (Leach et al. 1996). Аналогичные данные по

повышению уровня кортизола в слюне в период ранней адаптации были получены уже в течение 1 недели пребывания человека в условиях 21-суточной АНОГ, моделирующей опорную разгрузку и изменение распределения жидкости в организме в условиях микрогравитации (Rai et al. 2011). При этом в рамках 10-дневной АНОГ была показана взаимосвязь между повышением уровня кортизола в плазме крови и снижением функциональной активности лимфоцитов непосредственно до и во время эксперимента, что может свидетельствовать об иммуномодулирующей роли стресса при моделировании условий КП (Gmünder et al. 1992). Данные изменения могут указывать на нарушение функциональной активности иммунной системы и повышение риска реактивации латентных патогенов в условиях КП (Mehta et al. 2014; Padgett et al. 2000).

Острый стресс, связанный с приземлением после КП различной продолжительности, также приводит к повышению уровня таких гормонов как кортизол и катехоламины в моче и плазме космонавтов (Stowe et al. 2001, 2003, 2011). При этом после краткосрочных КП уровень катехоламинов значительно не менялся, в то время как после долгосрочных КП отмечалось значительное повышение уровня норадреналина и адреналина, сохраняющееся в течение нескольких дней после приземления. Подобный эффект может быть связан с периодом восстановления после длительной гиподинамии в условиях микрогравитации (Goldstein et al. 1995; Meck et al. 2001; Stowe et al. 2011). При этом корреляции между уровнем гормонов стресса в моче и плазме и послеполетными иммунологическими нарушениями (нейтрофилия и лимфопения), а также присутствие адренергических и кортикостероидных рецепторов на поверхности как лимфоцитов, так и полиморфно-ядерных нейтрофилов указывает на то, что повышение катехоламинов приводит к увеличению количества циркулирующих нейтрофилов после приземления (66, Christou et al. 1980; Jiangping et al. 2023; Stowe et al. 1999).

Изменение уровня гормонов стресса рассматривают как одну из важных причин изменения иммунного статуса на различных этапах КП. Так, миграция нейтрофилов и макрофагов в очаги воспаления значительно ингибируется гормонами стресса, в том числе глюкокортикоидами (Slominski et al. 2021). В то же время адреналин и кортизол способны изменять количество и функцию циркулирующих лейкоцитов (Dhabhar et al. 1995, 1996; Ince et al 2019; Luo et al. 2023; Rudak et al. 2021). При этом вызванные стрессом сдвиги в субпопуляционном составе лейкоцитов могут иметь существенные последствия для функциональной активности иммунной системы (Dhabhar, McEwen. 1996). Однако наземные долгосрочные изоляционные эксперименты показали, что высокий уровень кортизола, как следствие хронического стресса, не всегда коррелирует с изменением количества и субпопуляционного состава лейкоцитов (Yi et al. 2014). Предположительно, это связано с резистентностью иммунных клеток к глюкокортикоидным рецепторам, которая развивается при хроническом стрессе (Kempter et al. 2021; Strewe et al. 2015; Zefferino et al. 2021).

Кроме того, в ходе долгосрочных КП отмечалось также повышение уровня эндоканнабиноидов с последующим снижением до фоновых значений после приземления, что может указывать на участие эндоканнабиноидной системы (ЭКС) в развитии острых и хронических стрессовых реакций (Buchheim et al. 2019). Так, повышение активности ЭКС в ответ на физический и психологический стресс может указывать на то, что усиление передачи сигналов данной системой во время острого стресса является защитной реакцией для поддержания гомеостаза гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси и ускорения стрессовой адаптации (deRoos-Cassini et al. 2022; Evanson et al. 2010). В то же время в рамках длительных полётов на МКС была показана и хроническая активация ЭКС в результате продолжительного воздействия на организм человека комплекса стрессоров КП (Strewe et al 2012). И хотя усиление передачи сигналов ЭКС при остром и хроническом стрессе может повышать стрессоустойчивость организма, повышение активности ЭКС в комплексе с развитием системного воспаления в ходе долгосрочного КП может повышать риск развития аутоиммунных и системных воспалительных патологий (Hauer et al. 2013).

1.1.2. Влияние факторов КП на цитокиновый профиль человека в условиях КП различной длительности и наземных экспериментов

Цитокины играют важную роль в передаче сигналов между различными клетками иммунной системы, являясь важными медиаторами иммунного ответа. Цитокины представляют собой обширную группу белков, секретируемых лимфоцитами, макрофагами, тучными и стромальными клетками, принимающих участие в регуляции межклеточных взаимодействий и модуляции иммунного ответа (Dinarello. 2000; Li et al. 2021; Uciechowski et al. 2020; Wautier et al. 2023). Содержание цитокинов в крови человека является важным диагностическим параметром, указывающим на состояние функциональной активности иммунной системы. Значительное повышение продукции цитокинов, в том числе во время «цитокинового шторма», может привести к развитию патологических состояний, нарушению работы тканей и органов, а также являться критерием негативного прогноза течения ряда вирусных и бактериальных заболеваний (Fajgenbaum et al. 2020; Mehta et al. 2020; Moore et al. 2020; Yang et al. 2024). Кроме того, цитокины играют важную биологическую роль в процессах дифференцировки иммунных клеток, воспаления, ангиогенеза, онкогенеза, вирусного патогенеза, развития атеросклероза, а также в регуляции процессов старения (Dhabhar. 2002; Li et al. 2021; Wautier et al. 2023).

В зависимости от своей роли в модуляции иммунного ответа цитокины могут быть классифицированы как провоспалительные или противовоспалительные (Dinarello. 2000; Opal, DePalo. 2000). Провоспалительные цитокины, такие как интерлейкин-1 бета (IL-1 β), IL-8, IL-12, фактор некроза опухоли – альфа (TNF- α) и интерфероны, способствуют развитию и течению

воспалительных реакций, а также способны стимулировать иммунокомпетентные клетки (Dinarello. 2000). В то же время противовоспалительные цитокины, такие как IL-4, IL-10, IL-11, IL-13, антагонист рецептора IL-1 (IL-1RA) и трансформирующий фактор роста – бета (TGF- β), подавляют воспаление и активность иммунных клеток (Opal, DePalo. 2000). При этом некоторые цитокины, такие как IL-6, обладают как про-, так и противовоспалительными свойствами (García-Juárez et al. 2022; Uciechowski et al. 2020).

Поскольку цитокины играют столь важную роль в модуляции иммунного ответа, изменение активности их продукции иммунными клетками в результате КП может иметь серьезные последствия для функциональной активности иммунной системы и контроля патологических процессов в организме (Crucian et al. 2000, 2008, 2014; Konstantinova et al. 1993; Morukov et al. 2011; Sonnenfeld. 1999). Важно отметить, что цитокиновый профиль демонстрирует высокую степень индивидуальной вариабельности, что указывает на значительную чувствительность данного параметра к воздействию факторов КП (Morukov et al. 2011).

Так, в краткосрочных КП было показано значительное повышение содержания таких цитокинов плазмы, как IFN- α , IFN- γ , IL-1 β , IL-4, IL-10, IL-12 и TNF- α , по сравнению с дополётными значениями. Профили синтеза цитокинов после митогенной стимуляции значительно менялись как во время краткосрочного КП, так и после него. В частности, во время КП отмечалось снижение синтеза моноцитами IFN- γ , IL-17 и IL-10, а также повышение синтеза TNF- α и IL-8 (Crucian et al. 2013). Кроме того, значительно снижался и послеполётный синтез TNF- α , IL-6 и IL-10 моноцитами, стимулированными липополисахаридами (ЛПС), а синтез IL-1b, наоборот, увеличивался, что может свидетельствовать о высокой чувствительности популяции моноцитов даже к краткосрочному воздействию факторов КП (Crucian et al. 2011).

Во время долгосрочных КП в плазме членов экипажа было обнаружено значительное повышение содержания таких цитокинов как IL-3, IL-7, IL-15, IL-14, IL-12p40 и TGF- α , - β по сравнению с дополётными показателями за 10 дней до старта. Также отмечалась тенденция к увеличению содержания в плазме эпидермального фактора роста (EGF), IL-6, IFN- γ , IL-8 и IL-12p70. При этом наблюдаемые изменения сохранялись на протяжении нескольких дней после приземления (Crucian et al. 2014; Krieger et al. 2021; Mehta et al. 2013). Повышение уровня IL-3, IL-7, IL-8, IL-15 и TNF- α может указывать на общую мобилизацию иммунитета и активацию воспаления. Интересно, что уровень антагониста рецептора IL-1 (ингибитора провоспалительных эффектов IL-1) в плазме крови также стабильно повышался, что может представлять собой адаптивную физиологическую реакцию на воспалительный стресс (Crucian et al. 2014; Zhang et al. 2023).

Дополнительным индикатором системного воспаления во время долгосрочного полета может являться повышение в плазме крови уровня хемокинов CCL2, CCL4 и CXCL5 (Crucian et al.

2014). CXCL5 (ENA-78) представляет собой хемоаттрактант нейтрофилов, вырабатываемый клетками после стимуляции такими цитокинами как IL-1 или TNF- α (Chen et al. 2023; Lee et al. 2022). CCL4 (MIP-1b) является провоспалительным фактором, продуцируемым макрофагами, а также аттрактантом для моноцитов, NK-клеток и ряда других иммунных клеток (Kobayashi et al. 2022). CCL2 рекрутирует моноциты, Т-клетки памяти и дендритные клетки в очаг локализованного воспаления (Hao et al. 2020).

Различия в динамике изменения цитокинового профиля у участников краткосрочных и долгосрочных КП можно объяснить отличиями реакции организма на острый и хронический стресс. В условиях краткосрочных КП члены экипажа выполняют более насыщенную программу, тогда как в рамках экспедиций на МКС график работы сформирован с учётом наличия запаса времени и более сбалансированного режима труда и отдыха. В результате острый стресс в рамках краткосрочных КП может иметь иммуностимулирующее действие. В то же время хронический стресс при долгосрочных КП способствует иммунному истощению, и, как следствие, развитию иммуносупрессивных состояний (Crucian et al. 2008).

После приземления у участников как краткосрочных, так и долгосрочных полётов отмечалось обратимое снижение уровня провоспалительных цитокинов, в том числе IFN- γ и TNF- α , содержание которых возвращалось к дополётному уровню уже через несколько дней после завершения полёта. В то же время после приземления отмечалось повышение содержания противовоспалительных цитокинов, в том числе IL-10, что может указывать на сдвиг в сторону Th2-иммунного ответа (Crucian et al. 2008; Morukov et al. 2011; Stowe et al. 2008). Наблюдаемые изменения цитокинового профиля могут способствовать активации клеточного иммунитета, опосредованного Т-хелперами второго типа, и формированию хронического воспаления (Mehta et al. 2013). При этом, если иммунный сдвиг в сторону Th2-иммунного ответа будет сохраняться в течение длительного времени в ходе КП в дальний космос, это может значительно повышать риск развития Th2-ассоциированных аутоиммунных заболеваний, аллергий, гиперчувствительности и восприимчивости к болезням, связанным со снижением клеточно-опосредованного иммунитета (Ferrari et al. 2023; Licona-Limón et al. 2013; Yusoff et al. 2020).

В связи со сложностью проведения исследований в космических условиях, важную роль приобретают наземные аналоговые эксперименты, моделирующие такие факторы КП как изоляция, монотония, гиподинамия, физический и психологический стресс, микрогравитация. При этом в зависимости длительности экспериментов, насыщенности их научной программы, количества испытуемых и поло-возрастного состава экипажа есть возможность моделировать широкий спектр ситуаций, ассоциированных с КП. Так, в рамках изучения влияния изоляции на иммунный статус человека исследовалось одиночное 131-суточное пребывание 27-летней здоровой женщины в пещере общей протяжённостью около 90 метров с оборудованной жилой

площадью всего порядка 9м². Контакт с внешним миром осуществлялся исключительно через компьютер, при этом пещера была полностью изолирована от внешних звуков. Таким образом, малый жилой объём, гиподинамия, нарушение циркадных ритмов, физическая и социальная изоляция были серьёзными факторами психологического стресса, влияющими на общее состояние испытуемой (Sonnenfeld et al. 1992). Этот тип изоляции аналогичен тому, который может возникнуть у космонавтов во время длительного КП, а также у полярных исследователей в период полярной ночи (Ильин. 2017). В период пребывания испытуемой в пещере наблюдалось повышение выработки IFN- γ лейкоцитами в ответ на стимуляцию. При этом продукция интерферона нормализовалась сразу после окончания периода изоляции. Увеличение уровня интерферона также коррелировало с увеличением активности NK-клеток (Sonnenfeld et al. 19).

Кроме того, в рамках долгосрочных групповых изоляционных экспериментов в гермообъекте, так же как и в рамках долгосрочных КП, отмечалось изменение цитокинового профиля, характеризующее сдвиг в сторону Th2-гуморального иммунного ответа (Моруков и др. 2013). У персонала антарктических станций в ходе долгосрочных экспедиций также могут наблюдаться значительные изменения цитокинового профиля, уровня гормонов стресса и экспрессия ряда провоспалительных маркеров (Ильин. 2017; Feuerecker et al. 2014; Shirai et al. 2003; Strewe et al. 2019; Williams et al. 1986). Так, в ходе Японской и Австралийской антарктических экспедиций у некоторых участников в период ранней адаптации наблюдалось значительное снижение уровня провоспалительных цитокинов (TNF- α , IL-1Ra, IL-6 и IL-1 β), сохранявшееся на протяжении всей экспедиции (Shirai et al. 2003; Tringali et al. 2000).

Эти данные позволяют предположить, что фактор изоляции в комплексе с монотонией и гиподинамией может оказывать существенное влияние на выработку цитокинов иммунными клетками.

1.1.3. Влияние факторов КП на клеточный иммунитет человека в условиях КП различной длительности и наземных экспериментов

Основной задачей иммунной системы является защита организма от внешних и внутренних патогенов. В зависимости от природы защитных механизмов различают врождённый и адаптивный иммунитет. Система врождённого иммунитета представляет собой первую линию защиты организма от патогенов, обеспечивая первичное узнавание и обезвреживание чужеродного агента, а также активацию более сложных и системных механизмов. Основным механизмом, участвующим в активации врождённого иммунитета, является система специфических образ-распознающих рецепторов (PRR), участвующих в распознавании «свой-чужой» (Danyang et al. 2021). За счёт высокого разнообразия PRR крайне эффективны при распознавании не только

экзогенных лигандов в виде бактериальных ЛПС, грибковых и вирусных антигенов, но и эндогенных лигандов, например, белков теплового шока, продуктов некроза и апоптоза клеток (Ciaston et al. 2022; Danyang et al. 2021). Одной из разновидностей PRR являются Toll-подобные рецепторы (TLRs), которые играют ключевую роль в активации внутриклеточных сигнальных путей, стимулирующих секрецию эффекторных молекул (цитокинов, антимикробных пептидов и т.д.), изменение экспрессии генов и запуск системы адаптивного иммунитета (Aluri et al. 2021; Duan et al. 2022; Fitzgerald et al. 2020).

Адаптивный (приобретённый) иммунитет является второй линией иммунной защиты, формирующейся на протяжении всей жизни человека. В отличие от врождённого иммунитета, адаптивный иммунный ответ обладает более высокой эффективностью за счёт специфической реакции на конкретные антигены, а также значительно более продолжительным, иногда пожизненным действием, связанным с образованием клеток памяти и долгосрочным поддержанием защитных титров специфических антител в сыворотке крови и других биологических жидкостях (Sun et al. 2020; Zhang et al. 2023).

Иммунитет является одной из наиболее чувствительных к внешним воздействиям систем организма (Константинова. 1988; Моруков и др. 2010; Crucian et al. 2008; Ponomarev et al. 2022; Sonnenfeld et al. 1992; Yi et al. 2014). При этом изменения иммунологических параметров имеют высокую степень индивидуальной вариабельности, отражающей особенности индивидуальной восприимчивости организма к стрессовым факторам, что всегда стоит учитывать при разработке мер профилактики и терапии негативных изменений иммунного статуса человека под воздействием негативных факторов внешней среды (Берендеева и др. 2015; Константинова. 1988; Dhabhar et al. 2002; Morukov et al. 2011).

1.1.3.1. Реакция системы врождённого иммунитета на воздействие факторов КП

Изучение реакций врождённого иммунитета на воздействие комплекса экстремальных условий окружающей среды в настоящее время является одним из наиболее актуальных и мало изученных направлений иммунологии. Показано, что степень реакции врождённого иммунитета на стрессовые факторы может зависеть от длительности и типа воздействия, а также возраста и пола обследуемых (Gay et al. 2021; Crucian et al. 2008; Kennedy et al. 2014; Ponomarev et al. 2020, 2022; Strewe et al. 2019; Wilkinson et al. 2022).

Так, в рамках краткосрочного КП статистически значимые изменения субпопуляционного состава иммунных клеток после приземления по сравнению с предполетными значениями включали повышение содержания гранулоцитов и нейтрофилов, а также снижение процента моноцитов и NK-клеток в периферической крови (Crucian et al. 2008; Meehan et al. 1992; Rykova et

al. 2008; Stowe et al. 1999). При этом изменялось не только количество, но и функциональная активность клеток врождённого иммунитета.

Моноциты, предшественники макрофагов, выходят из костного мозга и циркулируют по крови. В ходе развития воспалительного иммунного ответа циркулирующие моноциты прилипают к эндотелию и мигрируют в ткани (Ożańska et al. 2020). Во время и после миграции моноциты продуцируют множество провоспалительных цитокинов, таких как TNF- α , IL-1, IL-6, IL-8 и IL-12 для дальнейшего усиления иммунного ответа и привлечения большего количества иммунных клеток (Duque, Descoteaux. 2014). Кроме того, моноциты способны дифференцироваться в макрофаги, играющие важную роль в инициации и развитии воспаления (Epelman et al. 2014). Так, после завершения КП малой длительности отмечались изменения в субпопуляционном составе моноцитов. При этом в экспериментах *in vitro* макрофаги демонстрировали высокую чувствительность к изменению силы тяжести, как при краткосрочном, так и при долгосрочном КП, демонстрируя изменения в передаче внутриклеточных сигналов, пролиферации, секреции цитокинов, дифференцировке, структуре цитоскелета, общей морфологии, локомоции, экспрессии генов и регуляции воспалительного ответа (Armstrong et al. 1995; Shi et al. 2020; Thiel et al. 2019; Vogel et al. 2019).

При нормальном иммунном ответе поверхностный маркер CD62L опосредует адгезию моноцитов к поверхности эндотелия (Ivetic et al. 2019). В результате миграции к месту локализованного воспаления моноциты дифференцируются в макрофаги или дендритные клетки (Orozco et al. 2021; Rigamonti et al. 2023). Изменение субпопуляционного состава моноцитов может отражать снижение функциональной активности системы врождённого иммунитета (Ożańska et al. 2020). Так, в ответ на острый и хронический стресс, в том числе, на физический стресс, связанный с приземлением после КП, отмечалось значительное снижение количества моноцитов с фенотипом CD14+/CD16+/CD62L-, имеющих свойства тканевых макрофагов. При этом к исходным значениям содержание этих клеток возвращалось только через 3 дня после приземления (Crucian et al. 2000, 2011; Ożańska et al. 2020). В то же время субпопуляция CD14+/CD16- моноцитов характеризовалась снижением уровня экспрессии CD62L и HLA-DR. Важно отметить, что снижение экспрессии CD62L может приводить к нарушению способности моноцитов связываться с клетками эндотелия, а снижение уровня HLA-DR на поверхности клеток может способствовать ингибированию способности представлять антиген Т-клеткам (Crucian et al. 2011).

Кроме того, в условиях краткосрочных КП отмечалось снижение фагоцитарной, окислительной и адгезивной активности нейтрофилов и моноцитов (Kaur et al. 2004, 2005, 2008; Rykova et al. 2008; Stowe et al. 1999). Так, моноциты крови демонстрировали снижение способности фагоцитировать бактерии *Escherichia coli*, вызывать окислительный взрыв и дегранулировать. Эти нарушения сопровождались снижением экспрессии двух поверхностных маркеров, участвующих в

фагоцитозе – CD32 и CD64 (Kaur et al. 2004). Нарушение фагоцитарной активности клеток врожденного иммунитета отмечалось также и в рамках долгосрочных КП (Meshkov et al. 1998). Более того, изменялась функциональная активность моноцитов в ответ на стимуляцию ЛПС (Kaur et al. 2008). Предполагается, что изменение реакции моноцитов под воздействием факторов КП может быть результатом снижения экспрессии CD14 и повышения экспрессии TLR4, поскольку чувствительность к ЛПС зависит от эффективности комплекса ЛПС/CD14-TLR4-MD2 (Ciesielska et al. 2021; Li et al. 2023). Аналогичные изменения были отмечены и в наземных экспериментах, моделирующих факторы КП. Так, в ходе 5-суточной «сухой» иммерсии было показано статистически достоверное снижение количества CD14+ моноцитов в периферической крови, что может являться причиной наблюдаемого нарушения эффективности ответа моноцитов на ЛПС (Пономарёв и др. 2011).

В рамках долгосрочной изоляции в гермообъекте также отмечалось изменение функциональной активности клеток врожденного иммунитета. Так, в первой половине периода 520-суточной изоляции в гермообъекте отмечалось повышение фагоцитарной активности моноцитов на 10-15% с дальнейшим постепенным её снижением. В то же время динамика фагоцитарной активности гранулоцитов в период долгосрочной изоляции характеризовалась многопиковой кривой чередования периодов повышения и снижения, что может свидетельствовать об адаптационной перестройке системы естественной резистентности в первой половине периода долгосрочной изоляции (Моруков и др. 2013). Цитотоксические свойства полиморфоядерных лейкоцитов, связанные с выработкой H_2O_2 в ответ на стимуляцию TNF- α и бактериальным пептидом fMLP, в ходе изоляции усиливались, тогда как их антимикробная активность наоборот снижалась (Strewe et al. 1985). При этом также отмечалось повышение содержания нейтрофилов в периферической крови (Yi et al. 2015).

В рамках долгосрочной изоляции на высокогорной антарктической станции Конкордия было показано, что, несмотря на повышение относительного и абсолютного содержания гранулоцитов, их цитотоксическая функция снижается уже после 1 недели пребывания на станции. Кроме того, в этот период отмечалось снижение экспрессии CD62L на поверхности гранулоцитов в ответ на стимуляцию fMLP. При этом, выявленный гранулоцитоз сохранялся в течение всего первого месяца пребывания на станции (Feuergecker et al. 2014). Аналогичные данные были получены и при изучении влияния гипоксии на уровень гранулоцитов у мышей и человека, что в комплексе с повышением секреции катехоламинов может указывать на развитие ранней стрессовой реакции и системного воспаления в ответ на понижение парциального давления кислорода в условиях высокогорной антарктической станции (Chouker et al. 2005; Petursson et al. 1987). Кроме того, в условиях полярных станций, как и в ходе КП, организм человека подвергается воздействию повышенной солнечной и геомагнитной активности. Данные факторы также способны оказывать

влияние на систему врождённого иммунитета. Так, в ответ на повышение солнечной и геомагнитной активности отмечалось значительное снижение абсолютного количества нейтрофилов и базофилов крови, что в комплексе с угнетением функциональной активности лимфоцитов может указывать на развитие общей иммуносупрессии (Карнаухова, Сергиевич. 1999; Карнаухова и др. 1999). Однако слабо изученным остаётся вопрос об отложенных эффектах полярных зимовок для иммунной системы человека. Так, у членов антарктической экспедиции на китайскую станцию Great Wall в течение 2 месяцев после возвращения из экспедиции наблюдались остаточные явления иммуносупрессии, связанные преимущественно с нарушением функциональной активности клеточного звена иммунитета (Yu et al. 1994).

Существенным изменениям в условиях длительного КП подвергается также система эволюционно консервативных сигнальных образ-распознающих рецепторов TLRs, локализованных на поверхности моноцитов и гранулоцитов и ответственных за распознавание бактериальных и вирусных патогенов (Duan et al. 2022; Kaur, Secord. 2021). Постоянное взаимодействие клеток врожденного иммунитета с различными сапрофитными и условно-патогенными микроорганизмами, окружающими и населяющими организм человека, является необходимым условием нормального функционирования организма, поскольку является неотъемлемой частью нормальной физиологии человека. Основными мишенями TLR являются как экзогенные бактериальные (ЛПС, пептидогликаны, липотейхоевые кислоты) и вирусные (двухцепочечная РНК) лиганды, так и эндогенные лиганды, формирующиеся вследствие развития воспаления и нарушения целостности структуры тканей (Asami et al. 2021; Shomali et al. 2021; Zhou et al. 2021). В ответ на взаимодействие TLR со специфическими мишенями активируется комплекс внутриклеточных сигнальных путей, приводящий к повышению продукции цитокинов и противомикробных пептидов (Aluri et al. 2021; Asami et al. 2021; Backhed et al. 2003; Fitzgerald et al. 2020; Gargo et al. 2004; Wong et al. 2019). Так, на 1 сутки после длительного КП у космонавтов наблюдалось значительное повышение содержания в периферической крови моноцитов и гранулоцитов, несущих на своей поверхности TLR2 и TLR4, а также снижение содержания моноцитов и гранулоцитов, экспрессирующих TLR5 и TLR6. При этом уровень экспрессии генов *TLR2*, *TLR4* и *TLR6* в лейкоцитах значительно не изменялся, а в некоторых случаях даже повышался. В то же время после приземления у значительного числа космонавтов отмечались разнонаправленные изменения в экспрессии генов, ассоциированных с TLR-сигнальными путями, что может свидетельствовать о высокой роли индивидуальной вариабельности в реакции системы TLR в ответ на комплекс факторов КП и воздействие стресса при приземлении (Беренднеева и др. 2015). Кроме того, после приземления отмечалось повышение количества в периферической крови моноцитов, несущих внутриклеточные TLR8 и TLR9. При этом количество гранулоцитов, экспрессирующих внутриклеточные рецепторы TLR3, TLR8 и TLR9, снижалось. Приближение к

фоновым значениям наблюдалось только на 7 сутки после завершения полёта. Концентрация эндогенных лигандов TLR2 и TLR4 (белков теплового шока 60 и 70 (HSP60, HSP70) и белка группы высокой мобильности (HMGB1)) на первые сутки после полёта повышалась (Пономарёв и др. 2016).

Аналогичные изменения профиля TLR были показаны и у испытуемых в наземных модельных экспериментах, таких как изоляция и «сухая» иммерсия (Моруков и др. 2013; Пономарёв и др. 2011). Так, в первый день после завершения 17-суточной изоляции содержание моноцитов, экспрессирующих внутриклеточные TLR3, TLR8 и TLR9, у всех шести участников эксперимента было значительно ниже, чем в фоновый период. Кроме того, наблюдалось снижение уровня моноцитов периферической крови, экспрессирующих поверхностные рецепторы TLR4, TLR5, TLR6. Выявленные изменения свидетельствуют о нарушениях функциональной активности TLR на этапе контакта лиганда с рецептором, инициирующим активацию внутриклеточных сигнальных путей и стимулирующим синтез функционально активных молекул (цитокинов, белков острой фазы, ферментов, молекул межклеточной адгезии, рецепторов, молекул главного комплекса гистосовместимости) (Ponomarev et al. 2020, 2022). Снижение уровня моноцитов периферической крови, экспрессирующих TLR после кратковременной изоляции, можно расценивать как один из факторов риска развития атипичных воспалительных процессов, вызванных условно-патогенными микроорганизмами на ранних этапах адаптации к экстремальным условиям окружающей среды, в том числе, к условиям КП.

В ходе долгосрочной изоляции в гермообъекте также отмечались изменения в системе сигнальных образ-распознающих рецепторов. Так, было показано значимое снижение абсолютного и относительного количества CD14⁺-моноцитов периферической крови, несущих на своей поверхности TLR2, TLR4 и TLR6 (Моруков и др. 2013). Здесь важно отметить, что эффективность системы образ-распознающих рецепторов обеспечивается активацией целого комплекса рецепторов, в результате чего инактивация какой-либо группы рецепторов не приводит к критическим изменениям иммунорезистентности. Однако данные, полученные в рамках долгосрочной изоляции в гермообъекте с замкнутой средой обитания, свидетельствуют о повышении риска развития инфекционных и воспалительных заболеваний, вызванных условно-патогенными и латентными инфекционными агентами (Моруков и др. 2013; Wong et al. 2019).

В рамках другой наземной модели КП – 5-суточной «сухой» иммерсии – была выявлена интересная зависимость направления динамики изменения содержания моноцитов и гранулоцитов периферической крови, экспрессирующих TLR2, TLR4 и TLR6, от индивидуальных фоновых значений количества данных клеток. Так, в случае высоких фоновых значений количества в периферической крови лейкоцитов, несущих исследуемые TLR, на 5 сутки пребывания в условиях «сухой» иммерсии отмечалось их значительное снижение. В то же время в случае малого

количества TLR 2+, TLR4+ и TLR6+ лейкоцитов в фоновый период наблюдалось существенное увеличение их количества в конце эксперимента (Пономарёв и др. 2011).

Таким образом, изменение профиля клеток врожденного иммунитета, несущих на себе сигнальные образ-распознающие рецепторы, может привести к нарушению эффективности борьбы организма с патогенами вирусной и бактериальной природы, а также снижать иммунологический контроль условно патогенной микрофлоры человека (Ильин и др. 2021).

Стоит также отметить, что как в кратко-, так и в долгосрочных КП наблюдается значительное снижение количества и цитотоксичности NK-клеток – основных эффекторов врожденного звена иммунитета, осуществляющих контроль за латентными вирусными и бактериальными инфекциями, а также участвующих в противоопухолевой защите организма (Konstantinova et al. 1993, 1995; Meshkov et al. 1995). В рамках краткосрочных КП отмечалось снижение количества NK-клеток после приземления (Meehan et al. 1992). При этом в ходе долгосрочных экспедиций на борту МКС у космонавтов наблюдалось снижение функциональной активности фагоцитов и NK-клеток (Моруков и др. 2010). Причём у космонавтов-«новичков» отмечались более существенные изменения в противовирусной и противоопухолевой активности NK-клеток, а также наблюдался более длительный период послеполётного восстановления, чем у космонавтов, принимавших участие в более, чем одном КП (Bigley et al. 2019). Одной из возможных причин снижения цитотоксичности NK-клеток может быть снижение синтеза ферментов перфорины и гранзима В, без которых эти клетки становятся слабо эффективными против патогенов. Важно отметить, что данные нарушения функциональной активности NK-клеток могут сохраняться до 60 дней после полета (Bigley et al. 2019; Buchheim et al. 2019; Crucian et al. 2008). Кроме того, снижение противоопухолевой активности NK-клеток в сочетании с ускоренным онкогенезом под воздействием повышенного радиационного фона существенно повышает риск развития онкологических заболеваний у космонавтов, особенно с учётом перспективы полётов в дальний космос (Barcellos-Hoff et al. 2005; Bigley et al. 2019). Сравнение показателей, характеризующих функциональную активность и количество NK-клеток, позволило обнаружить прямую взаимосвязь между послеполетным снижением индекса цитотоксичности NK-клеток, способностью NK-клеток распознавать клетки-мишени и количеством «активных» NK-клеток. Кроме того, в течение недели после приземления отмечалось снижение способности NK-клеток образовывать конъюгаты с клетками-мишенями на фоне постепенного повышения их количества (Konstantinova et al. 1995). Таким образом, есть основания предполагать, что недостаточное поступление зрелых NK-клеток в периферическую кровь, а также нарушение способности данных клеток связывать клетки-мишени могут являться причинами снижения цитотоксической активности врождённого иммунитета в условиях КП.

Нарушения в системе естественной цитотоксичности также были отмечены и в условиях наземных экспериментов. Так, 520-суточная изоляция в гермообъекте способствовала значительному снижению как абсолютного, так и относительного количества НК-клеток. Причём наиболее значительное снижение было характерно для субпопуляции НК с высокой цитолитической активностью и цитокин-продуцирующей способностью (Моруков и др. 2013). В рамках 5- и 7- суточной «сухой» иммерсии также наблюдались разнонаправленные изменения содержания циркулирующих НК в периферической крови на фоне повышения способности данных клеток к активации (Берендеева и др. 2009; Пономарёв и др. 2011).

Таким образом, снижение количества и функциональной активности клеток врождённого иммунитета особенно опасно в длительных КП и перспективных полётах в дальний космос, поскольку это может способствовать канцерогенезу и клинической реактивации латентных патогенов вирусной природы. Кроме того, стоит отметить, что в отличие от изменений других показателей клеточного иммунитета, снижение уровня НК-клеток после долгосрочных КП оставалось весьма устойчивым (Моруков и др. 2010; Crucian et al. 2008; Rykova et al. 2008).

1.1.3.2. Реакция системы адаптивного иммунитета на воздействие факторов КП

В то время как основными функциями системы врожденного иммунитета является первичное обнаружение и элиминация патогенов, несущих консервативные антигенные паттерны, адаптивный иммунитет участвует в распознавании более широкого репертуара как внешних, так и внутренних антигенов. Запуск адаптивного Т- и В-клеточного иммунного ответа обеспечивается комплексом антигенпрезентирующих клеток и приводит к активации высоко специфичных эффекторных реакций, формированию иммунологической памяти и регуляции иммунного гомеостаза организма-хозяина (Zhang et al. 2023). В связи с высокой специфичностью и сложными механизмами регуляции, система адаптивного иммунного ответа крайне чувствительна к воздействию факторов внешней среды. Так, показано, что факторы КП оказывают существенное влияние на функциональную активность системы адаптивного иммунитета, приводя к развитию разнонаправленных реакций, характеризующихся высокой степенью индивидуальной вариабельности (Crucian et al. 2008, 2013, 2014; Morukov et al. 2011; Spielmann et al. 2019; Stowe et al. 2001).

В рамках краткосрочных КП наблюдалось повышение количества В-лимфоцитов и изменение субпопуляционного состава Т-лимфоцитов (Crucian et al. 2000, 2008). Так, почти у всех космонавтов было обнаружено увеличение процентного содержания Т-хелперов (CD4+) и снижение цитотоксических Т-лимфоцитов (CD8+) после полета (Crucian et al. 2000). При этом процентное содержание в периферической крови CD4+ Т-лимфоцитов, в том числе CD4+ Т-клеток

памяти после приземления было повышено, однако количество CD8⁺ Т-клеток памяти не изменилось. Кроме того, наблюдалось значительное снижение количества терминально дифференцированных Т-лимфоцитов параллельно с увеличением пула наивных лимфоцитов (Crucian et al. 2008). Эти данные указывают на сдвиг пула цитотоксических Т-лимфоцитов в сторону менее дифференцированного фенотипа после кратковременного КП.

После долгосрочных КП на МКС статистически значимые изменения также включали повышение уровня В-клеток и Т-клеток памяти (Crucian et al. 2008; Morukov et al. 2011). Эти данные могут указывать на то, что во время кратковременного КП активируется только субпопуляция Т-хелперов, в то время как во время длительного КП, по-видимому, активируются обе Т-клеточные субпопуляции. Однако в ряде исследований отмечается отсутствие существенных изменений в количестве В-лимфоцитов в ходе долгосрочных КП, что может свидетельствовать о способности иммунной системы поддерживать функциональную активность В-клеточного звена иммунитета (Spielmann et al. 2019).

В день приземления после краткосрочных КП отмечалось снижение количества Т-лимфоцитов, продуцирующих IL-2 и IFN- γ . При этом цитотоксическим Т-лимфоцитам потребовалось больше времени для восстановления до предполётных значений, чем Т-хелперам (Crucian et al. 2000, 2008). В то же время после долгосрочных КП отмечалось лишь статистически значимое снижение CD4⁺ лимфоцитов, продуцирующих IL-2 (Crucian et al. 2008). Эти различия указывают на то, что кратковременный КП оказывает более существенное влияние на функциональную активность Т-клеток, чем долгосрочные КП.

Важно отметить, что иммуносупрессия может заключаться не только в изменении субпопуляционного состава клеток, но и в снижении способности лимфоцитов реагировать на стимуляцию. Так, в рамках краткосрочных КП после приземления наблюдалось значительное увеличение способности как Т-лимфоцитов к активации. При этом возвращение показателей активации к дополётному уровню наблюдалось только через 2 недели после возвращения. В то же время оценка послеполётного активационного потенциала Т-лимфоцитов членов экипажа МКС в ответ на стимуляцию фетогемагглютинином (ФГА) выявила снижение способности клеток к активации, что согласуется с результатами исследований космонавтов, участвовавших в КП на орбитальных станциях «Салют-6», «Салют-7» и «Мир» (Константинова и др. 1985, 1988; Konstantinova et al. 1991, 1993; Morukov et al. 2011; Peres et al. 1994). При этом возвращение к фоновым значениям активационного потенциала Т-лимфоцитов после длительного КП отмечалось только к 30 дню после возвращения на Землю (Crucian et al. 2008). Это может свидетельствовать об иммуностимулирующем влиянии острого стресса при приземлении на фоне отсутствия столь глубоких иммунных перестроек, которые наблюдались в долгосрочном КП. В то же время хронический стресс в долгосрочном КП способен оказывать иммуносупрессивное действие

(Dhabhar et al. 2002; Shimba et al. 2020). Также, одной из возможных причин снижения активационного потенциала Т-лимфоцитов может быть подавление секреции IL-2 и количества IL-2R в условиях микрогравитации, поскольку IL-2 стимулирует пролиферацию и дифференцировку Т-эффекторных клеток (Cogoli et al. 1993; Pippia et al. 1996; Zhang et al. 2023). Исходя из этого, можно с уверенностью говорить о том, что стойкое снижение функциональной активности Т-лимфоцитов почти наверняка будет представлять существенный риск во время длительных полётов в дальний космос.

Параллельно со снижением способности Т-лимфоцитов к активации в долгосрочных КП отмечалось значительное увеличение количества регуляторных Т-клеток (Morukov et al. 2011). Регуляторные клетки играют важную роль в модуляции иммунного ответа, подавляя различные типы клеток врожденного и адаптивного иммунитета. Эти клетки также способны предотвращать развитие аутоиммунных заболеваний благодаря своей способности поддерживать толерантность к аутоантигенам и подавлять пролиферацию и активацию широкого спектра эффекторных иммунных клеток (de Candia et al. 2022; Firan et al. 2006; Hu et al. 2021; Sakaguchi et al. 2001, 2020; Tomaszewicz et al. 2023). Увеличение количества регуляторных Т-лимфоцитов может быть одной из причин угнетения функциональной активности иммунной системы, наблюдаемого у участников длительных КП.

В ходе долгосрочных антарктических зимовок также отмечались сдвиги в системе адаптивного иммунитета, характеризующиеся значительным повышением процентного содержания В-клеток на фоне снижения процентного содержания и пролиферативного потенциала Т-лимфоцитов через несколько месяцев пребывания на станции (Feuerecker et al. 2019; Tingate et al. 1997). При этом в субпопуляции цитотоксических Т-лимфоцитов отмечался сдвиг в сторону зрелых клеток на фоне снижения количества наивных лимфоцитов. При этом стоит отметить повышение числа клинических проявлений инфекционных заболеваний (отитов, гриппоподобных состояний, инфекций верхних дыхательных путей и мочевого пузыря) на фоне повышения конститутивно активированных Т-лимфоцитов в ходе долгосрочного пребывания на станции (Feuerecker et al. 2019).

Интересно отметить, что аналогичные результаты были получены и в рамках долгосрочной изоляции в гермообъекте, что может свидетельствовать о роли таких стрессовых факторов как изоляция, гиподинамия и монотония в модуляции иммунного ответа через систему адаптивного иммунитета (Моруков и др. 2013).

1.2. Влияние факторов КП на реактивацию латентных патогенов человека вирусной и бактериальной природы

Одним из результатов изменения иммунного статуса человека под действием стрессовых факторов является ослабление иммунологического контроля латентных инфекций вирусной и бактериальной природы.

Латентные инфекции широко распространены в человеческой популяции. Так, до 90% населения планеты являются носителями хотя бы одного вирусного или бактериального латентного патогена. Среди наиболее распространённых латентных инфекционных агентов можно выделить вирусы семейства *Herpesviridae*, а также бактерии семейств *Chlamydiaceae* и *Mycoplasmataceae* (Cohen. 2020; Pirofski, Casadevall. 2020). При этом у большинства людей носительство протекает бессимптомно, без клинических проявлений заболевания (Zuhair et al. 2019).

Наиболее распространёнными латентными патогенами человека являются герпесвирусы. Более 90% населения Земли является носителем хотя бы одного латентного герпесвируса. Наиболее широко распространёнными являются вирус простого герпеса 1 типа (ВПГ-1) и ВЭБ. Также, часто встречаются вирус простого герпеса 2 типа (ВПГ-2), цитомегаловирус (ЦМВ), вирус ветряной оспы (ВВО) и вирусы герпеса человека 6 и 8 типа (ВГЧ-6 и ВГЧ-8) (Connolly et al. 2021; Fulkerson et al. 2021; Zhang et al. 2023). Сопутствующие герпесвирусные инфекции также являлись фактором риска более тяжёлого течения острых инфекционных заболеваний, что ярко было показано на примере SARS-CoV-2 (Moynan et al. 2023). Так, у 50-60% пациентов в критическом состоянии отмечалась реактивация хотя бы одного вируса семейства *Herpesviridae* (Balc'h et al. 2020; Saade et al. 2021; Shafiee et al. 2023; Simonnet et al. 2021). Так, у 30,8% тяжелобольных пациентов с SARS-CoV-2 был обнаружен ВПГ-1, в то время как у пациентов с лёгкой формой заболевания данный латентный вирус встречался значительно реже. В то же время, выявление ВПГ-1 у пациентов коррелировало с высоким риском развития вторичных, в том числе бактериальных, инфекций и повышенной смертностью (Franceschini et al. 2021; Meyer et al. 2021). Также, в крови примерно 20% пациентов с COVID-19, поступавших в отделение интенсивной терапии в связи с дыхательной недостаточностью, а также пациентов в критическом состоянии обнаруживалась ДНК ЦМВ, что коррелировало с повышенной смертностью в данной когорте (Gatto et al. 2022; Jorgenson et al. 2021). Также была выявлена взаимосвязь между реактивацией ЦМВ и развитием бактериальных осложнений, в большинстве случаев пневмонии, что может быть связано с подавлением иммунитета с помощью механизмов, включающих TNF- α , IL-1 β и клеточно-опосредованный иммунный ответ (Gatto et al. 2022; Griffiths et al. 2021; Imlay et al. 2020; Le Balc'h et al. 2020)

Латентные бактериальные инфекции также широко распространены в человеческой популяции. Так, уреаплазма обнаруживается на слизистых оболочках влагалища и/или шейки матки у 40-80% половозрелых женщин, тогда как *Mycoplasma hominis* может встречаться у 21-53% женщин. Частота обнаружения данных патогенов в мочеиспускательном канале мужчин несколько ниже. Так, *Ureaplasma urealyticum* присутствует в урогенитальном тракте 20-29% здоровых мужчин. Повышение риска инфицирования связано с такими факторами как молодой возраст, низкий социально-экономический статус, высокая сексуальная активность с несколькими партнерами и использование оральных контрацептивов (Gu et al. 2020). *Chlamydia trachomatis* обнаруживается реже: примерно у 2,9% населения. При этом у женщин частота встречаемости данного патогена значительно выше, чем у мужчин. Среди основных факторов риска инфицирования выделяют эктопию шейки матки и большое число половых партнёров (Hua et al. 2020). Наибольшему риску первичного инфицирования, а в дальнейшем и реактивации латентных патогенов подвергаются лица с ослабленным иммунитетом. При этом велика вероятность развития микст-инфекционного процесса, ассоциированного с реактивацией сразу нескольких латентных вирусных и бактериальных патогенов. Реактивация латентных бактериальных патогенов также является сопутствующей патологией во время острых инфекционных заболеваний. Так, у 17,5% пациентов с тяжёлой пневмонией в биологических жидкостях была выявлена микоплазма, причём доминирующими видами были *Mycoplasma orale* и *Mycoplasma hominis* (Marino et al. 2022; Zhong et al. 2021). И хотя микоплазмы и уреаплазмы в качестве сопутствующих инфекций чаще всего вызывали лёгкие симптомы заболевания, они с трудом поддавались лечению стандартным антибиотикам, что приводило к истощению иммунной системы и предположительно позволяло им выступать в качестве резервуара для генов антибиотикорезистентности (Akinosoglou et al. 2023; Valentine-King et al. 2019). Таким образом, на примере данных о коронавирусной инфекции можно показать значимую негативную роль сопутствующих латентных инфекций в патогенезе острых инфекционных заболеваний.

Важной особенностью латентных патогенов является их длительное бессимптомное взаимодействие с организмом хозяина, в результате которого инфекционный процесс находится под иммунологическим контролем, подавляющим развитие клинических проявлений заболевания (Chinta et al. 2020; Goodrum. 2022). При этом следствием непрерывного взаимодействия иммунной системы организма с патогеном является формирование пула специфических Т- и В-клеток, формирующих пожизненный иммунитет (Jergović et al. 2019; Rex et al. 2023). Однако вследствие иммуносупрессии, вызванной, в том числе, воздействием неблагоприятных факторов, способствующих подавлению протективных возможностей иммунной системы, может произойти реактивация латентных патогенов, которая может привести в итоге к развитию клинических симптомов заболеваний. Так, в зависимости от конкретного инфекционного агента реактивация

повышает риск развития воспалительных, аутоиммунных и онкологических заболеваний (Arjmandi et al. 2023; Bjornevik et al. 2022; Dunn et al. 2020; Jog et al. 2021; Miljanovic et al. 2023; Takei et al. 2022; Ward et al. 2022). К группе риска, в первую очередь, относятся пожилые люди, люди с иммунодефицитными состояниями, а также лица, подвергающиеся длительному воздействию неблагоприятных факторов окружающей среды: моряки, космонавты, полярные исследователи (Моруков и др. 2010; Crucian et al. 2008; Yu et al. 1994).

Таким образом, латентность оказывает значительное влияние на иммунный статус человека, приводя к конститутивной активации иммунных клеток и, как следствие, преждевременному иммунному старению (Forte et al. 2020; Jergović et al. 2019; Sivasubramanian et al. 2022). В то же время вызванное течением латентной инфекции повышение функциональной активности клеток врождённого иммунитета, а также конститутивная активация патоген-специфических Т-клеток могут приводить к формированию гетерологического иммунитета к другим бактериальным и вирусным инфекционным агентам. В результате может повышаться сопротивляемость организма к вторичным инфекциям за счёт формирования перекрёстного иммунитета (Sandalova et al. 2010). Таким образом, наиболее корректно было бы рассматривать латентность как результат эволюционно-экологического сосуществования латентного патогена и организма-хозяина, в ходе которого патоген поддерживает жизнеспособность инфицированных клеток, а хозяин контролирует персистенцию, подавляя реактивацию инфекционного агента (Broussard et al. 2020; McMillen et al. 2015; Pallett et al. 2019).

Иммунологические исследования в рамках КП различной длительности, а также в наземных экспериментах показали, что изменения иммунного статуса, происходящие в ответ на воздействие факторов КП, способствуют снижению иммунологического контроля латентных патогенов, приводя к их реактивации (Crucian et al. 2020; Mehta et al. 2000, 2014, 2017). Так, были выявлены корреляции между статистически значимыми изменениями в клеточном звене иммунитета и частотой реактивации герпесвирусов у космонавтов. При этом в рамках краткосрочных КП субклиническая реактивация хотя бы одного герпесвируса была зафиксирована у 53% космонавтов, в то время как в рамках долгосрочных КП частота реактивации повышалась до 61% (Crucian et al. 2015). Одним из объяснений этого может быть развитие иммуносупрессии, вызванной длительной изоляцией, гипоксией и астенизацией, способными привести к снижению иммунологического надзора за латентными инфекциями (Tingate et al. 1997). Таким образом, длительность КП оказывает влияние на частоту выявления латентных вирусов в биологических жидкостях организма. Данный вывод приводит к необходимости постоянного мониторинга состояния здоровья членов экипажа с целью выявления не только клинических проявлений латентных заболеваний, но и обнаружения случаев субклинической реактивации, являющейся

показателем нарушения функциональной активности иммунной системы и повышения риска развития клинической картины латентной инфекции.

1.2.1. Реактивация латентных патогенов человека в условиях краткосрочных КП

Несмотря на то, что долгосрочные КП оказывают более глубокое влияние на иммунную систему человека, иммунологические изменения в краткосрочных КП всё же достаточно значимы, чтобы способствовать снижению иммунологического контроля латентных инфекций и привести к субклинической реактивации латентных патогенов человека (Crucian et al. 2008; Ponomarev et al. 2020, 2022; Stowe et al. 2011; Taylor. 1993).

Так, в рамках краткосрочных КП на космических шаттлах у девяти из семнадцати обследованных космонавтов наблюдалось изменение титров специфических антител к ЦМВ, ВЭБ и ВВО на фоне комплексного изменения цитокинового профиля (повышения уровня IL-1 α , IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, IL-13, IFN- γ , интерферон-гамма-индуцируемого белка (IP-10) и эотаксина). Кроме того, у данной группы космонавтов после приземления отмечался сдвиг в сторону Th2-иммунного ответа, что было связано с повышением плазматического IL-4 (цитокина Th2-клеток) в 21 раз на фоне всего двукратного увеличения содержания IFN- γ (цитокин Th1-клеток) в крови. В то же время отсутствие существенных изменений содержания цитокинов в плазме крови у остальных космонавтов в ходе КП коррелировало с отсутствием значимых изменений титров антител к исследуемым патогенам, что может указывать на важную роль цитокинов в формировании противовирусного иммунитета (Crucian et al. 2008; Mehta et al. 2013; Stowe et al. 2011).

Также при исследовании 32 космонавтов, совершивших в сумме 10 краткосрочных КП длительностью от 5 до 14 суток, было выявлено повышение частоты субклинической реактивации латентных герпесвирусов в 10 раз по сравнению с контрольной группой. Важно отметить, что среднее количество копий ДНК ВЭБ в слюне прямо коррелировало с продолжительностью полёта. При этом примерно у половины космонавтов в слюне выявлялась ДНК сразу двух, а у 40% - сразу трёх латентных герпесвирусов. Полученные данные свидетельствуют о существенном влиянии даже краткосрочного пребывания человека в условиях КП на реактивацию латентных вирусных патогенов (Mehta et al. 2014).

Субклиническая реактивация латентных герпесвирусов отмечалась также и в наземных экспериментах, моделирующих отдельные факторы КП. Так, в условиях 28-суточной горизонтальной гипокинезии наблюдалось значительное повышение уровня ДНК ВЭБ в слюне на третьей неделе пребывания в условиях эксперимента на фоне общего цитокинового дисбаланса и

снижения стимулированной секреции таких цитокинов как IL-2, IFN- γ , TNF- β , IL-6 и IL-10. Параллельно с субклинической реактивацией ВЭБ отмечалось снижение относительного и абсолютного количества Т-хелперов и моноцитов, а также увеличение процента цитотоксических Т-лимфоцитов и NK-клеток по сравнению с фоновыми значениями. Наблюдаемый иммунный дисбаланс указывает на то, что комплекс стрессовых факторов, ассоциированных с 28-суточной горизонтальной гипокинезией оказывает значительное влияние на иммунный ответ, что может являться причиной реактивации латентных патогенов (Uchakin et al. 2007).

Стоит также отметить влияние фактора изоляции на субклиническую реактивацию латентных вирусных патогенов. Так, в рамках 14-суточной изоляции в подводном экспериментальном комплексе было показано повышение содержания вирусной ДНК и специфических антител в слюне и моче в образцах, собранных до, во время и после погружения. В ходе эксперимента ВЭБ характеризовался многопиковой динамикой изменения содержания ДНК ВЭБ в слюне на фоне отсутствия существенных изменений титров противовирусных антител. В слюне испытуемых также отмечалось выделение ДНК ВВО на всех этапах пребывания в подводном гермообъекте, а уровень ВВО-специфических антител существенно повышался после погружения. Присутствие ДНК ЦМВ в моче на фоне её отсутствия в фоновый период и повышение уровня антител к ЦМВ в плазме крови также указывает на субклиническую реактивацию ЦМВ. Кроме того, в ходе эксперимента отмечалось значительное повышение титров антител, специфичных к ВПГ-1, что может свидетельствовать об инициации субклинической реактивации ВПГ-1 у обследованных (Mehta et al. 2005).

1.2.2. Реактивация латентных патогенов человека в условиях долгосрочных КП

В настоящее время в связи с перспективой полёта человека к Луне и Марсу наибольший интерес представляет изучение долгосрочного влияния экстремальных факторов среды на иммунный статус человека. Продолжительные исследования, проводимые на МКС, а также в рамках долгосрочных наземных экспериментов, позволяют оценить влияние длительного воздействия факторов КП на иммунитет человека, а также на реактивацию латентных патогенов.

Так, в ходе исследования образцов 23 космонавтов, участвовавших в долгосрочных КП продолжительностью 60 – 180 суток, у 8 испытуемых была обнаружена субклиническая реактивация ВЭБ, ВВО и/или ЦМВ. При этом до полёта ДНК исследуемых вирусов в биологических жидкостях испытуемых обнаружена не была. Также в рамках данного исследования было показано, что предполётный карантин членов экипажа не оказывает существенного влияния на частоту выявления вирусной ДНК во время полёта. Важно отметить, что частота субклинической реактивации, продолжительность обнаружения и число копий

вирусной ДНК в долгосрочных КП значительно выше, чем аналогичные показатели в краткосрочных полётах (Mehta et al. 2017). Кроме того, после долгосрочных КП вирусная ДНК сохраняется в биологических жидкостях организма в течение более продолжительного времени, чем после краткосрочных КП. Так, после долгосрочных КП ДНК ВВО и ЦМВ в слюне может сохраняться в течение 30 суток после приземления, в то время как после КП малой длительности вирусная ДНК перестаёт детектироваться уже после 3-5 дней после возвращения на Землю (Mehta et al. 2017; Rooney et al. 2019). Продолжительное выделение вируса после приземления может быть результатом более глубоких нарушений иммунной системы в ходе долгосрочных КП, что повышает риск развития клинических проявлений латентных инфекций как у космонавтов с иммуносупрессией, вызванной влиянием факторов КП, так и у серонегативных членов экипажа. Кроме того, ожидается, что в условиях КП в дальний космос за пределы пояса Ван Аллена под воздействием повышенного радиационного фона будут происходить более глубокие перестройки в иммунной системе, что может привести к развитию клинической картины заболеваний, вызванных латентными патогенами (Kunz et al. 2020).

В условиях долгосрочных наземных экспериментов, моделирующих факторы КП, также были выявлены случаи реактивации латентных патогенов. Так, в рамках трёхмесячного пребывания испытуемых в условиях АНОГ у 2 испытуемых отмечалась субклиническая реактивация ВВО на фоне отсутствия изменения титров специфических антител, хотя у здорового человека в нормальных условиях в слюне ДНК ВВО обычно не обнаруживается. В то же время, у ряда испытуемых отмечалась тенденция к увеличению числа копий ВЭБ в слюне. Важно отметить, что уровень кортизола в плазме и слюне испытуемых в течение АНОГ существенно не менялся. Это может указывать на то, что именно моделируемая микрогравитация, а не общий физиологический стресс, послужила причиной реактивации латентных патогенов (Crucian et al. 2009). В то же время в условиях 21-суточной АНОГ не было зафиксировано реактивации латентных герпесвирусов, что может свидетельствовать о влиянии особенностей программы АНОГ и продолжительности воздействия моделируемой микрогравитации на реактивацию латентных патогенов (Kelsen et al. 2012).

Наземной моделью, наиболее приближенной по условиям обитания к реальному долгосрочному КП, является зимовка на полярных станциях (Ильин. 2017; Crucian et al. 2014). Многочисленные антарктические исследования показали, что у персонала станций в ходе зимовок существенно меняется уровень гормонов стресса и иммунный статус (Feuerecker et al. 2014; Shirai et al. 2003; Strewé et al. 2019; Williams et al. 1986). Таким образом, иммунный дисбаланс может приводить к ослаблению иммунологического надзора за латентными инфекциями и способствовать реактивации латентных патогенов. Так, у некоторых полярников отмечалось повышение количества клеток, инфицированных ВЭБ, на фоне увеличения числа копий вирусной ДНК в

слоне и повышения титров антител, специфических к белкам литического цикла ВЭБ. Это может свидетельствовать о влиянии комплекса факторов, ассоциированных с долгосрочным пребыванием в условиях антарктической станции, на инициацию субклинической реактивации ВЭБ (Mehta et al. 2000; Tingate et al. 1997). Наиболее значимым результатом антарктических исследований иммунного статуса полярников стало обнаружение случаев развития клинической картины заболеваний, ассоциированных с латентными герпесвирусами. Так, среди 204 человек, участвовавших в 8-месячных зимовках на американских антарктических станциях, было зарегистрировано 5 случаев клинических проявлений ВВО, что примерно в 10 раз выше средней частоты заболеваемости ВВО среди населения. Важно отметить, что 4 из 5 заболевших принадлежали к возрастной группе 30-39 лет, обычно характеризующейся высокими показателями эффективности иммунного ответа. Полученные данные особенно показательны, поскольку полярные исследователи, так же как и космонавты, проходят серьёзный медицинский отбор и в основном считаются условно здоровыми (Reyes et al. 2017).

Таким образом, долгосрочное пребывание полярных исследователей в условиях изоляции на небольшой площади станции, ограниченный круг общения, монотония, гипокинезия, сенсорная и информационная депривация, способствующие повышению уровня психоэмоциональной напряжённости и астенизации организма и, как следствие, снижению протективных возможностей иммунной системы, существенно повышают риск развития осложнений вследствие реактивации латентных патогенов (Ильин. 2017; Kanas. 1997; Strewe et al. 2019). Кроме того, наибольшему риску подвергаются серонегативные сотрудники станции, поскольку при первичном контакте с вирусом в случае его реактивации у других полярников, на фоне общего угнетённого состояния иммунной системы возможно развитие первичной инфекции и сопутствующего ей комплекса клинических проявлений заболевания. Таким образом, полученные в ходе полярных зимовок данные имеют большое значение для понимания особенностей адаптации иммунной системы человека к условиям высоких широт, а также для оценки риска развития неблагоприятных последствий реактивации латентных инфекций человека в условиях долгосрочной изоляции, в том числе, в условиях долгосрочных КП.

Однако, несмотря на то, что влияние факторов, ассоциированных с КП, на реактивацию латентных патогенов вирусной природы изучено достаточно подробно, практически отсутствуют данные о реактивации бактериальных патогенов, а также микст-латентных инфекций в условиях КП, наземных экспериментов и антарктических станций. Так, есть данные, указывающие на влияние литической инфекции таких латентных вирусных патогенов как ВПГ-1, ВПГ-2, ВГЧ-6 и ЦМВ на развитие персистенции хламидий в клеточных культурах (Deka et al. 2006; Prusty et al. 2012; Vanover et al. 2008). Также показано, что первичная инфекция и реактивация *Chlamydia trachomatis* может стимулировать реактивацию ВГЧ-6 (Prusty et al. 2013). Исходя из этого,

исследование реактивации латентных бактериальных патогенов, а также развития микст-инфекционного процесса представляется важно задачей, направленной на сохранение здоровья членов экипажа в условиях КП и полярных экспедиций, а также участников наземных экспериментов.

1.2.3. Последствия реактивации латентных инфекций под воздействием факторов КП

В связи с высокой частотой выявления случаев субклинической реактивации латентных патогенов в условиях КП и наземных модельных экспериментов, возникает вопрос том, насколько высок риск развития клинических проявлений латентных инфекций в связи с длительным воздействием на организм человека негативных факторов окружающей среды. В ходе многолетнего исследования, включающего 46 космонавтов-участников 38 полётов на МКС средней продолжительностью около 6 месяцев, было выявлено 6 случаев лабиального герпеса, что соответствует в среднем 0,3 случаям заболевания на год полёта. При этом 3 из 6 случаев пришлось на первый месяц полёта – период ранней адаптации к условиям КП. Также было зафиксировано 23 случая кожной сыпи неизвестной этиологии, что соответствует примерно 1,1 случаю заболевания на год полёта (Crucian et al. 2016). При этом частота выявления кожной сыпи различной этиологии среди населения составляет примерно 0,044 случая в год, что в 25 раз меньше, чем в условиях долгосрочных КП (Cherry et al. 2003). Среди основных причин появления сыпи можно выделить нарушение гигиены, атипичная герпесвирусная инфекция и фотодерматит (Ilscus et al. 2009). Кроме того, у одного из участников долгосрочного полёта на МКС на фоне повышения концентрации ряда провоспалительных цитокинов был выявлен стойкий дерматит, ассоциированный с ВПГ-1. Во время полёта генетический материал вируса был выявлен в образцах слюны и поражённой кожи, при этом после приземления в образцах слюны также отмечалась высокая вирусная нагрузка, хотя до полёта вирусная ДНК в биологических жидкостях не выявлялась (Mehta et al. 2022).

Даже субклиническая реактивация латентных патогенов способна существенно повлиять на восприимчивость организма к негативным факторам внешней среды. Так, показано, что стимулированная реактивацией экспрессия ядерного антигена ВЭБ (EBNA1) приводит к увеличению синтеза активных форм кислорода и, как следствие, повышает частоту повреждений ДНК В-клеток, являющихся носителями вируса (Wang et al. 2020). Кроме того, вирусный белок BHRF1, экспрессирующийся при реактивации ВЭБ и обладающий антиапоптотической и IFN-ингибирующей активностью, способен подавлять апоптоз ВЭБ-инфицированных В-лимфоцитов и, как следствие, повышать эффективность продукции вирусных частиц в условиях повышенной радиации и моделируемой микрогравитации (Brinley et al. 2013; Glon et al. 2022). Таким образом,

повышение частоты повреждения ДНК в комплексе с увеличением выживаемости инфицированных клеток существенно повышает риск развития клинических проявлений реактивации ВЭБ, что особенно опасно в условиях КП в дальний космос.

Таким образом, в отличие от острых инфекционных заболеваний, частоту возникновения которых у космонавтов можно снизить путём введения предполётного карантина, реактивацию латентных инфекций вирусной и бактериальной природы контролировать весьма затруднительно (Wooley, McCollum. 1975). При этом в связи с конфиденциальностью медицинских данных космонавтов сложно установить реальную частоту клинических проявлений реактивации латентных инфекций. Следовательно, несмотря на тщательный предполётный медицинский контроль состояния здоровья экипажа всегда существует риск реактивации моно- или микст-латентных патогенов и развития заболеваний, ассоциированных с ними.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1. Объём исследования

Все проведенные эксперименты проходили с участием испытуемых-добровольцев, подписавших форму добровольного информированного согласия на участие в исследовании. Научная программа каждого из рассмотренных в данной работе эксперимента утверждалась на заседании Учёного Совета ГНЦ РФ-ИМБП РАН с последующим одобрением Комиссией по биомедицинской этике ГНЦ РФ-ИМБП РАН. Всего в исследовании приняли участие 27 потенциально здоровых мужчин и 4 потенциально здоровых женщин (Таблица 1).

Таблица 1. Перечень проведённых экспериментов

№	Направления исследования	Продолжительность эксперимента, сутки	Количество испытуемых (мужчины и женщины)		Возраст испытуемых, лет
			М	Ж	
Эксперимент с моделируемой микрогравитацией					
1.	Эксперимент с 21-суточной «сухой» иммерсией	21	9	0	18-30
Изоляционные эксперименты в гермообъекте с искусственной средой обитания					
2.	Эксперимент «Эскиз»	14	4	2	25-40
3.	Эксперимент «SIRIUS-21»	240	3	2	29-44
Изоляционный эксперимент в условиях полярной станции					
4.	64 Российская антарктическая экспедиция на станцию Восток	~330	11	0	35-67

2.2. Условия проведения экспериментов

Материалом для исследования служила венозная кровь, моча и слюна испытуемых. Венозная кровь была взята из локтевой вены с помощью стандартных вакуумных систем «BD Vacutainer» (Greiner-Bio-One, Австрия) со стандартным содержанием антикоагулянта (КЗ-ЭДТА) или разделительным гелем для получения сыворотки. Для получения плазмы и сыворотки кровь центрифугировали 10 минут при скорости вращения 3000 об/мин. Также были собраны образцы утренней порции мочи. Взятие слюны проводилось утром натощак до чистки зубов. Биообразцы были заморожены и хранились при температуре -20°C.

2.2.1. Наземный модельный эксперимент 21-суточная «сухая» иммерсия

Стенд «сухая» иммерсия (СИ) является моделью для изучения влияния микрогравитации на организм человека, разработанной в 1970-х годах в ГНЦ РФ-ИМБП РАН Е.Б. Шульженко и И.Ф. Виль-Вильямс (Козловская. 2008). СИ воспроизводит действие таких эффектов микрогравитации на организм человека как безопорность, перераспределение жидкости в краниальном направлении, снижение локальных весовых нагрузок. В ходе эксперимента испытуемый погружается до уровня шеи в иммерсионную ванну, покрытую специальной эластичной водонепроницаемой плёнкой большой площади. При этом дополнительные приспособления для придания опоры испытуемому не используются. Температура воды в ванне поддерживается на комфортном для испытателя уровне в пределах 32-34°C. Распорядок дня включает восьмичасовой сон, трёхразовое питание, комплекс научных экспериментов и вечерние гигиенические процедуры за пределами иммерсионной ванны длительностью не более 15 минут (также в положении лёжа) (Томиловская и др. 2020).

В эксперименте с 21-суточной СИ взятие проб венозной крови, а также сбор образцов слюны и мочи проводился в утренние часы за 7 дней до начала иммерсии, на 7, 14 и 21 сутки пребывания в иммерсионной ванне, а также на 7 сутки после завершения иммерсии.

2.2.2. Изоляционные эксперименты в гермообъекте с искусственной средой обитания

Рассматриваемые в настоящей работе изоляционные эксперименты проводились на базе Наземного экспериментального комплекса (НЭК) ГНЦ РФ-ИМБП РАН, в рамках которого возможно моделировать космические миссии различной продолжительности, регулируя при этом жилой объём, температуру, освещённость, влажность, давление, газовый состав атмосферы внутри жилых и рабочих модулей. Данный комплекс был создан по инициативе академика С.П. Королёва как модель тяжёлого космического корабля для моделирования долгосрочных КП в дальний космос и представляет собой металлические, горизонтально расположенные цилиндры, соединённые между собой переходами с герметично закрывающимися люками.

В рассматриваемых наземных экспериментах поддерживались следующие условия среды обитания: температура газовой среды $22-25^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$, относительная влажность воздуха 50-75%, общее давление газовой среды 660-860 мм рт. ст., парциальное давление кислорода 140-200 мм рт. ст., парциальное давление углекислого газа до 7 мм рт. ст., шум в жилой зоне в пределах 60 Дб.

2.2.2.1. Изоляционный эксперимент «Эскиз»

Краткосрочный 14-суточный изоляционный эксперимент «Эскиз» моделировал исследовательскую миссию к Луне на корабле «Орлёнок» и высадку членов экипажа на лунную поверхность с использованием приборов виртуальной реальности. Особенностью данного эксперимента явилось нахождение испытуемых в гермообъекте малого объёма (8-12 кв. м.), исходно рассчитанного на 3-4 человек, что создавало дополнительный фактор психоэмоциональной нагрузки. В данном эксперименте приняли участие 6 добровольцев-испытуемых возрастом от 25 до 40 лет, среди которых были 4 мужчины и 2 женщины.

Сбор образцов венозной крови, мочи и слюны проводился утром натощак за 7 и 2 суток до начала изоляции, на 3, 7 и 14 сутки пребывания в гермообъекте и на 7 сутки после завершения изоляции.

2.2.2.2. Изоляционный эксперимент «SIRIUS-21»

Долгосрочный 240-суточный изоляционный эксперимент «SIRIUS-21» имитировал межпланетную исследовательскую миссию, включающую выход корабля на околоземную орбиту, полёт до планеты, её орбитальный облёт и комплекс исследовательских мероприятий на орбите, приземление экспедиционного модуля на планету, а также возвращение экипажа на Землю. В рамках данного эксперимента был задействован значительно больший объём комплекса, чем в эксперименте «Эскиз». В данном изоляционном эксперименте приняли участие 5 добровольцев-испытуемых, среди которых были 3 мужчины и 3 женщины. Фоновый биоматериал был взят за 30 суток до начала изоляции. В период пребывания в гермообъекте образцы венозной крови, мочи и слюны были взяты на 7, 30, 114, 115, 127, 195, 204 и 240 сутки эксперимента. Кроме того, материал был собран на 7 сутки после завершения изоляции.

2.2.3. Многомесячная изоляция на антарктической станции

Российская антарктическая станция Восток расположена в 1253 км от Южного полюса и в 1260 км от ближайшего побережья на ледниковом куполе на высоте 3488 метров над уровнем моря. Среднее атмосферное давление в районе станции составляет 460 мм. рт. ст. (Ильин. 2017). В период работы 64 Российской антарктической экспедиции были зафиксированы колебания температуры от -82,1°C до -23,2°C (Рисунок 1).



Рисунок 1. Динамика изменения температуры воздуха в ходе 64 Российской антарктической экспедиции на станцию Восток

В рамках данного этапа работы были обследованы 11 полярных исследователей мужского пола в возрасте от 35 до 67 лет, принимавших участие в 64 Российской антарктической экспедиции на станцию Восток. Образцы венозной крови, мочи и слюны были взяты утром натошак до (на борту Научно-исследовательского судна «Академик Зубов» на пути следования в Антарктиду) и во время (2, 4, 6, 10 и 11 месяцы зимовки) пребывания на станции Восток. Биообразцы были заморожены и хранились при температуре -20°C вплоть до возвращения экспедиции в Россию и передачи образцов ГНЦ РФ-ИМБП РАН.

2.3. Исследуемые патогены

В исследуемых образцах плазмы, мочи и слюны испытуемых была определена концентрация ДНК (МЕ/мл) латентных патогенов человека вирусной и бактериальной природы, а в сыворотке – титры специфических антител (Таблица 2).

Таблица 2. Исследуемые в работе патогены и типы специфических антител

Патоген	Принятое сокращение	Исследуемые специфические антитела
Вирус простого герпеса 1 и 2 типа	ВПГ-1/2	ВПГ-1 IgG; ВПГ-2 IgG; авидность IgG к ВПГ-1/2
Вирус ветряной оспы	ВВО	IgG; IgG к поверхностному гликопротеину gE
Вирус Эпштейна-Барр	ВЭБ	IgG к капсидному белку VCA; авидность IgG к капсидному белку VCA; IgG к ядерному антигену EBNA-1; IgG к раннему антигену EA
Цитомегаловирус	ЦМВ	IgG; IgG к белку IEA; авидность IgG к ЦМВ
Вирус герпеса человека 6 типа	ВГЧ-6	IgG
Вирус герпеса	ВГЧ-8	IgG

человека 8 типа		
<i>Mycoplasma hominis</i>	<i>Mycoplasma hominis</i>	IgG; IgA
<i>Ureaplasma urealyticum</i>	<i>Ureaplasma urealyticum</i>	IgG; IgA
<i>Chlamydia trachomatis</i>	<i>Chlamydia trachomatis</i>	IgG; IgA; IgG к белку cHSP60; IgG к главному белку наружной мембраны MOMP и мембрано-ассоциированному плазмидному белку Pgp3 <i>Chlamydia trachomatis</i>

2.4. Выделение ДНК

Выделение общей ДНК проводилось из 1 мл слюны, 1 мл мочи и 0,2 мл плазмы с антикоагулянтом КЗ-ЭДТА по стандартному протоколу с использованием коммерческого набора ДНК-экстракция 3 (АО «Вектор-бест», Россия).

2.5. Полимеразная цепная реакция в реальном времени

Вирусная нагрузка (МЕ/мл) в образцах, выделенных из мочи, слюны и плазмы, была определена методом полимеразной цепной реакции в реальном времени (ПЦР-РВ) по стандартному протоколу с использованием коммерческих наборов для специфического выявления ДНК РеалБест ДНК (АО «Вектор-бест», Россия). В качестве ДНК сравнения был использован внутренний контроль, входящий в состав набора для выделения ДНК-экстракция 3 (АО «Вектор-бест», Россия). Все реакции проводились в 3 или 5 независимых повторах. Протокол амплификации состоял из 3 стадий:

- 1 стадия: 50°C – 2 минуты;
- 2 стадия: 95°C – 2 минуты;
- 3 стадия: 40 циклов (94°C – 10 сек + 60°C – 20 сек).

Интенсивность флуоресценции считывали после стадии элонгации. Детекция проводилась на приборе Bio-Rad CFX-96 (Bio-Rad Laboratories, США). Для обработки данных использовалась программа Bio-Rad CFXManager версия 3.1. Каждая реакция включала анализ кривых плавления для подтверждения специфичности и однородности ПЦР-продуктов.

2.6. Иммуноферментный анализ

Титры специфических антител к исследуемым патогенам и индекс их авидности определялись методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием коммерческих наборов по стандартным протоколам производителя (АО «Вектор-бест», Россия) (Таблица 2). Содержание цитокинов в сыворотке крови (TNF- α , IL1- α , IL1- β , IL-3, IL-6, IL-8, IL-10, IFN- α , IFN- γ , IL-12, MCP1, IP10, GM-CSF) определяли с помощью мультиплексного анализа с использованием коммерческой панели MILLIPLEX MAP Human Cytokine/Chemokine Magnetic Bead Panel - Premixed 41 Plex (Merck Millipore, США). Уровень кортизола определяли с помощью коммерческого набора DBC (Diagnostics Biochem, Канада, Великобритания), а уровни адреналина и норадреналина измеряли с помощью набора CatCombi ELISA (IBL international, Германия). Измерение проводилось в 3 повторах. Детекцию проводили с помощью спектрофотометрии.

В основе метода ИФА лежит реакция взаимодействия антитела сыворотки крови к определённому белку исследуемого патогена со специфичным к нему антигеном, закрепленном на твердом субстрате, с образованием иммунного комплекса. После инкубации и отмывки от остатков сыворотки комплекс антиген–антитело инкубируют с вторичными антителами, меченными пероксидазой хрена, катализирующей реакцию изменения окраски смеси пропорционально концентрации исследуемого антитела в сыворотке.

2.7. Проточная цитофлуориметрия

Определение абсолютного и относительного количества лимфоцитов, моноцитов и гранулоцитов в периферической крови проводили на автоматическом гематологическом анализаторе Celltac- α MEK 6318K (Япония).

Для определения поверхностных и внутриклеточных маркеров субпопуляций иммунных клеток был использован мультипараметрический метод иммунофлуоресцентного анализа с использованием панели моноклональных антител, в состав которой входили антитела к TLR1 (CD281(TLR1)-PE, eBioscience, США), TLR2 (CD282(TLR2)-FITC, eBioscience, США), TLR3 (CD283(TLR3)-PE, eBioscience, США), TLR4 (TLR4-FITC, Nycult Biotech, Нидерланды), TLR5 (TLR5-PE, Invitrogen, США), TLR6 (TLR6-PE, Nycult Biotech, Нидерланды), TLR8 (TLR8-PE, Invitrogen, США), TLR9 (CD289(TLR9)-PE, eBioscience, США), CD14 (FITC, PE- eBioscience, США), CD19 (FITC, PE, eBioscience, США), CD3 (FITC, PE, eBioscience, США), CD4 (FITC, PE, eBioscience, США), CD8 (FITC, PE, eBioscience, США), CD16/56 (FITC, PE, eBioscience, США), CD45/14 (FITC, PE, Beckman Coulter, США), CD69 (FITC, PE, eBioscience, США), CD25 (Milenity

Biotec, Германия), CD62L (Miltenity Biotec, Германия), CD45RA (Miltenity Biotec, Германия), CD45RO (Miltenity Biotec, Германия).

Для определения экспрессии исследуемых рецепторов на поверхности иммунокомпетентных клеток к 50 мкл цельной крови с антикоагулянтом КЗ-ЭДТА добавляли 10 мкл соответствующих моноклональных антител. Смесь инкубировали в темноте при комнатной температуре в течение 20 минут. Лизис эритроцитов осуществлялся с помощью 50 мкл лизирующего раствора OptiLyse B (Beckman Coulter, США) в ходе 10-минутной инкубации при комнатной температуре. Несвязавшиеся антитела и эритроцитарный лизат удалялись в ходе двукратной отмывки раствором CellWash (Becton Dickinson, США) путем центрифугирования при 1500 об/мин в течение 5 минут.

Окрашивание внутриклеточных TLR3, TLR8 и TLR9 осуществлялось с помощью коммерческого набора для фиксации и пермеабилзации клеток IntraPrep Permeabilization Reagent (Beckman Coulter, США) согласно инструкции производителя. Детекцию осуществляли с помощью проточного цитофлуориметра NAVIOS (Navios Flow Cytometer, Beckman Coulter, США), данные визуализировали и обрабатывали с помощью CellQuest Pro и Kaluza Analysis.

2.8. Оценка психоэмоционального статуса

При расчёте параметров эмоционального фона коллектива полярников использовались данные личной беседы с участниками экспедиции и оценка их психологического состояния по ряду параметров: эмоциональный подъём, меланхолия, эмоциональное напряжение, выраженный психогенный стресс. Также отмечались конфликтные ситуации и случаи медицинского вмешательства. Для количественной оценки психоэмоционального состояния коллектива в целом каждому рассматриваемому эмоциональному состоянию присваивали числовой эквивалент: эмоциональный подъем – (1), меланхолия и эмоциональное напряжение – (-0,5), стресс, конфликт, медицинское вмешательство – (-1). Далее эти значения были суммированы по всем испытуемым для оценки общего эмоционального фона в коллективе.

2.9. Оценка геомагнитной активности

В условиях антарктической экспедиции оценка геомагнитной активности осуществлялась с помощью К-индекса. К-индекс представляет собой показатель геомагнитной активности, вычисляемый как максимальное колебание горизонтальной компоненты магнитного поля Земли в течение трёхчасового интервала, выраженное целым числом от 0 до 9, где 0 – спокойное

магнитное поле, а 9 – экстремальная геомагнитная буря. Мониторинг данного параметра осуществлялся членами экспедиции ежедневно каждые 3 часа с помощью цифрового магнитовариационного комплекса MicroLog с блоком трёхкомпонентных датчиков, разработанным Федеральным государственным бюджетным учреждением науки Институтом земного магнетизма, ионосферы и распространения радиоволн им. Н.В. Пушкова РАН. Обработка данных и расчёт значений К-индекса производились с помощью программного комплекса «OPER».

2.10. Статистический анализ

Статистическая обработка данных велась с помощью программного обеспечения GraphPad Prism 8.0.2. (GraphPad Software Inc., США). Для расчета достоверности различий средних значений концентрации вирусной ДНК и титров специфических антител между последовательными этапами экспериментов у каждого испытуемого в отдельности использовался односторонний критерий ANOVA с множественным апостериорным тестом Тьюки. Различия считались достоверными при уровне значимости $p < 0,05$. При этом в представленных данных одна звездочка (*) указывает на значение $p \leq 0,05$, а две звёздочки (**) - на значение $p \leq 0,01$ в используемом критерии.

Корреляционный анализ проводился с помощью непараметрического критерия ранговой корреляции Спирмена. Коэффициент корреляции также считался достоверным при уровне значимости $p < 0,05$.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ОБСУЖДЕНИЕ

3.1. Реактивация латентных патогенов в условиях многомесячного пребывания на российской антарктической станции Восток.

Уникальность многомесячного пребывания человека в условиях полярной станции заключается в том, что, несмотря на современные средства связи и транспорта, люди на длительное время оказываются почти полностью отрезанными от окружающего мира в крайне экстремальных условиях и вынуждены решать возникшие проблемы без помощи извне. В этом смысле полярная зимовка представляет собой наземную модель, приближенную по своим условиям к долгосрочному КП.

В ходе 64 Российской антарктической экспедиции на станцию Восток у всех одиннадцати обследованных полярников методом ПЦР в реальном времени была выявлена ДНК хотя бы одного латентного патогена в слюне и/или плазме. Так, у двух обследованных (№ 6 и 11) была выявлена ДНК ВПГ-1/2, а ДНК ВЭБ и ВГЧ-6 обнаруживалась в биообразцах всех одиннадцати участников хотя бы на одном из этапов экспедиции. При этом ни в одном из образцов мочи ДНК исследуемых патогенов не была обнаружена.

Важно отметить, что уже на этапе предэкспедиционной подготовки в слюне десяти из одиннадцати членов экспедиции (кроме № 11) была обнаружена ДНК ВЭБ и/или ВГЧ-6 (Рисунок 2 А, Б). При этом до прибытия на станцию вирусная ДНК в плазме крови была выявлена только у 1 участника экспедиции (№ 4) (Рисунок 2 А). Следует отметить, что аналогичные результаты ранее были показаны в предполётный период при изучении биологических жидкостей космонавтов на предмет содержания ДНК латентных герпесвирусов (Mehta et al., 2014). Полученные результаты представляются вполне логичными, поскольку как предстартовый период подготовки космонавтов, так и предэкспедиционная подготовка полярных исследователей характеризуются высоким уровнем психоэмоциональной напряжённости и усталостью, что существенно влияет на протективные возможности иммунной системы.

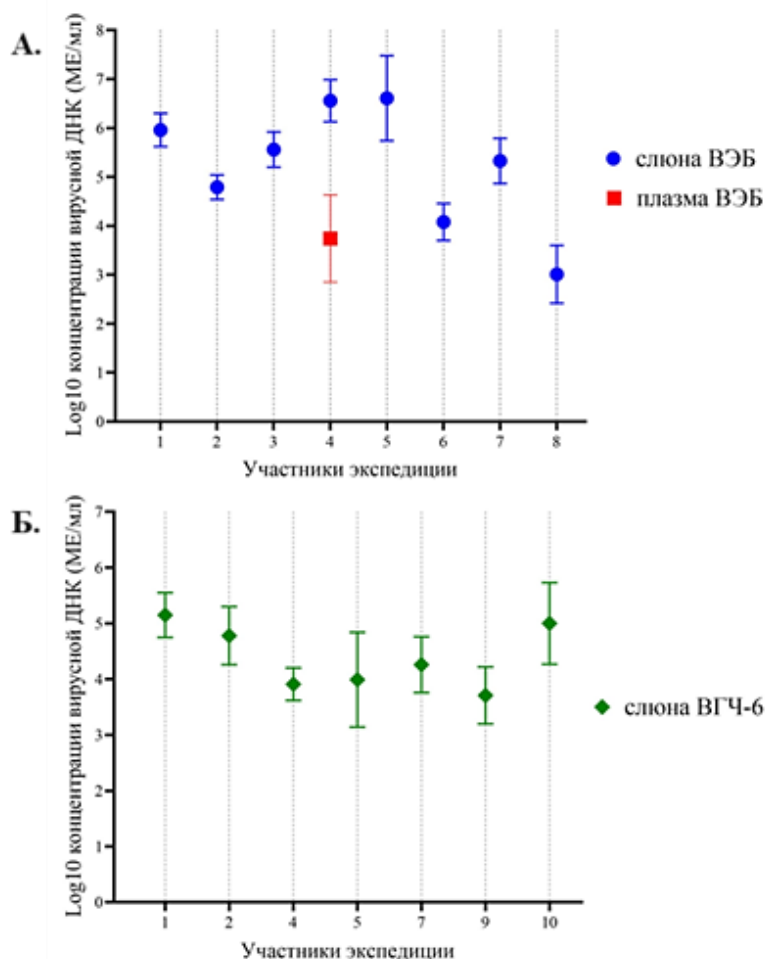


Рисунок 2. А. Фоновые значения содержания ДНК ВЭБ в слюне и плазме участников экспедиции. **Б.** Фоновые значения содержания ДНК ВГЧ-6 в слюне участников экспедиции. Данные представлены в виде десятичного логарифма средних значений концентрации вирусной ДНК в биоматериале обследованных (МЕ/мл) $\pm$ стандартное отклонение.

Исследование содержания ДНК латентных патогенов в биологических жидкостях полярников во время пребывания на станции Восток выявило значительные различия её динамики для каждого из обнаруженных вирусов, а также высокую степень индивидуальной вариабельности полученных результатов. Так, у всех одиннадцати полярников хотя бы на одном из этапов экспедиции в биообразцах была выявлена ДНК ВГЧ-6 (Рисунок 3). У двух обследованных (№ 6 и 10) максимальный уровень вирусной ДНК пришёлся на второй месяц пребывания на станции на фоне стабильно низкого уровня специфических антител (Рисунок 3 Б, Г). При этом для одного из полярников (№ 6) можно говорить о субклинической реактивации ВГЧ-6 в данный период, поскольку в фоновый период вирусная ДНК в слюне обнаружена не была.

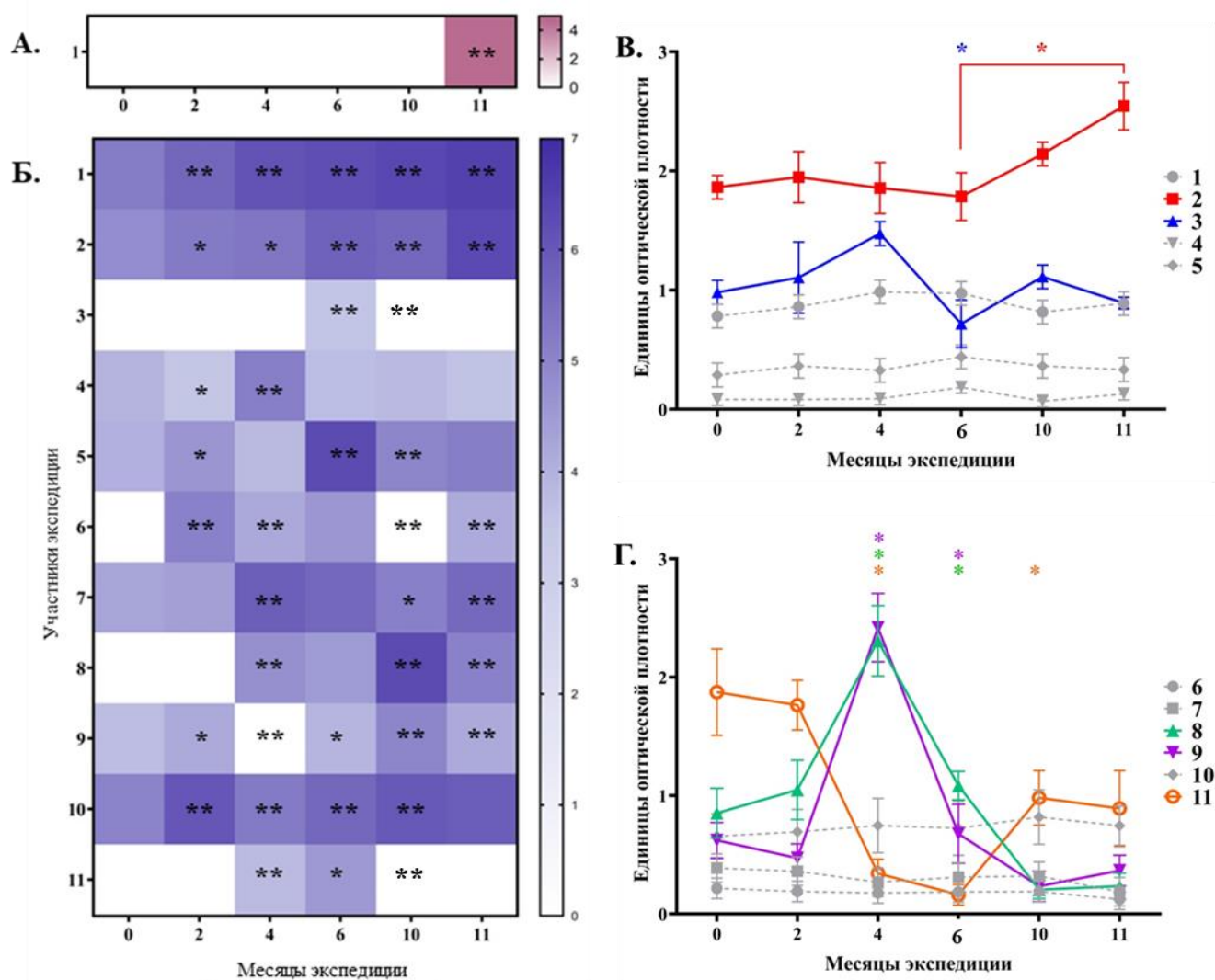


Рисунок 3. Динамика содержания ДНК ВГЧ-6 в плазме (А) и в слюне (Б) участников экспедиции. Данные представлены в виде десятичного логарифма средних значений концентрации вирусной ДНК в биоматериале обследованных (МЕ/мл). **В.** Динамика изменения титров антител IgG к ВГЧ-6 в плазме участников экспедиции № 1 – 5. **Г.** Динамика изменения титров антител IgG к ВГЧ-6 в плазме участников экспедиции № 6 – 11. Данные представлены в виде единиц оптической плотности (е.о.п.) $\pm$ стандартное отклонение. (*) – значение $p \leq 0,05$. (**) – значение $p \leq 0,01$ в одностороннем тесте ANOVA с апостериорным тестом Тьюки при парном сравнении.

Ещё у пяти обследованных (№ 3, 4, 5, 7 и 11) пик содержания ДНК ВГЧ-6 в слюне пришёлся на 4-6 месяцы пребывания на станции (Рисунок 3 Б). Причём только у одного из них (№ 3) в это время наблюдалось снижение уровня специфических антител (Рисунок 3 В). При этом для трёх участников экспедиции (№ 3, 8, 11) можно говорить о субклинической реактивации ВГЧ-6, связанной с первичным обнаружением вирусной ДНК в биологических образцах, в данный период.

В то же время ещё у одного полярника (№ 9) было показано наличие вирусной ДНК в фоновый период и на второй месяц пребывания на станции, при этом после элиминации вируса из слюны в период между 2 и 6 месяцами зимовки отмечалось его повторное появление на 6 месяце экспедиции. Одним из наиболее вероятных объяснений наблюдаемой динамики литической инфекции в данный период может быть временное подавление функциональных возможностей иммунной системы, ставшее, вероятно, причиной ослабления иммунологического контроля латентных инфекций. Об этом косвенно свидетельствует отсутствие значимых изменений титров специфических антител к ВГЧ-6 на фоне статистически значимых изменений концентрации вирусной ДНК в слюне, а в некоторых случаях и субклинической реактивации патогена (Рисунок 3).

У четырёх полярников (№ 1, 2, 8 и 9) максимальный уровень вирусной ДНК отмечался на поздних этапах экспедиции – на десятый и/или 11 месяц зимовки (Рисунок 3 Б). При этом у одного из трёх обследованных (№ 1) одновременно с повышением выделения в слюне, на одиннадцатом месяце пребывания на станции вирусная ДНК проявилась и в плазме крови на фоне стабильного уровня специфических антител (Рисунок 3 А, В). Данный факт может говорить о значительном снижении иммунологического надзора за репликацией ВГЧ-6.

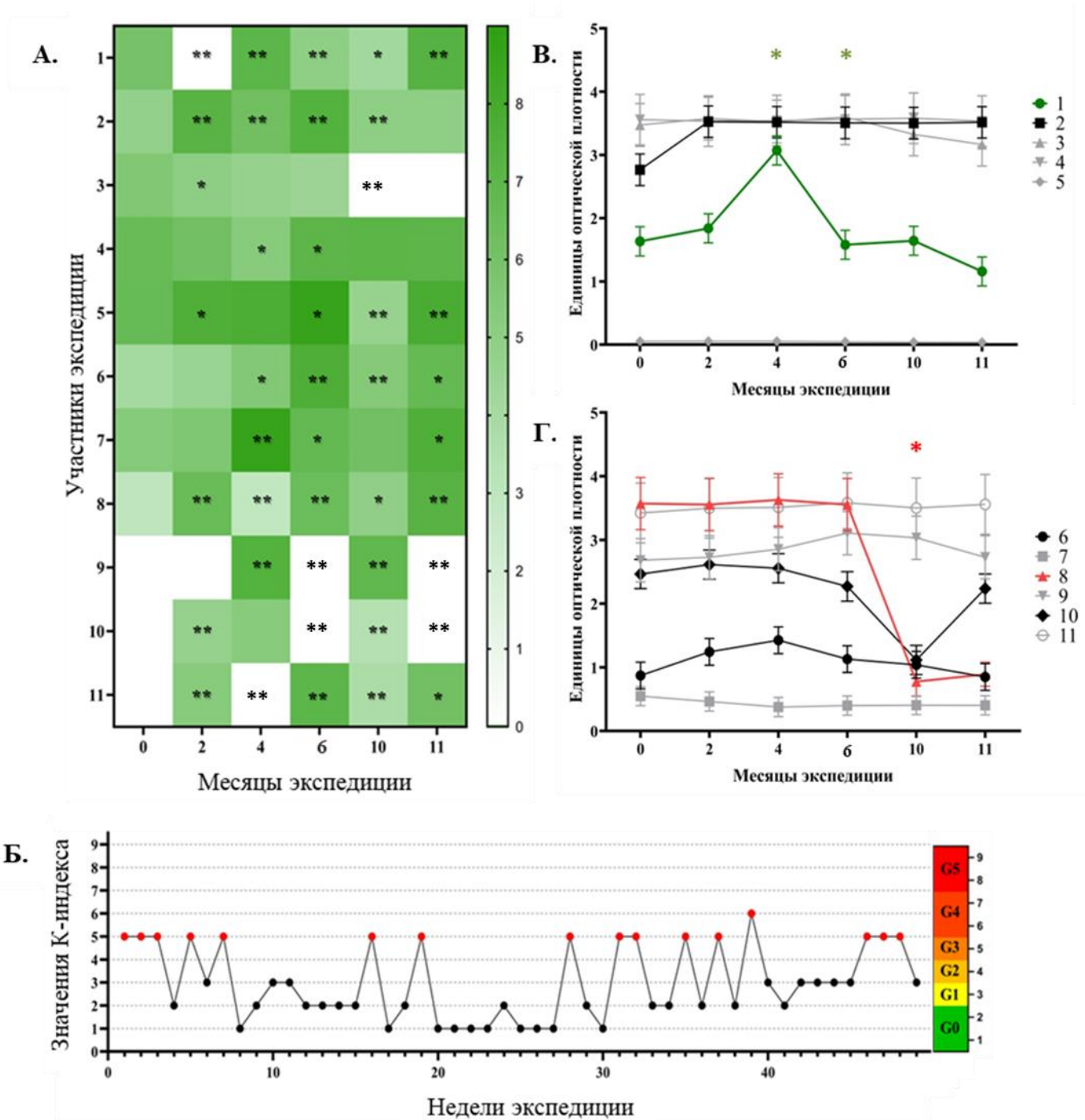


Рисунок 4. А. Динамика содержания ДНК ВЭБ в слюне участников экспедиции. Данные представлены в виде десятичного логарифма средних значений концентрации вирусной ДНК в биоматериале обследованных (МЕ/мл). Б. График колебания геомагнитной активности в течение 49 недель экспедиции. Красные точки – значения К-индекса 5 и выше, что соответствует умеренной геомагнитной буре. В. Динамика изменения титров антител IgG к белку NA ВЭБ в крови участников экспедиции № 1 – 5. Г. Динамика изменения титров антител IgG к белку NA ВЭБ в крови участников экспедиции № 6 – 11. Данные представлены в виде единиц оптической плотности (е.о.п.) $\pm$ стандартное отклонение. (*) – значение $p \leq 0,05$, (**) – значение $p \leq 0,01$ в одностороннем тесте ANOVA с апостериорным тестом Тьюки при парном сравнении. G0 –

спокойный геомагнитный фон. G1 – усиленный геомагнитный фон. G2 – активный геомагнитный фон. G3 – слабая магнитная буря. G4 – средняя магнитная буря. G5 – мощная магнитная буря.

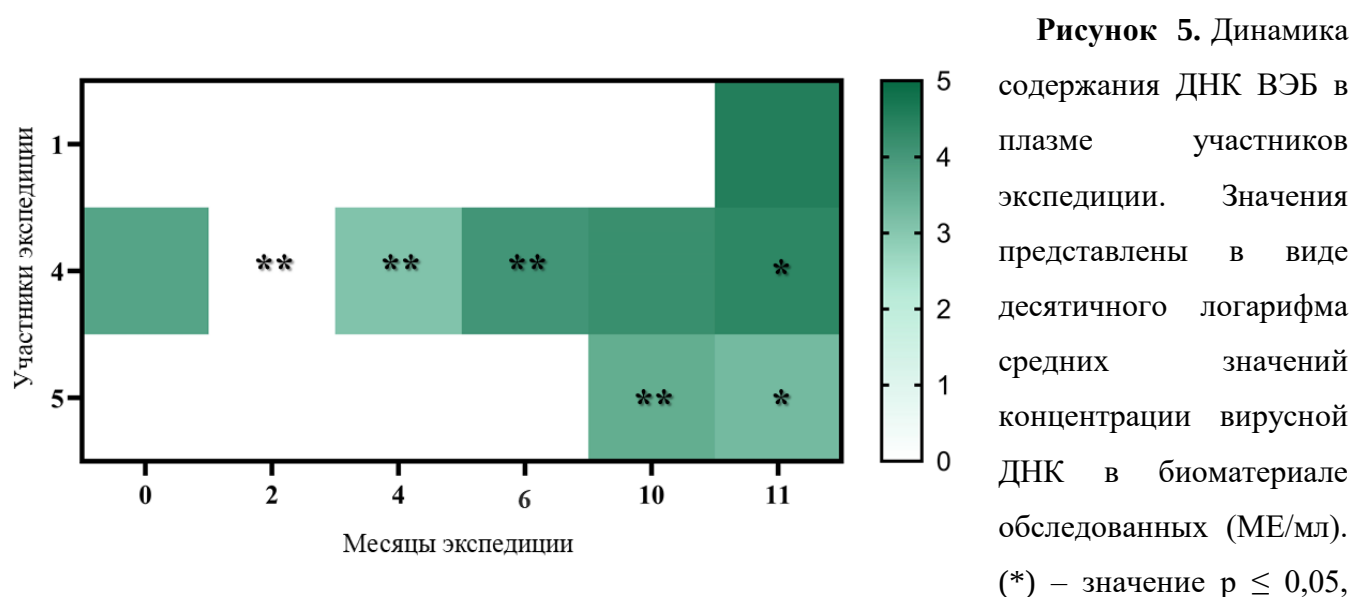
ДНК ВЭБ, так же как и ВГЧ-6, была обнаружена в слюне и/или плазме всех 11 обследованных хотя бы на одном из этапов экспедиции. При этом в большинстве случаев динамика содержания вирусной ДНК в слюне носила двухпиковый характер. Так, у семи из одиннадцати обследованных первый пик концентрации вирусной ДНК приходится на середину зимовки, а второй – на её завершающий этап (№ 1, 5, 6, 7, 9, 10, 11) (Рисунок 4 А). Интересно отметить, что данные пики приблизительно совпадают с периодами повышенной геомагнитной активности (Рисунок 4 Б). Это согласуется с данными литературы, описывающими взаимосвязи повышенной геомагнитной активности с развитием иммунодефицитных состояний, в том числе у здоровых людей, что может быть одной из причин снижения иммунологического контроля латентных инфекций и инициации реактивации (Stoupe et al., 1995; Tracy et al., 2022). В то же время малое количество исследованных временных точек не позволяет установить чёткие корреляции между уровнем геомагнитной активности и концентрацией вирусной ДНК в слюне, однако даёт основание предполагать наличие прямой зависимости между этими параметрами. Данная гипотеза, разумеется, требует дальнейших подтверждений.

Ещё у двух человек (№ 3 и 4) пик концентрации вирусной ДНК в слюне приходился на предэкспедиционный период (Рисунок 4 А). Причем у одного человека (№ 3) в дальнейшем концентрация вирусной ДНК снижалась вплоть до полной элиминации к 10 месяцу пребывания на станции. У второго человека (№ 4) наблюдалось постепенное снижение содержания вирусной ДНК в слюне с дальнейшим повышением к десятому месяцу зимовки. При этом у обоих обследованных динамика концентрации ДНК ВЭБ в слюне наблюдалась на фоне стабильно высоких титров антител к ядерному (NA IgG) и капсидному (VCA IgG) антигенам, а также стабильно низких титров антител к раннему (EA IgG) антигену (Рисунок 4 В; Приложение 1, 2).

Ещё у двух членов экспедиции (№ 2 и 8) первый пик концентрации ДНК ВЭБ пришёлся на второй месяц зимовки, что может говорить об ослаблении функциональной активности иммунной системы в период ранней адаптации к условиям пребывания на станции Восток (Рисунок 4 А).

В то же время у трёх полярников (№ 1, 4 и 5) вирусная ДНК была выявлена и в плазме крови (Рисунок 5). У двух из них (№ 1 и 5) ДНК ВЭБ в плазме обнаруживалась на завершающем этапе экспедиции (на 10-11 месяц). Ещё у одного участника (№4) вирусная ДНК конститутивно присутствовала и в слюне, и в плазме на протяжении всей экспедиции за исключением второго месяца пребывания на станции, когда вирусная ДНК обнаруживалась в слюне, но не в плазме

крови. Данные наблюдения, как и в случае выявления ВГЧ-6 в плазме испытуемого №1, могут свидетельствовать об иммунном истощении у некоторых полярников к концу экспедиции (Рисунок 3 А; Рисунок 5).



Важно отметить, что ни у одного из обследованных не было обнаружено повышения титров антител IgG к раннему антигену ВЭБ EA, свидетельствующему об остром течении заболевания, в том числе, о реактивации вируса (Приложение 1). В то же время титры антител IgG к вирусному капсидному антигену VCA – маркёру давно перенесённой инфекции, оставались стабильно высокими (Приложение 2). При этом больше чем у половины обследованных индекс авидности антител IgG к VCA демонстрировал снижение ближе ко второй половине периода пребывания на станции (Приложение 3).

Титры антител IgG к ядерному антигену NA – позднему вирусному белку ВЭБ, маркёру хронической инфекции, имели тенденцию к незначительному повышению на ранних этапах зимовки только у трёх из одиннадцати исследуемых (№ 1, 2 и 6) (Рисунок 4 В, Г). У одного участника экспедиции (№ 5) антитела к ядерному антигену ВЭБ не обнаруживались ни в одном из исследованных образцов, включая фоновые (Рисунок 4 В). Также у двух человек (№ 8, 10) к десятому месяцу зимовки наблюдалось четырёхкратное снижение титров антител к EBNA (Рисунок 4 Г). У остальных титры антител к ядерному белку ВЭБ в ходе экспедиции значительно не менялись (Рисунок 4 В, Г).

Снижение индекса авидности антител к вирусному капсидному белку, а также отсутствие антител к раннему белку EA на фоне повышения концентрации ДНК ВЭБ в слюне может

свидетельствовать об общей иммуносупрессии, которая, в свою очередь, может являться причиной снижения иммунологического контроля латентных вирусных инфекций (Mehta et al. 2014).

Также следует отметить, что у двух полярных исследователей из одиннадцати (№ 6 и 11) на завершающем этапе пребывания на станции Восток наблюдалась субклиническая реактивация ВПГ-1/2 (Рисунок 6 А).

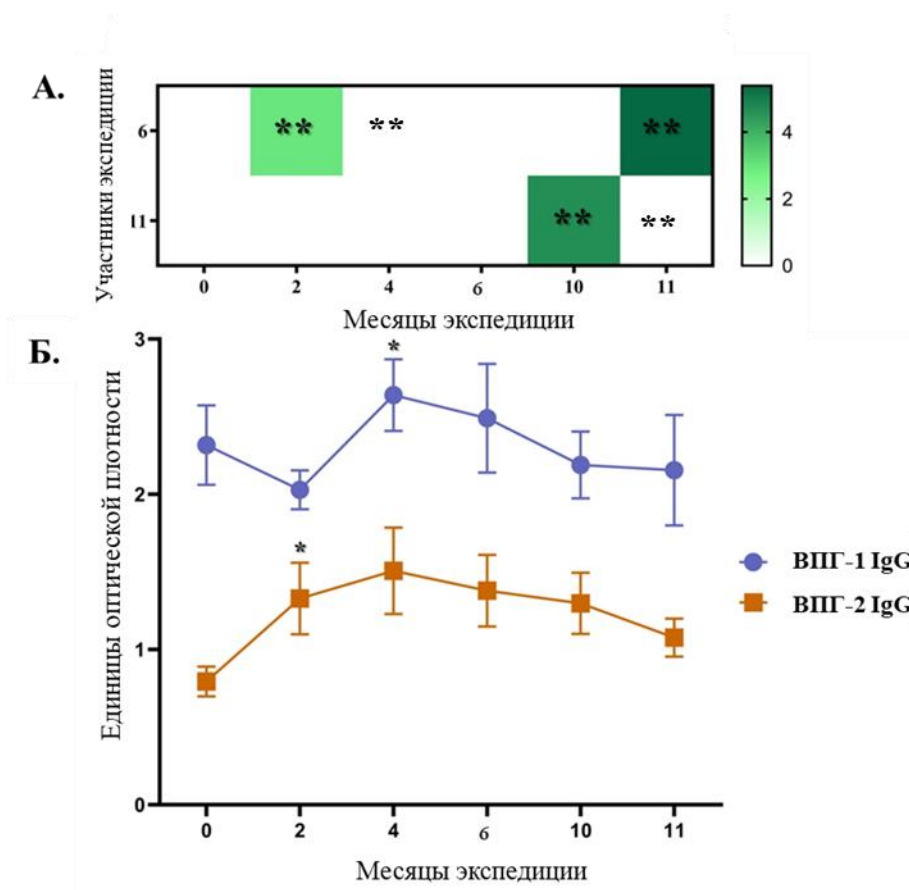
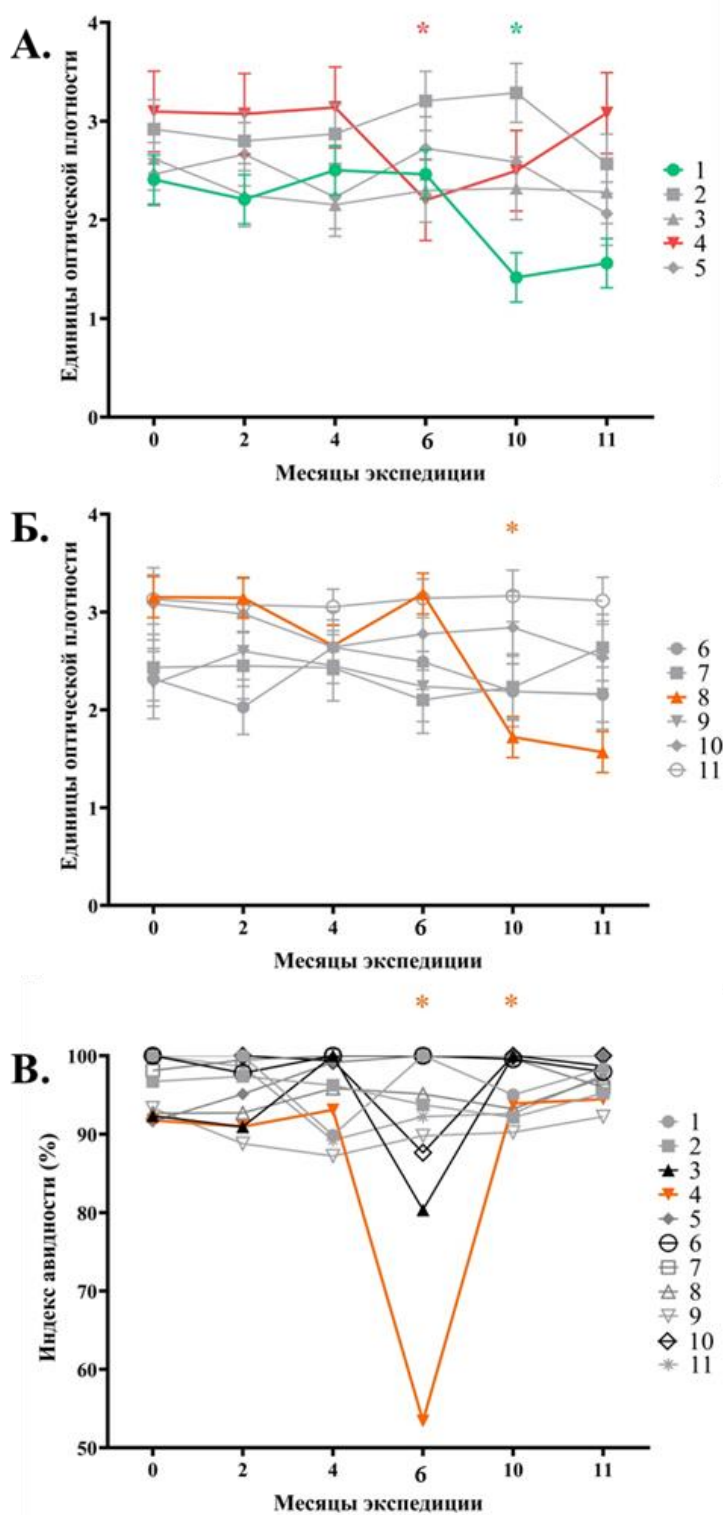


Рисунок 6. А. Динамика содержания ДНК ВПГ-1/2 в слюне у 6 и 11 участника экспедиции. Значения представлены в виде десятичного логарифма концентрации вирусной ДНК в слюне обследованных (МЕ/мл). **Б.** Динамика изменения титров антител IgG к ВПГ-1 и ВПГ-2 в плазме участника экспедиции №6. Значения представлены в виде единиц оптической плотности (е.о.п.) ± стандартное отклонение. (*) – значение $p \leq 0,05$, (**) –

значение $p \leq 0,01$ в одностороннем тесте ANOVA с апостериорным тестом Тьюки при парном сравнении.

При этом у одного из полярников (№ 6) отмечалось 2 раунда субклинической реактивации ВПГ. Впервые вирусная ДНК была обнаружена в период ранней адаптации к условиям полярной станции на фоне повышающихся титров антител IgG к ВПГ-2 и некоторого снижения титров IgG к ВПГ-1. Второй, более значимый пик субклинической реактивации наблюдался на завершающем этапе пребывания на станции на фоне незначительного снижения титров специфических антител IgG как к ВПГ-1, так и к ВПГ-2 (Рисунок 6 Б). При этом индекс avidности антител IgG к ВПГ-1/2 оставался стабильно высоким. У другого участника экспедиции (№11) субклиническая реактивация была отмечена только на десятом месяце зимовки на фоне стабильно высоких титров



антител к ВПГ-1 и отсутствия антител к ВПГ-2.

Рисунок 7. А. Динамика изменения титров антител IgG к ВПГ-1 в крови участников экспедиции № 1 – 5. **Б.** Динамика изменения титров антител IgG к ВПГ-1 в крови участников экспедиции № 6 – 11. Данные представлены в виде единиц оптической плотности (е.о.п.) $\pm$ стандартное отклонение. **В.** Динамика изменения индекса avidности антител IgG к ВПГ-1 участников экспедиции. Данные представлены в виде значений индекса avidности, выраженного в процентах. (*) – значение $p \leq 0,05$ в одностороннем тесте ANOVA с апостериорным тестом Тьюки при парном сравнении.

Кроме того, у трёх из одиннадцати полярных исследователей (№ 1, 4 и 8) наблюдалось снижение специфических антител IgG к ВПГ-1 во второй половине периода пребывания на станции (Рисунок 7 А, Б). При этом у одного из обследованных (№ 4) к шестому месяцу значительно снижался индекс avidности антител к ВПГ-1/2 (Рисунок 7 В).

Анализ уровня специфических антител к ЦМВ не показал существенных изменений. Однако у одного участника экспедиции (№ 1) в период ранней адаптации наблюдалось повышение уровня антител к предраннему белку цитомегаловируса IEA на фоне общих низких титров высокоавидных специфических антител IgG, что может свидетельствовать о ранних этапах активации литического цикла ЦМВ и активации протективных функций иммунной системы для его подавления (Приложение 5). Также, у трёх из одиннадцати членов экспедиции (№ 4, 5, 9)

наблюдалось снижение avidности антител IgG к ЦМВ в середине экспедиции (на 4-10 месяц) на фоне отсутствия антител к предраннему белку и стабильно высокого уровня специфических антител IgG (Приложение 4).

Титры антител к ВГЧ-8 не менялись в ходе экспедиции у всех участников. ДНК данного патогена также не была обнаружена ни в одном из исследованных образцов.

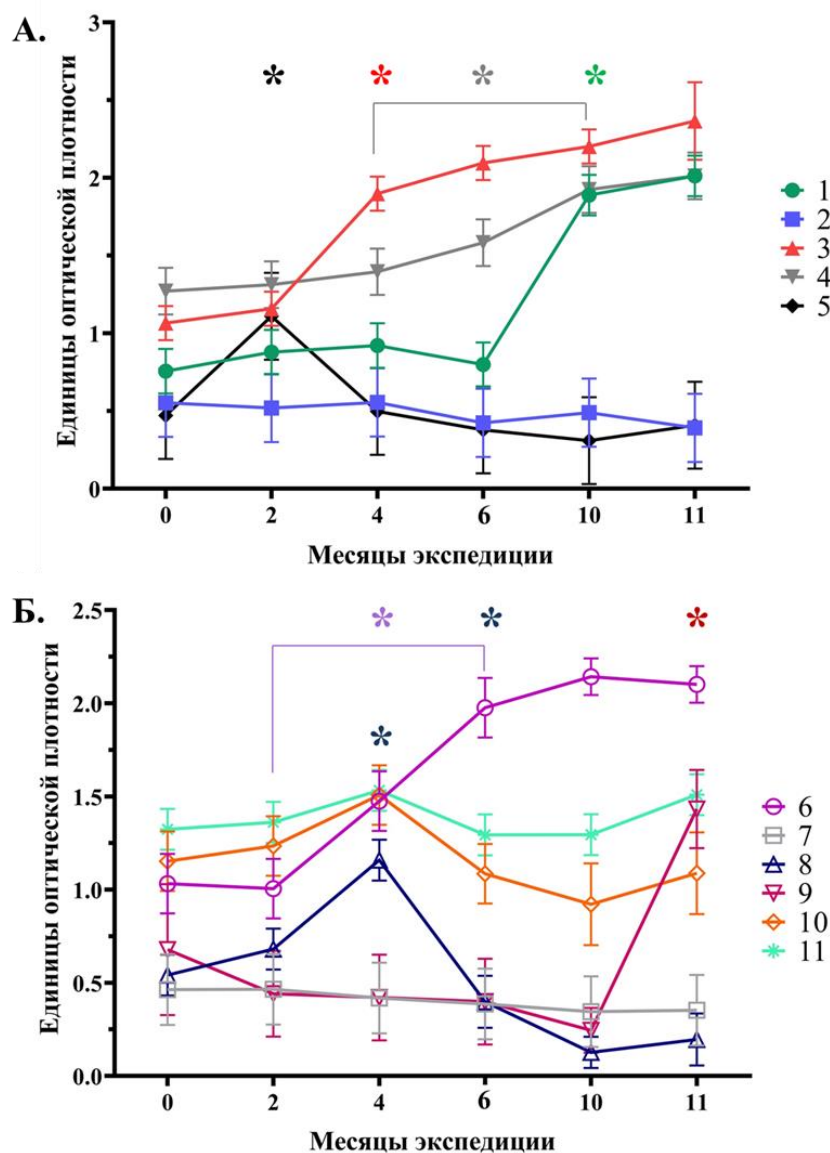


Рисунок 8. А. Динамика изменения титров антител IgG к ВВО в крови участников экспедиции № 1 – 5. **Б.** Динамика изменения титров антител IgG к ВВО в крови участников экспедиции № 6 – 11. Данные представлены в виде единиц оптической плотности (е.о.п.) ± стандартное отклонение. (*) – значение $p \leq 0,05$ в одностороннем тесте ANOVA с апостериорным тестом Тьюки при парном сравнении.

Несмотря на то, что ДНК ЦМВ, ВВО, а также бактерий *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealiticum* и *Chlamydia trachomatis* в образцах плазмы, мочи и слюны полярников не была обнаружена, у некоторых обследованных в ходе экспедиции наблюдалось изменение уровня специфических антител к данным патогенам. Так, у восьми из одиннадцати участников экспедиции (№ 1, 3, 4, 5, 6, 8, 9, 10) повышался уровень антител IgG к ВВО, причем у пяти человек (№ 1, 3, 4, 6, 9) – во второй половине экспедиции (6-10 месяц), а у трёх (№ 5, 8, 10) – на более ранних этапах (2-4 месяц) с последующим снижением до фоновых значений (Рисунок 8 А,

Б). При этом уровень антител к поверхностному гликопротеину E, характеризующему острую фазу развития инфекции, оставался неизменным.

При исследовании плазмы крови полярников не было выявлено общей тенденции изменений титров антител к латентным бактериальным инфекциям. Однако единичные случаи изменения уровня антител у некоторых обследованных дают основания предполагать возможность

изменения функциональной активности В-клеточного звена иммунитета, что в свою очередь делает необходимыми дальнейшие исследования возможности реактивации латентных бактериальных инфекций в условиях антарктических станций.

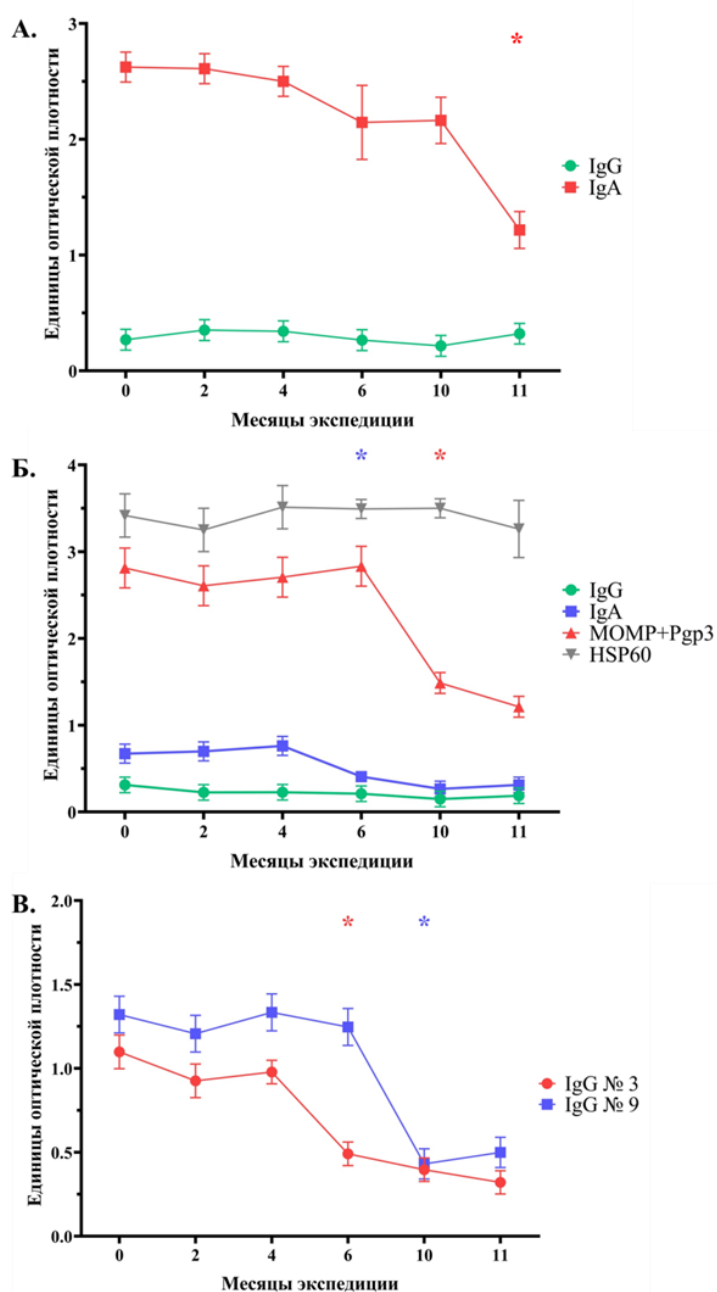


Рисунок 9. Динамика изменения титров антител к латентным бактериальным патогенам в крови участников экспедиции. **А.** Динамика изменения титров антител IgG и IgA к *Ureaplasma urealyticum* в крови участника экспедиции № 4. **Б.** Динамика изменения титров антител общих IgG, IgA, IgG к MOMP+Pgp3 и IgG к Hsp60 *Chlamydia trachomatis* в крови участника экспедиции № 3. **В.** Динамика изменения титров антител IgG к *Mycoplasma hominis* в крови участников экспедиции № 3 и №9. Данные представлены в виде единиц оптической плотности (е.о.п.) ± стандартное отклонение. (*) – значение $p \leq 0,05$ в одностороннем тесте ANOVA с

апостериорным тестом Тьюки при парном сравнении.

Так, у одного из обследованных (№ 4) на фоне низких титров антител класса G к *Ureaplasma urealyticum* наблюдалось постепенное снижение антител класса A в ходе всей экспедиции (Рисунок 9 А; Приложение 6). Также у одного человека (№ 3) было отмечено снижение уровня

антител к главному белку наружной мембраны MOMP и мембран-ассоциированному плазмидному белку Pgp3 *Chlamydia trachomatis*, а также уровня антител IgA на десятый месяц пребывания на станции (Рисунок 9 Б; Приложение 7). Кроме того, у двух из одиннадцати участников экспедиции (№ 3, 9) на ранних этапах зимовки наблюдалось повышение уровня антител IgG к *Mycoplasma hominis* с последующим снижением к концу экспедиции до значений ниже фоновых, что может быть ассоциировано с запуском механизмов адаптации иммунной системы на ранних этапах экспедиции (Feuerecker et al. 2014) (Рисунок 9 В; Приложение 8).

Важно отметить, что большинство описанных изменений титров специфических антител не были статистически достоверны. Несмотря на это, наблюдаемая динамика даёт возможность предполагать влияние комплекса факторов, ассоциированных с долгосрочным пребыванием на антарктической станции Восток, на В-клеточный иммунный ответ. Разумеется, данная гипотеза требует дальнейших подтверждений.

Таким образом, наблюдается общая тенденция активации литического цикла ряда герпесвирусов на фоне отсутствия значительных изменений титров и авидности специфических противовирусных антител. Преимущественно повышение концентрации вирусной ДНК в биологических жидкостях обследуемых наблюдалось на более поздних этапах зимовки. В ходе изучения реактивации латентных инфекций в условиях КП также было установлено, что в долгосрочных миссиях на МКС реактивация герпесвирусов наблюдалась значительно чаще, чем в краткосрочных миссиях по программе Space Shuttle (Crucian et al., 2008). Одним из объяснений этого может быть развитие иммуносупрессии, вызванной длительной изоляцией, гипоксией и астенизацией, способной привести к снижению иммунологического надзора за латентными инфекциями (Ильин, 2017; Tingate et al. 1997).

Кроме того, на данном этапе исследования было интересно посмотреть взаимосвязь между общим эмоциональным фоном в коллективе полярников и динамикой литического цикла исследуемых латентных инфекций. Данный интерес был связан с тем, что многие психосоциальные стрессоры, с которыми сталкиваются участники полярных экспедиций, очень похожи по своей природе и степени воздействия на те, с которыми сталкиваются космонавты во время длительного КП. К таким стрессовым факторам можно отнести, прежде всего, высокую степень физической и психосоциальной изоляции, сенсорную монотонию, сдвиг циркадных ритмов в течение полярных дня и ночи, психологический стресс, связанный с ограниченными возможностями спасения в случае возникновения угрозы жизни и здоровью в крайне неблагоприятных условиях окружающей среды (Ильин. 2017; Ponomarev et al. 2021; Salam. 2020). Таким образом, можно утверждать, что Антарктида является отличной средой для воспроизведения условий полной изоляции, характерной для долгосрочных космических

миссий. Именно поэтому изучение влияния психологических изменений, происходящих у участников экспедиции во время многомесячного пребывания на станции, на функциональную активность иммунной системы, в том числе, направленную на подавление реактивации латентных патогенов, в настоящее время является весьма актуальным вопросом в контексте подготовки к долгосрочным КП.

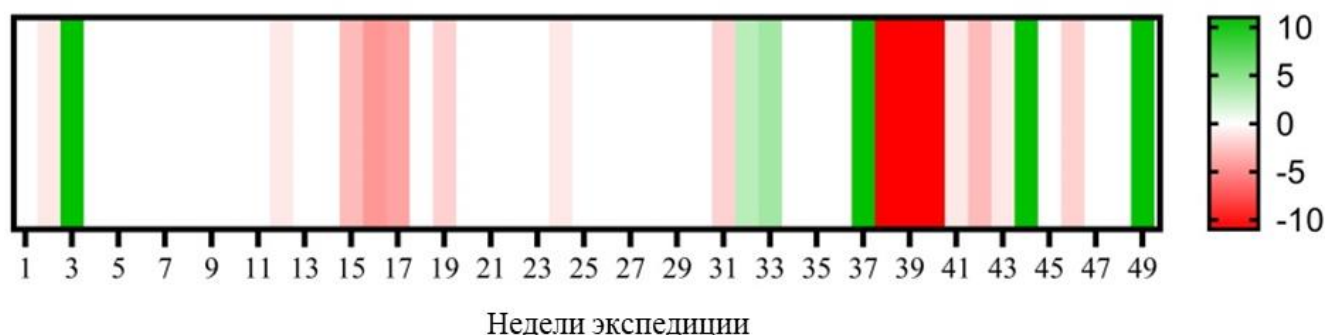


Рисунок 10. Средний эмоциональный фон участников экспедиции в течение 49 недель пребывания на станции Восток. Зелёный цвет (максимальное значение параметра эмоционального фона равняется 11) указывает на максимально позитивный эмоциональный настрой в коллективе, а красный (минимальное значение параметра эмоционального фона равняется -11) – на максимально негативный.

Анализируя показатели психоэмоционального состояния членов экспедиции в период взятия у них биоматериала можно заметить, что первичное обнаружение вирусной ДНК в слюне или плазме, а также изменение титров антител у некоторых участников в начале 10 месяца зимовки совпадает с трехнедельным периодом выраженной психоэмоциональной напряжённости внутри коллектива (Рисунок 10). Во время других периодов взятия крови эмоциональный фон членов экспедиции был относительно ровный. Важная роль психологического фактора в регуляции функциональной активности иммунной системы была показана на примере 10-дневного мужского изоляционного эксперимента. Изменения параметров врожденного иммунитета хорошо коррелировали с увеличением уровня тревожности, рассчитанного на основе психологических тестов (Shimamiya et al., 2004). Следовательно, можно предположить, что затяжной период психоэмоциональной напряжённости может оказывать значительное иммуносупрессивное влияние на членов антарктических экспедиций.

На основании полученных данных можно сделать вывод о том, что условия многомесячного пребывания на российской антарктической станции Восток оказывают существенное влияние на иммунную систему человека, вызывая ослабление иммунологического контроля латентных инфекций. Несмотря на то, что из иммунных показателей был рассмотрен только уровень

специфических антител, есть основания предполагать, что данный параметр может отражать функциональную активность В-клеточного звена иммунной системы. А поскольку иммунитет представляет собой комплексную систему, все звенья которой тесно взаимосвязаны, функциональная активность одного из них может позволить сделать выводы об общем состоянии иммунной системы человека. Также есть основания предполагать влияние колебаний геомагнитного фона и повышенной психоэмоциональной напряженности в коллективе на ослабление функциональной активности иммунной системы и, как следствие, реактивацию латентных инфекций. Полученные результаты имеют большое значение для понимания особенностей адаптации иммунной системы человека к условиям высоких широт, а также для оценки риска развития неблагоприятных последствий реактивации латентных инфекций человека в условиях долгосрочной изоляции, в том числе, в условиях долгосрочных КП.

3.2. Влияние индивидуальных изменений эффекторов иммунной системы на реактивацию латентных патогенов в условиях изоляционных экспериментов

На основании данных, полученных при исследовании космонавтов, членов полярных экспедиций и участников наземных стендовых экспериментов, было показано, что изоляция в комплексе с монотонией, психическим и физиологическим стрессом оказывает существенное влияние на функциональную активность иммунной системы (Feueracker M et al., 2014; Ponomarev S.A. et al., 2020, 2022; Tingate T.R et al., 1997). Кроме того, ухудшение условий окружающей среды, а также резкая их смена повышают адаптивную нагрузку на организм человека, приводя к повышению частоты корреляций между физиологическими параметрами организма, причём в адаптированном состоянии уровень корреляций снижается. При этом корреляционные характеристики более чувствительны к адаптационному напряжению, чем абсолютные значения физиологических параметров (Горбань и др., 1987; Чеусова и др., 2001). Таким образом, в рамках данной работы представляло интерес в условиях наземных экспериментов проанализировать взаимосвязи между иммунологическими показателями испытуемых и уровнем ДНК исследуемых латентных патогенов в биологических жидкостях организма. При этом значительный интерес представлял период ранней адаптации к условиям изоляции (от нескольких дней до нескольких недель), в ходе которого наблюдалось изменение цитокинового профиля и сигнальных путей, опосредованных TLR-рецепторами (Ponomarev S.A. et al. 2022). В рамках данного этапа работы было изучено влияние изменения иммунологических эффекторов 6 добровольцев-испытателей, участвующих в 14-суточном изоляционном эксперименте «Эскиз», и пяти участников 240-суточного изоляционного эксперимента «SIRIUS-21» на реактивацию герпесвирусов и бактерий *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealiticum* и *Chlamydia trachomatis*. Данное исследование

представляет значительный интерес, поскольку более ранние работы не включали анализ реактивации микст-латентных патогенов бактериальной и вирусной этиологии в рамках гермообъекта.

В рамках данного этапа работы ДНК латентных патогенов была обнаружена только в образцах слюны, в то время как в моче и плазме искомая ДНК не выявлялась. Так, в слюне пяти из шести участников 14-суточной изоляции (№ 1, 2, 3, 4, 5) была обнаружена ДНК ВГЧ-6. При этом у четырёх испытуемых (№ 1, 2, 3, 4) максимальная концентрация вирусной ДНК была показана во второй половине периода изоляции, в то время как у одного испытуемого (№ 5) пики содержания ДНК патогена в слюне пришлись на -7 и +7 сутки эксперимента (Рисунок 11 А). В то же время только у одного испытуемого (№ 2) было отмечено значимое снижение титров специфических антител на -2 сутки эксперимента (Рисунок 11 В).

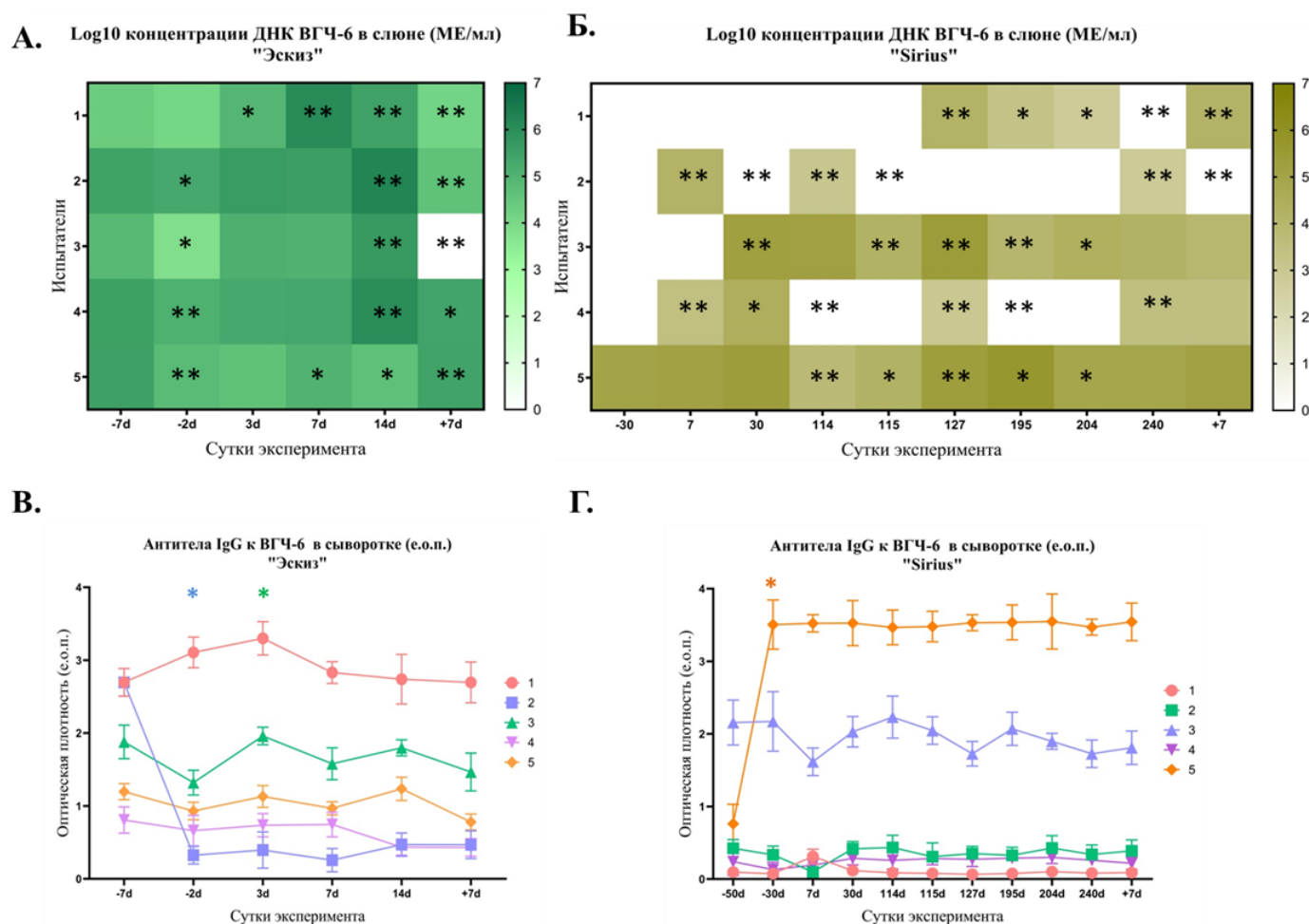


Рисунок 11. А. Динамика содержания ДНК ВГЧ-6 в слюне участников 14-суточного изоляционного эксперимента «Эскиз». Б. Динамика содержания ДНК ВГЧ-6 в слюне участников 240-суточного изоляционного эксперимента «SIRIUS-21». Значения представлены в виде десятичного логарифма концентрации вирусной ДНК в слюне испытуемых (МЕ/мл). В. Динамика изменения титров антител IgG к ВГЧ-6 в сыворотке участников эксперимента «Эскиз». Г. Динамика изменения титров антител IgG к ВГЧ-6 в сыворотке участников эксперимента «SIRIUS-21».

21». Значения представлены в виде единиц оптической плотности (е.о.п.) $\pm$ стандартное отклонение. (*) – значение $p \leq 0,05$, (**) – значение $p \leq 0,01$ в одностороннем тесте ANOVA с апостериорным тестом Тьюки при парном сравнении.

Стоит отметить, что у трёх из пяти участников 240-суточного эксперимента «SIRIUS-21» (№ 2, 3, 4) первичное обнаружение ДНК ВГЧ-6 в слюне произошло в течение первого месяца пребывания в гермообъекте, причём у двух испытуемых (№ 2, 4) – уже на 7 сутки эксперимента. У одного из участников (№ 1) первичное обнаружение ДНК ВГЧ-6 в слюне пришлось на середину пребывания в условиях изоляции, в то время как у ещё двух участников (№ 3, 4) на данный период пришёлся второй пик содержания вирусной ДНК в слюне. Важно отметить, что для всех пяти участников эксперимента характерны значительные колебания уровня вирусной ДНК, при этом у двух участников (№ 2, 4) в ходе эксперимента наблюдалась трёхфазовая инициация субклинической реактивации, пики которой пришлись, соответственно, на первый месяц, середину и завершающий этап пребывания в гермообъекте (Рисунок 11 Б). Такая динамика содержания вирусной ДНК в слюне на фоне высоких титров специфических антител может свидетельствовать о сохранении общей функциональной активности иммунной системы в ходе эксперимента на фоне периодов иммуносупрессии, вызванных, в первую очередь, периодом ранней адаптации и истощением резервных возможностей организма во второй половине периода изоляции (Рисунок 11 Г).

Для установления взаимосвязи между показателями иммунной системы и уровнем ДНК исследуемых патогенов был проведён корреляционный анализ, учитывающий широкий спектр иммунологических показателей, включающий субпопуляционный состав иммунных клеток, уровни цитокинов и гормонов стресса в крови испытуемых. Для участников эксперимента «Эскиз» из всех исследованных латентных патогенов статистически достоверные корреляции ($p < 0,05$) с иммунологическими показателями крови были обнаружены только для концентрации ДНК ВГЧ-6, ВЭБ и *Mycoplasma hominis* в слюне, в то время как в рамках 240-суточного эксперимента «SIRIUS-21» с иммунными показателями коррелировали концентрации ДНК ВГЧ-6, ВЭБ и *Ureaplasma urealyticum*. При этом важно отметить, что в ходе экспериментов менялись как количество, так и направление наблюдаемых корреляций.

Исследование показало, что фоновый период краткосрочной изоляции характеризовался слабой зависимостью концентрации ДНК ВГЧ-6 в слюне от показателей иммунной системы (Таблица 3). В данный период были выявлены только положительные корреляции с абсолютным количеством регуляторных Т-лимфоцитов CD4+CD25+ ($r=0,9429$, $p=0,0167$) и наивных Т-хелперов CD3+CD4+CD62L+CD45RA+ ($r=0,9429$, $p=0,0167$) (Рисунок 12 Г).

За два дня до начала изоляции отмечалось возрастание числа корреляционных взаимодействий между иммунологическими показателями и концентрацией вирусной ДНК в слюне, что может быть связано с усилением адаптивной нагрузки непосредственно перед началом изоляции (Таблица 3). В то же время наблюдалось возрастание влияния уровня адреналина в сыворотке крови ($r=0,8857$, $p=0,0333$), а также абсолютного и относительного количества TLR1+ моноцитов (абс: $r=1$, $p=0,0028$; отн: $r=0,9429$, $p=0,0167$) и TLR1+ гранулоцитов (абс: $r=0,971$, $p=0,0111$; отн: $r=0,9276$; $p=0,0222$) в крови (Рисунок 12 А, В). Однако обратная корреляция уровня ДНК ВГЧ-6 в слюне с уровнем экспрессии TLR4 в гранулоцитах ($r=-0,9429$, $p=0,0167$), абсолютным количеством Т-хелперов эффекторной памяти CD3+CD4+CD62L-CD45RA- ($r=-0,8407$, $p=0,0444$) и концентрацией сывороточного IFN γ ($r=-0,8407$, $p=0,0444$) может указывать на подавление способности системы врождённого иммунитета контролировать течение вирусных инфекций (Рисунок 12 А, В, Г).

В течение первых 7 дней краткосрочной изоляции наиболее значительное отрицательное влияние на концентрацию ДНК ВГЧ-6 в слюне имели абсолютное количество TLR9+ моноцитов ($r=-0,9276$; $p=0,0167$), абсолютное и относительное содержание в крови TLR4+ моноцитов (абс: $r=-0,9429$, $p=0,0167$; отн: $r=-0,9429$, $p=0,0167$), а также уровень экспрессии TLR4 в моноцитах ($r=-0,9429$, $p=0,0167$) (Рисунок 12 Б). Кроме того, выявляемая на 7 ($r=0,9276$, $p=0,0222$) и 14 ($r=0,9429$; $p=0,0167$) сутки пребывания в гермообъекте положительная корреляция содержания вирусной ДНК в слюне и концентрации TNF- α в сыворотке крови на фоне отсутствия клинической картины литической инфекции ВГЧ-6 может указывать на сохранение функциональной активности иммунной системы в рамках краткосрочной изоляции (Рисунок 12 А).

На завершающем этапе 14-суточной изоляции наиболее выраженное влияние на концентрацию ДНК ВГЧ-6 в слюне оказывали относительное количество наивных Т-хелперов CD3+CD4+CD62L+CD45RA+ ($r=0,8857$, $p=0,0333$), а также уровень адреналина в крови ($r=0,8857$, $p=0,0333$) (Рисунок 12 А, Г). В данный период также была выявлена негативная корреляция содержания ДНК ВГЧ-6 и уровня экспрессии TLR8 в моноцитах ($r=-0,9429$, $p=0,0167$), что может свидетельствовать об угнетении врождённого противовирусного ответа к концу пребывания в условиях изоляции (Рисунок 12 Б).

На 7 сутки после выхода испытуемых из гермообъекта проявились отрицательные корреляции концентрации ДНК ВГЧ-6 и таких показателей врождённого иммунитета как экспрессия TLR4 в моноцитах ($r=-0,9856$, $p=0,0056$) и экспрессия TLR3 в гранулоцитах ($r=-0,9276$, $p=0,0222$) (Рисунок 12 Б, В). Параллельно с этим отмечалось повышение роли системы адаптивного иммунитета в противовирусном иммунном ответе, проявляющееся в возникновении положительных корреляций уровня ДНК ВГЧ-6 с абсолютным количеством регуляторных Т-клеток с фенотипом

CD3+CD4+25+CD62L-CD45RA+ ($r=0,9393$, $p=0,0167$) и наивных регуляторных Т-клеток с фенотипом CD3+CD4+25+CD62L+CD45RA+ ($r=0,8697$, $p=0,0333$) (Рисунок 12 Г).

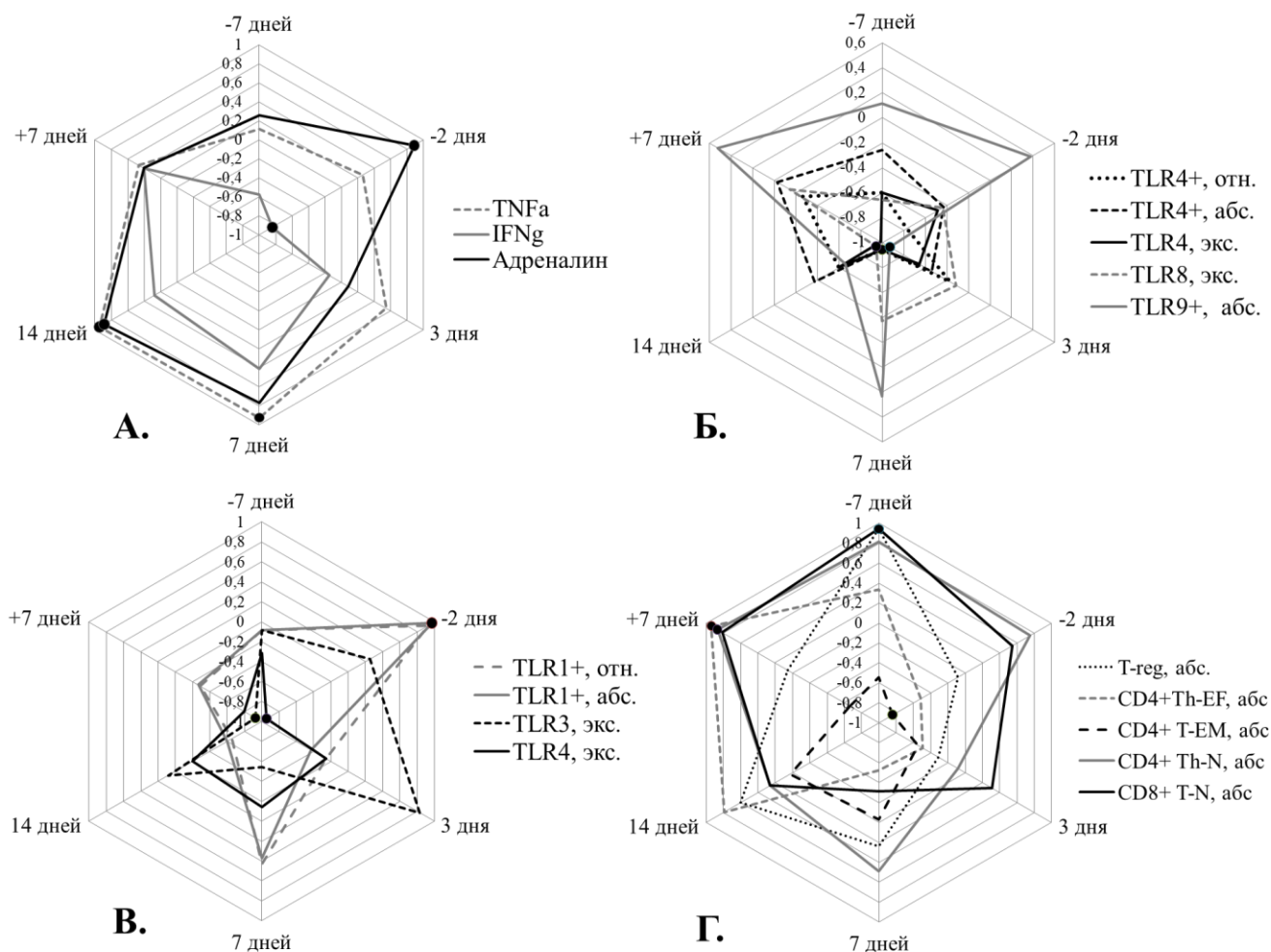


Рисунок 12. Динамика корреляций концентрации ДНК ВГЧ-6 в слюне участников 14-суточного изоляционного эксперимента «Эскиз» с иммунологическими показателями крови. **А.** Корреляции уровня ДНК ВГЧ-6 с концентрацией цитокинов TNF α и IFN γ (пг/мл), а также гормона стресса адреналина (нг/мл). **Б.** Корреляции уровня ДНК ВГЧ-6 с количеством TLR4+ и TLR9+ моноцитов, а также с уровнем экспрессии TLR4 и TLR8 в моноцитах. **В.** Корреляции уровня ДНК ВГЧ-6 с количеством TLR1+ гранулоцитов, а также с уровнем экспрессии TLR3 и TLR4 в гранулоцитах. **Г.** Корреляции уровня ДНК ВГЧ-6 с абсолютным количеством клеток различных субпопуляций Т-лимфоцитов. Чёрными точками отмечены достоверные ($p \leq 0,05$) значения коэффициентов корреляции. Относительное количество (отн.) клеток – процент клеток с данным фенотипом в рассматриваемой клеточной популяции. Абсолютное количество (абс.) клеток – количество клеток с данным фенотипом в 1 мл крови. Экс. – экспрессия гена, кодирующего данный фактор, в рассматриваемых клетках. Th – Т-хелперы. EF – эффекторные Т-клетки. ЕМ – клетки эффекторной памяти. N – наивные клетки.

Таблица 3. Корреляции концентрации ДНК ВГЧ-6 в слюне участников 14-суточного изоляционного эксперимента «Эскиз» с иммунологическими показателями крови.

Иммунологические параметры	-7 сутки		-2 сутки		3 сутки		7 сутки		14 сутки		+7 сутки	
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
TNF α (пг/мл)	0,116	0,8444	0,2571	0,6583	0,5429	0,2972	0,9276	0,0222	0,9429	0,0167	0,4638	0,3722
IFN γ (пг/мл)	-0,5798	0,2389	-0,8407	0,0444	-0,1449	0,7778	0,414	0,5333	0,2732	0,6167	0,403	0,4556
Адреналин (пг/мл)	0,2571	0,6583	0,8857	0,0333	0,08571	0,9194	0,7714	0,1028	0,8857	0,0333	0,4058	0,4333
TLR4 моноциты (отн., %)	-0,6	0,2417	-0,7714	0,1028	-0,3714	0,4972	-0,9429	0,0167	-0,6	0,2417	-0,2647	0,6194
TLR4 моноциты, экс.	-0,6	0,2417	-0,4857	0,3556	-0,6571	0,175	-0,9429	0,0167	-0,6	0,2417	-0,9856	0,0056
TLR4 моноциты (абс., 10 ⁹ /л)	-0,2571	0,6583	-0,4286	0,4194	-0,5429	0,2972	-0,9429	0,0167	-0,3714	0,4972	-0,02899	0,9833
TLR8 моноциты, экс.	-0,6571	0,175	-0,4348	0,3778	-0,3143	0,5639	-0,3714	0,4972	-0,9429	0,0167	-0,1449	0,7778
TLR9 моноциты (абс., 10 ⁹ /л)	0,116	0,8389	0,3769	0,4778	-0,9276	0,0167	0,2319	0,6722	-0,6571	0,175	0,5218	0,3
TLR1 гранулоциты (отн., %)	-0,08571	0,9194	0,9276	0,0222	-0,2571	0,6583	0,4286	0,4194	-0,6571	0,175	-0,2899	0,5778
TLR1 гранулоциты (абс., 10 ⁹ /л)	-0,08571	0,9194	0,971	0,0111	-0,4286	0,4194	0,3714	0,4972	-0,6	0,2417	-0,2647	0,6194
TLR4 гранулоциты, экс.	-0,3143	0,5639	-0,9429	0,0167	-0,2571	0,6583	-0,1429	0,8028	-0,2	0,7139	-0,7941	0,0806
TLR3 гранулоциты, экс.	-0,08571	0,9194	0,2571	0,6583	0,8286	0,0583	-0,5429	0,2972	0,08571	0,9194	-0,9276	0,0222
CD4+CD25+ (абс., 10 ⁹ /л)	0,9429	0,0167	-0,08571	0,9194	-0,3143	0,5639	0,2417	0,2417	0,6	0,2417	0,05798	0,9333
CD3+CD4+25+CD62L-CD45RA+ (абс., 10 ⁹ /л)	0,3381	0,6667	-0,5161	0,35	-0,4952	0,0667	-0,5218	0,3	0,7945	0,1	0,9393	0,0167
CD3+CD4+CD62L-CD45RA- (абс., 10 ⁹ /л)	-0,5429	0,2972	-0,8407	0,0444	-0,5429	0,2972	-0,02857	0,9999	0,02857	0,9999	-0,6667	0,1611
CD3+CD4+CD25+CD62L+CD45RA+ (абс., 10 ⁹ /л)	0,8117	0,0722	0,7537	0,0944	-0,08571	0,9194	0,4857	0,3556	0,2571	0,6583	0,8697	0,0333
CD3+CD8+CD62L+CD45RA+ (абс., 10 ⁹ /л)	0,9429	0,0167	0,5429	0,2972	0,3143	0,5639	-0,3143	0,5639	0,2571	0,6583	0,8117	0,0722

Красным цветом отмечены достоверные ($p \leq 0,05$) значения коэффициентов корреляции. r – значение коэффициента ранговой корреляции Спирмена. p – уровень значимости коэффициента корреляции. Отн. – относительное количество клеток, определяющее процент клеток с данным фенотипом в рассматриваемой клеточной популяции. Абс. – абсолютное количество клеток, определяющее количество клеток с данным фенотипом в 1 мл крови. Экс. – экспрессия гена, кодирующего данный фактор, в рассматриваемых клетках.

Стоит отметить, что в рамках долгосрочной изоляции уровень ДНК ВГЧ-6 статистически достоверно коррелировал только с относительным количеством Т-лимфоцитов в крови на 127 сутки эксперимента ($r = 0,9747$, $p = 0,0333$) (Рисунок 13).

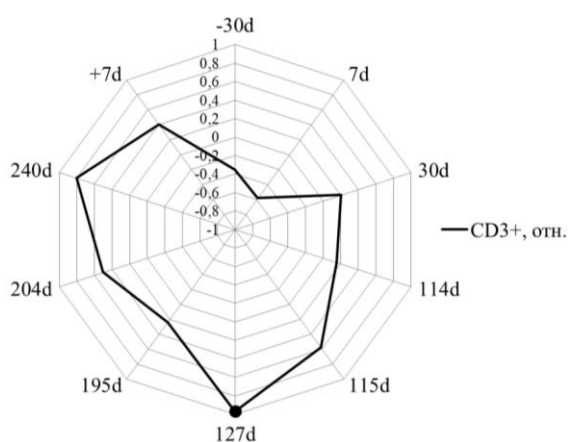


Рисунок 13. Динамика корреляции концентрации ДНК ВГЧ-6 в слюне участников долгосрочного изоляционного эксперимента «SIRIUS-21» с относительным количеством Т-лимфоцитов. Чёрной точкой отмечено достоверное ($p \leq 0,05$) значение коэффициента корреляции.

Кроме того, в слюне всех участников изоляционных экспериментов «Эскиз» и «SIRIUS-21» хотя бы на одном из этапов эксперимента была обнаружена ДНК ВЭБ на фоне стабильно высокого уровня специфических антител (Рисунок 14 А, Б, В, Г). При этом у трёх из шести испытуемых в рамках краткосрочной изоляции максимальное значение концентрации вирусной ДНК было выявлено во второй половине периода изоляции, а ещё у двух испытуемых – до и после пребывания в гермообъекте. Также у одного человека наблюдалась двухфазовая кривая изменения уровня ДНК ВЭБ в течение эксперимента. При этом первый пик концентрации приходился на фоновый период, а второй – на последние сутки изоляции (Рисунок 14 А).

В то же время у двух из пяти участников долгосрочной изоляции инициация бессимптомной реактивации ВЭБ, как и в случае ВГЧ-6, пришлась на период ранней адаптации к условиям гермообъекта, а ещё у одного – на середину эксперимента. Кроме того, на период ранней адаптации также пришлись пики содержания вирусной ДНК в слюне двух участников эксперимента «SIRIUS-21», у которых вирусная ДНК была выявлена ещё в фоновом периоде. Стоит отметить, что, как и в случае ВГЧ-6, изменение концентрации ДНК ВЭБ в условиях долгосрочной изоляции характеризовалась многопиковой динамикой с повышением содержания вирусной ДНК (а также с её повторным проявлением в слюне) преимущественно в первый месяц изоляции, в середине эксперимента, а также на его завершающем этапе (Рисунок 14 Б).

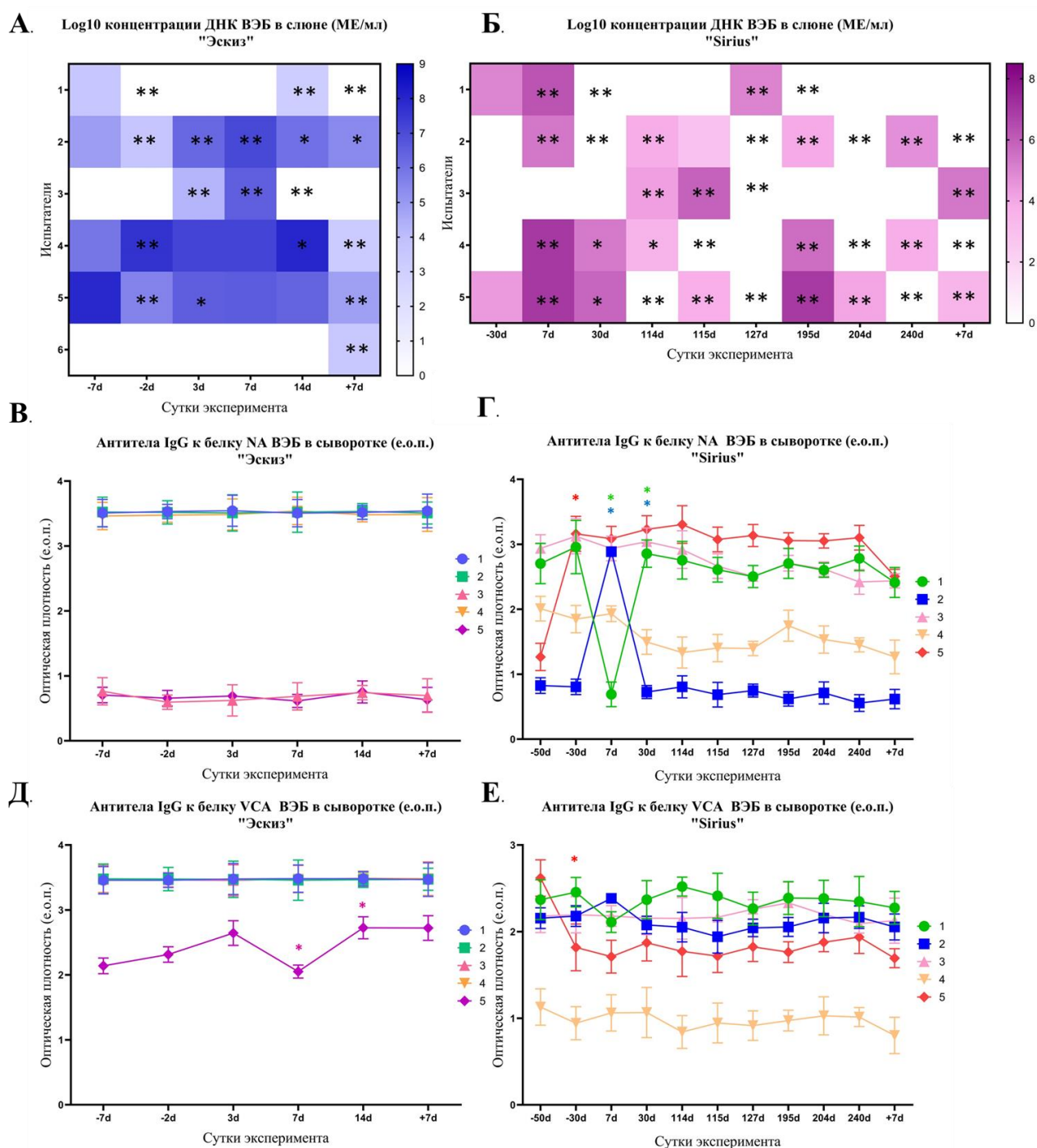


Рисунок 14. А. Динамика содержания ДНК ВЭБ в слюне участников эксперимента «Эскиз». Б. Динамика содержания ДНК ВЭБ в слюне участников эксперимента «SIRIUS-21». Значения представлены в виде десятичного логарифма концентрации вирусной ДНК в слюне испытуемых (МЕ/мл). В. Динамика изменения титров антител IgG к белку NA ВЭБ в сыворотке участников эксперимента «Эскиз». Г. Динамика изменения титров антител IgG к белку NA ВЭБ в сыворотке участников эксперимента «SIRIUS-21». Д. Динамика изменения титров антител IgG к белку VCA ВЭБ в сыворотке участников эксперимента «Эскиз». Е. Динамика изменения титров антител IgG к белку VCA ВЭБ в сыворотке участников эксперимента «SIRIUS-21». Значения представлены в виде единиц оптической плотности (е.о.п.) $\pm$ стандартное отклонение. (*) – значение $p \leq 0,05$, (**) – значение $p \leq 0,01$.

– значение $p \leq 0,01$ в одностороннем тесте ANOVA с апостериорным тестом Тьюки при парном сравнении.

Стоит отметить, что в рамках краткосрочной изоляции система адаптивного иммунитета более значительно влияла на динамику литического цикла ВЭБ, чем ВГЧ-6 (Таблица 4). Так, в фоновый период эксперимента «Эскиз» были установлены положительные корреляции уровня ДНК ВЭБ только с абсолютным числом Т-хелперов ($r=0,8407$, $p=0,0444$) и регуляторных Т-лимфоцитов ($r=0,9276$, $p=0,0222$) (Рисунок 15 Г, Д). В то же время за 30 суток до начала долгосрочной изоляции в рамках эксперимента «SIRIUS-21» было обнаружено только положительное влияние относительного количества цитотоксических Т-лимфоцитов ($r=0,9177$, $p=0,05$) на уровень ДНК ВЭБ в слюне (Рисунок 16; Таблица 5).

За 2 дня до начала краткосрочной изоляции отмечалось значительное увеличение числа как положительных, так и отрицательных корреляция иммунных показателей с уровнем вирусной ДНК в слюне, что может быть следствием возрастания адаптивной нагрузки в связи с увеличением плотности предстартовой научной программы и, как следствие, психологическим напряжением. Так, в данный период времени были выявлены положительные корреляции концентрации ДНК ВЭБ в слюне с абсолютным количеством регуляторных Т-клеток центральной памяти CD3+CD4+25+CD62L+CD45RA- ($r=0,9411$, $p=0,0167$) и наивных регуляторных Т-клеток CD3+CD4+25+CD62L+CD45RA+ ($r=0,8933$, $p=0,0333$) (Рисунок 15 Г). Кроме того, показаны корреляции ДНК ВЭБ с абсолютным и относительным количеством наивных Т-хелперов CD3+CD4+CD62L+CD45RA+ (абс: $r=0,8804$, $p=0,05$; отн: $r=0,9411$, $p=0,0167$), сохраняющими своё направление в течение всего периода изоляции (Рисунок 15 Д). В то же время отмечалось появление отрицательных корреляций содержания вирусной ДНК в слюне с концентрацией интерферона гамма в сыворотке ($r=-0,9241$, $p=0,025$) и с относительным количеством Т-хелперов эффекторной памяти CD3+CD4+CD62L-CD45RA- ($r=-0,8804$, $p=0,05$) (Рисунок 15 А, Д).

В течение первых трёх дней пребывания в гермообъекте помимо сохраняющихся с фонового периода тенденций взаимосвязи концентрации ДНК ВЭБ в слюне с показателями адаптивного иммунитета отмечаются также появление положительной корреляции с относительным содержанием TLR2+ гранулоцитов в крови ($r=0,9276$, $p=0,0222$) (Рисунок 15 В, Д). Кроме того, важно отметить формирование отрицательных корреляций как с абсолютным, так и с относительным количеством TLR1+ гранулоцитов в крови (абс: $r=-0,9276$, $p=0,0222$; отн: $r=-0,8697$, $p=0,0333$), что может свидетельствовать о снижении функциональной активности врождённого звена иммунитета на фоне сохранения эффективности адаптивного иммунного ответа (Рисунок 15 В).

Таблица 4. Корреляции концентрации ДНК ВЭБ в слюне участников 14-суточного изоляционного эксперимента «Эскиз» с иммунологическими показателями крови.

Иммунологические параметры	-7 сутки		-2 сутки		3 сутки		7 сутки		14 сутки		+7 сутки	
	г	р	г	р	г	р	г	р	г	р	г	р
IFN γ (пг/мл)	-0,6765	0,1556	-0,9241	0,025	-0,1029	0,8306	-0,5251	0,3333	-0,09241	0,8833	0,1791	0,7556
Кортизол (пг/мл)	0,7647	0,0972	0,5161	0,3333	0,0001	0,9999	0,9856	0,0056	0,6667	0,1611	-0,3769	0,4667
TLR6 моноциты (абс., 10 ⁹ /л)	0,1449	0,7778	0,759	0,1167	0,02899	0,9833	-0,5798	0,2444	0,9856	0,0056	-0,116	0,8444
TLR3 моноциты, экс.	-0,4638	0,3722	-0,2125	0,7333	0,05798	0,9333	0,2319	0,65	-0,1449	0,7778	-0,9276	0,0222
TLR9 моноциты (отн., %)	-0,2319	0,65	0,2125	0,7333	0,2319	0,65	0,2609	0,5944	-0,9856	0,0056	0,5508	0,2722
TLR1 гранулоциты (отн., %)	-0,05798	0,9333	0,5852	0,2333	-0,8697	0,0333	-0,5508	0,2722	-0,02899	0,9833	-0,5798	0,2444
TLR1 гранулоциты (абс., 10 ⁹ /л)	-0,05798	0,9333	0,6878	0,15	-0,9276	0,0222	-0,3479	0,4944	-0,1449	0,7778	-0,5294	0,2806
TLR2 гранулоциты (отн., %)	0,3479	0,4944	0,759	0,1167	0,9276	0,0222	0,116	0,8444	0,3189	0,5444	-0,5218	0,3
TLR2 гранулоциты, экс.	-0,05798	0,9333	0,3339	0,5333	0,3189	0,5444	0,3769	0,4667	0,116	0,8444	-0,9856	0,0056
CD4+ (абс., 10 ⁹ /л)	0,8407	0,0444	0,5161	0,3333	0,6377	0,2	-0,02899	0,9833	0,6176	0,1944	0,4638	0,3722
CD4+CD25+ (абс., 10 ⁹ /л)	0,9276	0,0222	0,5768	0,25	0,5508	0,2722	0,1739	0,7333	0,4058	0,4333	-0,7537	0,1056
CD8+CD25+ (абс., 10 ⁹ /л)	0,3824	0,4556	-0,2464	0,675	-0,05798	0,9333	-0,116	0,8444	0,04412	0,9444	-0,9241	0,0167
CD3+CD4+25+CD62L+CD45RA- (абс., 10 ⁹ /л)	0,7247	0,1222	0,9411	0,0167	0,4638	0,3722	0,5218	0,3	0,9276	0,0222	-0,05798	0,9333
CD3+CD4+CD62L-CD45RA+ (отн., %)	-0,1449	0,7778	-0,2125	0,7333	-0,2794	0,5972	-0,9276	0,0222	-0,02899	0,9833	0,8235	0,0472
CD3+CD4+CD62L-CD45RA- (отн., %)	-0,8117	0,0722	-0,8804	0,05	-0,5294	0,3056	-0,7247	0,1222	-0,6667	0,1611	-0,5218	0,3
CD3+CD4+25+CD62L+CD45RA+ (абс., 10 ⁹ /л)	0,8088	0,0528	0,8933	0,0333	0,5508	0,2722	0,5218	0,3	0,8117	0,0722	0,02899	0,9833
CD3+CD4+CD62L+CD45RA+ (отн., %)	0,6176	0,1944	0,9411	0,0167	0,9276	0,0222	0,9276	0,0222	0,8117	0,0722	0,5798	0,2444
CD3+CD8+CD62L+CD45RA+ (абс., 10 ⁹ /л)	0,7537	0,1056	0,8804	0,05	0,9276	0,0222	0,8117	0,0722	0,8117	0,0722	0,5508	0,2722

Красным цветом отмечены достоверные ($p \leq 0,05$) значения коэффициентов корреляции. г – значение коэффициента ранговой корреляции Спирмена. р – уровень значимости коэффициента корреляции. Отн. – относительное количество клеток, определяющее процент клеток с данным фенотипом в рассматриваемой клеточной популяции. Абс. – абсолютное количество клеток, определяющее количество клеток с данным фенотипом в 1 мл крови. Экс. – экспрессия гена, кодирующего данный фактор, в рассматриваемых клетках.

Таблица 5. Корреляции концентрации ДНК ВЭБ в слюне участников 240-суточного изоляционного эксперимента «SIRIUS-21» с иммунологическими показателями крови.

Иммунологические параметры	-30 сутки		7 сутки		30 сутки		114 сутки		115 сутки		127 сутки		195 сутки		204 сутки		240 сутки		+7 сутки	
	г	р	г	р	г	р	г	р	г	р	г	р	г	р	г	р	г	р	г	р
Лимфоциты (абс., $10^9/\text{л}$)	0,6708	0,3	0,9747	0,0333	-0,051	0,999	-0,205	0,7333	0,6708	0,3	0	0,999	0,2052	0,733	0	0,999	-0,335	0,6	-0,224	0,8
CD3+ (абс., $10^9/\text{л}$)	0,4472	0,5	0,9747	0,0333	0,2052	0,7333	0,1539	0,833	0,6708	0,3	0	0,999	0,2052	0,733	0	0,999	-0,671	0,3	-0,224	0,8
CD3+CD4+ (отн., %)	-0,671	0,3	0,2052	0,7333	0,3591	0,5667	0,9747	0,0333	0,6708	0,3	-0,707	0,4	0,1026	0,9	0	0,999	-0,112	0,999	0,3354	0,6
CD3+CD8+ (отн., %)	0,918	0,05	0,3947	0,5333	-0,205	0,7333	-0,872	0,1	-0,459	0,45	0,7071	0,4	0,1316	0,8	0	0,999	-0,516	0,35	-0,447	0,5
CD19+ (отн., %)	-0,395	0,999	-0,564	0,4	-0,872	0,1	0	0,999	-0,631	0,3	0,7071	0,4	-0,29	0,6167	-0,707	0,4	0,2294	0,8	-0,918	0,05

Красным цветом отмечены достоверные ($p \leq 0,05$) значения коэффициентов корреляции. г – значение коэффициента ранговой корреляции Спирмена. р – уровень значимости коэффициента корреляции. Отн. – относительное количество клеток, определяющее процент клеток с данным фенотипом в рассматриваемой клеточной популяции. Абс. – абсолютное количество клеток, определяющее количество клеток с данным фенотипом в 1 мл крови.

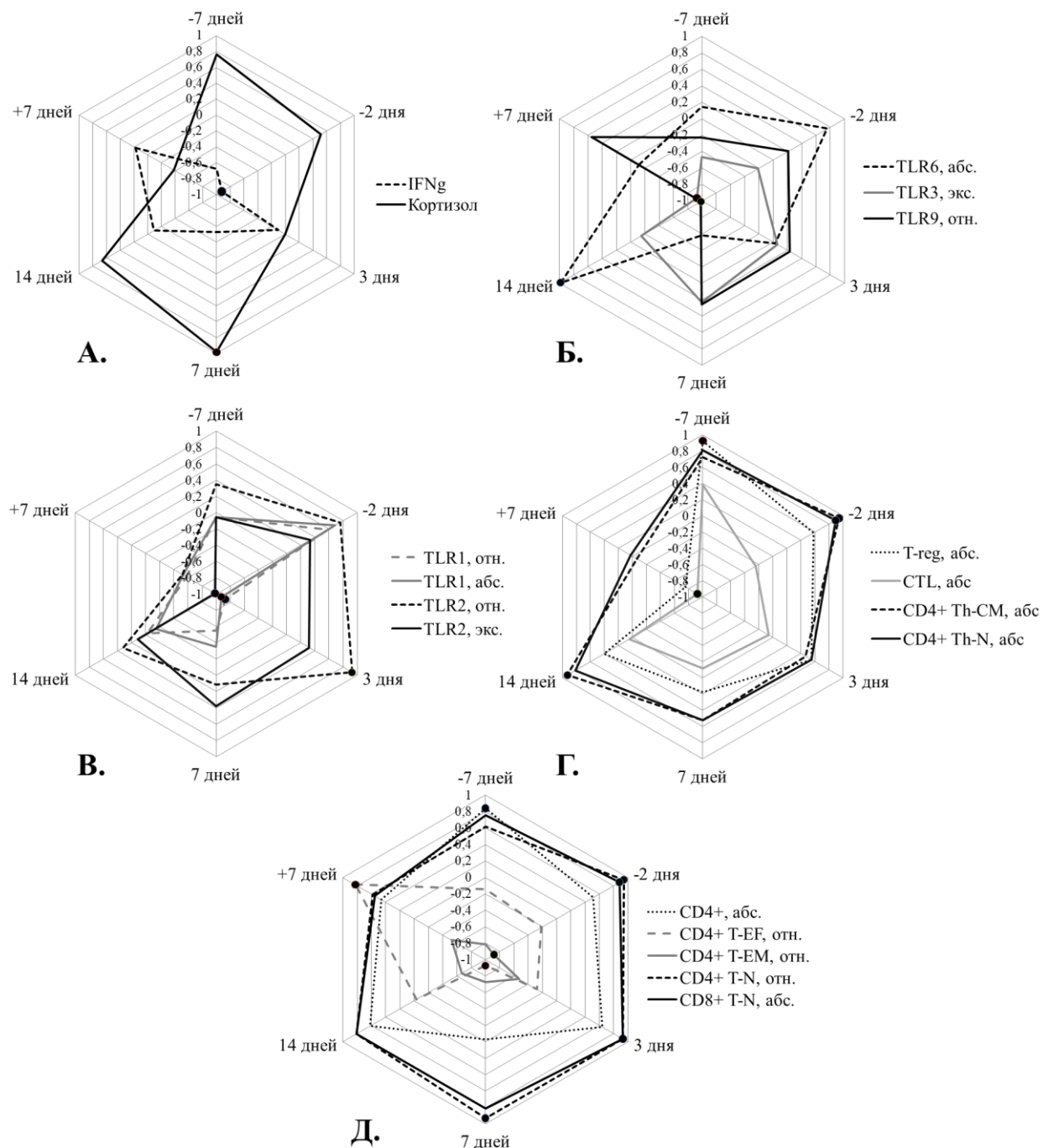


Рисунок 15. Динамика корреляций концентрации ДНК ВЭБ в слюне участников 14-суточного изоляционного эксперимента «Эскиз» с иммунологическими показателями крови. **А.** Корреляции уровня ДНК ВЭБ с концентрацией цитокина IFN- γ (пг/мл), а также гормона стресса кортизола (нг/мл) в сыворотке крови. **Б.** Корреляции уровня ДНК ВЭБ с количеством TLR6+ и TLR9+ моноцитов, а также с уровнем экспрессии TLR3 в моноцитах. **В.** Корреляции уровня ДНК ВЭБ с количеством TLR1+ и TLR2+ гранулоцитов, а также с уровнем экспрессии TLR2 в гранулоцитах. **Г.** Корреляции уровня ДНК ВЭБ с относительным и абсолютным количеством клеток различных субпопуляций CD25+ Т-лимфоцитов. **Д.** Корреляции ДНК ВЭБ с абсолютным количеством клеток различных субпопуляций CD25- Т-лимфоцитов. Чёрными точками отмечены достоверные ($p \leq 0,05$) значения коэффициентов корреляции. Относительное количество (отн.) клеток – процент клеток с данным фенотипом в рассматриваемой клеточной

популяции. Абсолютное количество (абс.) клеток – количество клеток с данным фенотипом в 1 мл крови. Экс. – экспрессия гена, кодирующего данный фактор, в рассматриваемых клетках. Th – Т-хелперы. CTL – цитотоксические Т-лимфоциты. CM – клетки центральной памяти. EF – эффекторные Т-клетки. EM – клетки эффекторной памяти. N – наивные клетки.

Вторая половина периода 14-суточной изоляции характеризовалась снижением числа корреляционных взаимодействий между показателями иммунной системы и количеством ДНК ВЭБ, что на фоне повышения содержания вирусной ДНК в слюне может свидетельствовать о снижении способности иммунной системы контролировать литический цикл ВЭБ. Так, седьмые сутки пребывания в гермообъекте характеризовались появлением положительной корреляции уровня ДНК ВЭБ в слюне с концентрацией кортизола в крови ($r=0,9856$, $p=0,0056$) и отрицательной корреляции с относительным количеством эффекторных Т-хелперов CD3+CD4+CD62L-CD45RA+ ($r=-0,9276$, $p=0,0222$) (Рисунок 15 А, Д). При этом на 14 сутки изоляции данные корреляции не сохранялись.

На завершающие 14 сутки пребывания в гермообъекте концентрация ДНК ВЭБ в слюне положительно коррелировала с абсолютным количеством TLR6+ моноцитов ($r=0,9856$, $p=0,0056$) и регуляторных клеток центральной памяти CD3+CD4+25+CD62L+CD45RA- ($r=0,9276$, $p=0,0222$) (Рисунок 15 Б, Г). Однако появление отрицательной корреляции с относительным содержанием моноцитов, несущих внутриклеточный TLR9 ($r=-0,9856$, $p=0,0056$), может указывать на наличие дисбаланса врождённого звена противовирусного иммунного ответа (Рисунок 15 Б).

Стоит отметить, что период ранней адаптации к условиям гермообъекта в рамках долгосрочной изоляции характеризовался влиянием абсолютного количества лимфоцитов ($r=0,9747$, $p=0,0333$), в частности Т-лимфоцитов ($r=0,9747$, $p=0,0333$), на уровень ДНК ВЭБ в слюне испытуемых (Таблица 5). При этом в середине периода долгосрочной изоляции на 114 сутки была выявлена корреляция уровня ДНК ВЭБ с относительным количеством Т-хелперов ($r=0,9747$, $p=0,0333$) (Рисунок 16).

Как после кратко-, так и после долгосрочной изоляции период восстановления характеризовался снижением общей функциональной активности иммунной системы, что характеризовалось возникновением ранее не выявляемых отрицательных корреляций. Так, через 7 дней после завершения краткосрочной изоляции помимо положительных корреляций содержания ДНК ВЭБ в слюне с относительным количеством эффекторных Т-хелперов CD3+CD4+CD62L-CD45RA+ ($r=0,8235$, $p=0,0472$), были выявлены отрицательные корреляции с экспрессией TLR3 в моноцитах ($r=-0,9276$, $p=0,0222$) и TLR2 в гранулоцитах ($r=-0,9856$,

$p=0,0056$), а также с абсолютным количеством регуляторных Т-клеток ($r=-0,9241$, $p=0,0167$) (Рисунок 15 Б, В, Г, Д). В период восстановления после длительной изоляции концентрация ДНК ВЭБ в слюне отрицательно коррелировала с относительным количеством В-лимфоцитов ($r=-0,9177$, $p=0,05$) на фоне сохранения титров специфических антител в крови (Рисунок 16).

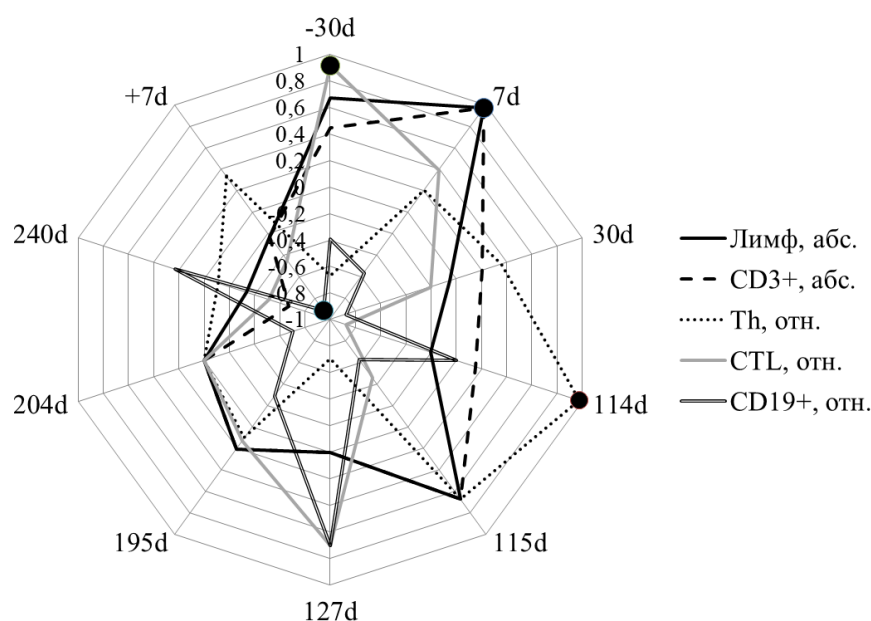


Рисунок 16. Динамика корреляций концентрации ДНК ВЭБ в слюне участников 240-суточного изоляционного эксперимента «SIRIUS-21» с иммунологическими показателями крови. Чёрными точками отмечены достоверные ($p \leq 0,05$) значения коэффициентов корреляции. Относительное количество (отн.) клеток – процент клеток с данным фенотипом в рассматриваемой клеточной популяции. Абсолютное количество (абс.) клеток – количество клеток с данным фенотипом в 1 мл крови. Лимф. – лимфоциты. Th – Т-хелперы. CTL – цитотоксические Т-лимфоциты.

Кроме того, у двух участников краткосрочной изоляции (№ 1, 5) была отмечена субклиническая реактивация ВПГ-1/2 на 3 и 7 сутки эксперимента, соответственно (Рисунок 17 А). При этом у одного из испытуемых (№ 1) отмечался стабильно высокий уровень специфических антител к ВПГ-1, а у другого (№ 5) – к ВПГ-2 (Рисунок 17 В). Однако статистически значимых корреляций концентрации вирусной ДНК в слюне с иммунными показателями выявлено не было.

В рамках долгосрочного эксперимента «SIRIUS-21» ДНК ВПГ-1/2 также была обнаружена у двух испытуемых на 7 и 127, а также 240 сутки соответственно на фоне снижения титров специфических антител к ВПГ-2 и стабильно высоких титров антител к ВПГ-1 (Рисунок 17 Б). Кроме того, ещё у двух участников длительного эксперимента (№ 1, 2) отмечалось значительное изменение титров антител к ВПГ-1 и ВПГ-2 на 7 сутки пребывания в гермообъекте, что может свидетельствовать о развитии адаптивных реакций иммунной системы в ответ на ранние этапы активации литического цикла ВПГ-1 и ВПГ-2 (Рисунок 17 Г, Д)

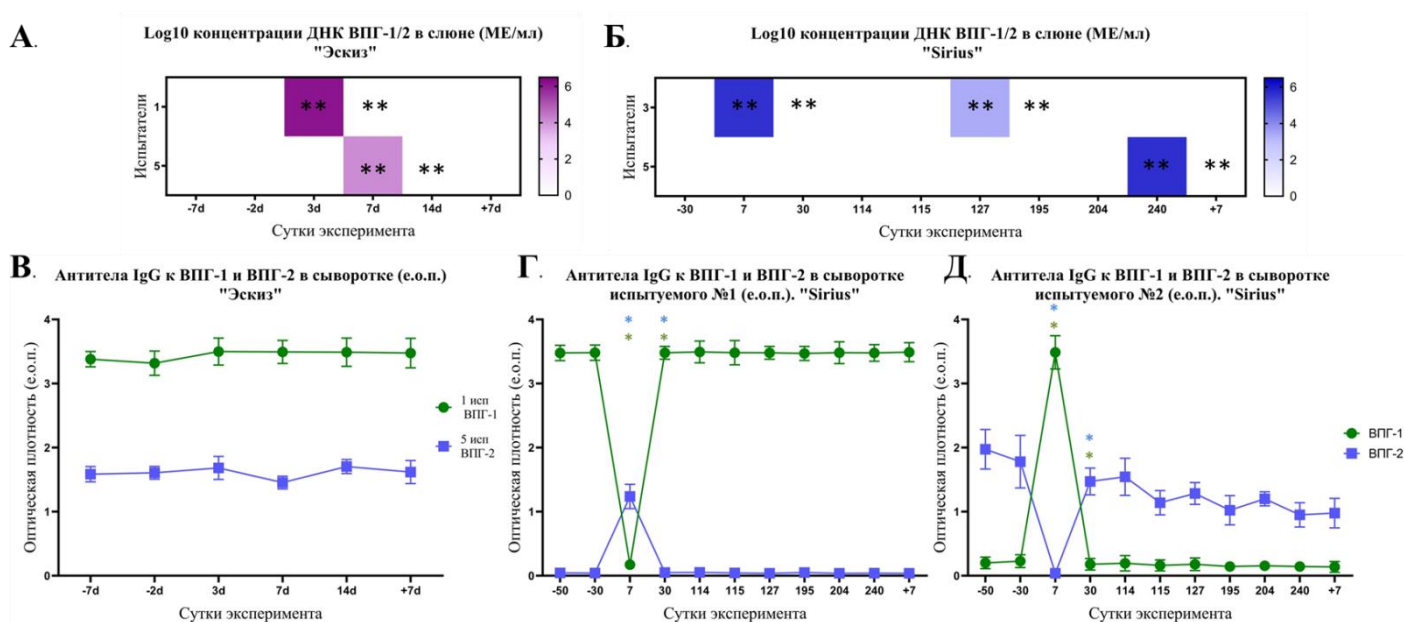


Рисунок 17. А. Динамика содержания ДНК ВПГ-1/2 в слюне участников эксперимента «Эскиз». Б. Динамика содержания ДНК ВПГ-1/2 в слюне участников эксперимента «SIRIUS-21». Значения представлены в виде десятичного логарифма концентрации вирусной ДНК в слюне испытуемых (МЕ/мл). В. Динамика изменения титров антител IgG к ВПГ-1 и ВПГ-2 в сыворотке участников эксперимента «Эскиз» № 1 и №5. Г. Динамика изменения титров антител IgG к ВПГ-1 и ВПГ-2 в сыворотке участника №1 эксперимента «SIRIUS-21». Д. Динамика изменения титров антител IgG к ВПГ-1 и ВПГ-2 в сыворотке участника №2 эксперимента «SIRIUS-21». Значения представлены в виде единиц оптической плотности (е.о.п.) $\pm$ стандартное отклонение. (*) – значение $p \leq 0,05$, (**) – на значение $p \leq 0,01$ в одностороннем тесте ANOVA с апостериорным тестом Тьюки при парном сравнении

При этом важно отметить динамику изменения содержания в крови испытуемых Т-лимфоцитов – основных эффекторов иммунного ответа в период реактивации латентных патогенов. Так, в течение первых 7 суток пребывания в условиях краткосрочной изоляции была отмечена тенденция к повышению абсолютного количества Т-лимфоцитов в крови с последующим снижением, сохраняющимся у некоторых испытуемых вплоть до 7 суток после завершения изоляции (Приложение 9). В период ранней адаптации к условиям долгосрочной изоляции у трёх из пяти испытуемых также отмечалось повышение как абсолютного, так и относительного количества Т-лимфоцитов с последующим снижением количества клеток ближе ко второй половине периода изоляции (Приложение 12). Аналогичная динамика отмечается и для Т-хелперов (Приложение 11). В условиях краткосрочной изоляции также отмечалось постепенное повышение регуляторных Т-клеток преимущественно к 7 суткам изоляции с последующим снижением их абсолютного количества (Приложение 10). На фоне снижения концентрации вирусной ДНК у большинства испытуемых в течение первых дней

пребывания в изоляции и её повышения к 7-14 суткам пребывания в гермообъекте наблюдаемая динамика содержания Т-лимфоцитов, в том числе, Т-хелперов в крови может свидетельствовать об активации Т-клеточного звена с последующим снижением его активности в ответ на пребывание испытуемых в моделируемых условиях.

Однако наиболее значимым результатом данного этапа работы явилось обнаружение субклинической реактивации бактериальных патогенов у потенциально здоровых участников изоляционных экспериментов. Так, в ходе краткосрочного эксперимента «Эскиз» в слюне одного из испытуемых (№ 4) была выявлена ДНК *Mycoplasma hominis*, пики содержания которой пришлись на -2 и 14 сутки изоляции на фоне стабильно низкой концентрации специфических антител (Рисунок 18).

**Log10 концентрации ДНК *Mycoplasma hominis* в слюне (МЕ/мл)
"Эскиз"**

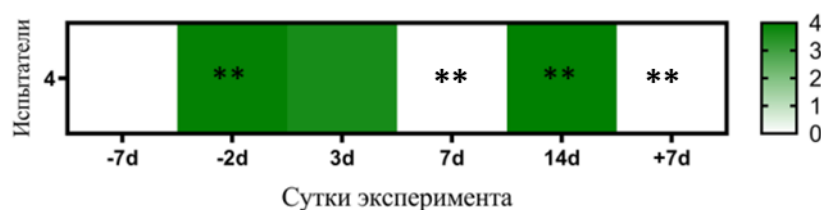


Рисунок 18. Динамика содержания ДНК *Mycoplasma hominis* в слюне участника №4 эксперимента «Эскиз». Значения представлены в виде десятичного логарифма концентрации вирусной ДНК в

слюне испытуемых (МЕ/мл).

При этом у данного испытуемого концентрация ДНК *Mycoplasma hominis* положительно коррелировала с такими показателями адаптивного иммунитета как общее количество лимфоцитов ($r=0,88$, $p=0,05$), абсолютное количество В-лимфоцитов ($r=0,88$, $p=0,05$), а также относительное количество регуляторных Т-клеток с фенотипом CD3+CD4+25+CD62L-CD45RA+ ($r=0,88$, $p=0,05$) и наивных Т-хелперов CD3+CD4+CD62L+CD45RA+ ($r=0,88$, $p=0,05$) (Таблица 6). Также была выявлена взаимосвязь изменения концентрации бактериальной ДНК с такими параметрами системы врождённого иммунитета, как абсолютное количество TLR4+ моноцитов ($r=0,88$, $p=0,05$), относительное количество TLR6+ моноцитов ($r=0,938$, $p=0,033$) и концентрация TNF- α в сыворотке ($r=0,853$, $p=0,05$). Широкий спектр положительных корреляций содержания ДНК *Mycoplasma hominis* в слюне с параметрами как врождённого, так и адаптивного иммунитета, а также отсутствие реактивации других исследуемых бактериальных патогенов может свидетельствовать о сохранении функциональной активности иммунной в борьбе с латентными патогенами бактериальной природы. При этом антител к другим исследуемым бактериальным патогенам у испытуемых обнаружено не было.

Иммунологические параметры	Исп. № 4	
	r	p
TNF α (пг/мл)	0,853	0,05
Лимфоциты (абс., 10 ⁹ /л)	0,88	0,05
TLR4 моноциты (абс., 10 ⁹ /л)	0,88	0,05
TLR6 моноциты (отн., %)	0,938	0,033
CD19+ (абс., 10 ⁹ /л)	0,88	0,05
CD3+CD4+25+CD62L-CD45RA+ (отн., %)	0,88	0,05
CD3+CD4+CD62L+CD45RA+ (отн., %)	0,88	0,05

Таблица 6. Корреляции концентрации ДНК *Mycoplasma hominis* в слюне участника № 4 14-суточного изоляционного эксперимента «Эскиз» с иммунологическими показателями крови. r – значение коэффициента ранговой корреляции Спирмена. p – уровень значимости коэффициента корреляции. Отн. – относительное количество клеток, определяющее процент клеток с данным фенотипом в рассматриваемой клеточной популяции. Абс. – абсолютное количество клеток, определяющее количество клеток с данным фенотипом в 1 мл крови.

В рамках эксперимента «SIRIUS-21» у одного из участников (№ 3) была выявлена бессимптомная реактивация бактериального патогена *Ureaplasma urealiticum* (Рисунок 19). Первичное обнаружение ДНК патогена пришлось на 7 сутки изоляции – период ранней адаптации.

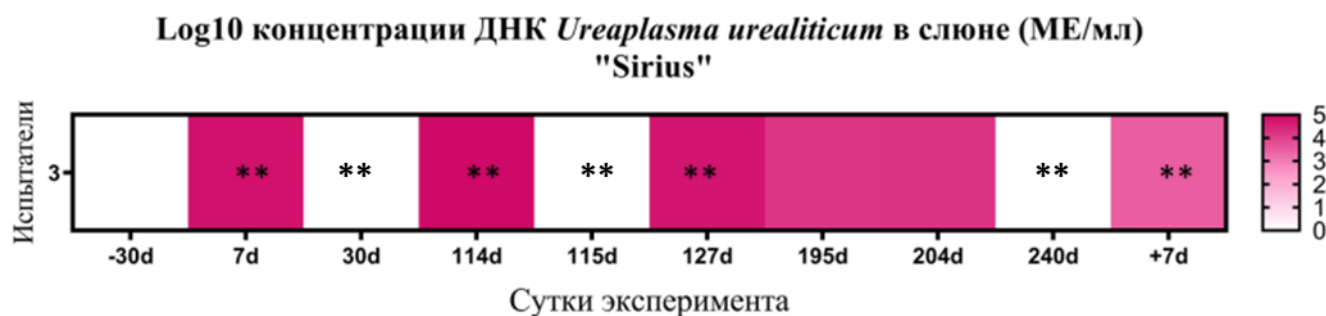


Рисунок 19. Динамика содержания ДНК *Ureaplasma urealiticum* в слюне участника №3 эксперимента «SIRIUS-21». Значения представлены в виде десятичного логарифма концентрации вирусной ДНК в слюне испытуемых (МЕ/мл).

Повторное проявление бактериальной ДНК в слюне пришлось на середину эксперимента и на +7 сутки после его завершения. При этом содержание ДНК *Ureaplasma urealiticum* у данного испытуемого статистически достоверно отрицательно коррелировало с абсолютным количеством лейкоцитов в крови ($r=-0,6296$, $p=0,05$). Полученные данные представляют

существенный интерес, поскольку ранее субклиническая реактивация латентных бактериальных инфекций человека в условиях изоляционных экспериментов показана не была.

В то же время в исследуемых биологических жидкостях испытуемых не была обнаружена ДНК ЦМВ, ВВО и *Chlamydia trachomatis*. Кроме того, в рамках краткосрочной изоляции не была выявлена ДНК *Ureaplasma urealyticum*, а в рамках долгосрочной – *Mycoplasma hominis*. Однако в ходе изоляционных экспериментов отмечалось изменение титров специфических антител к данным патогенам. Так, в ходе 14-суточной изоляции у двух испытуемых (№ 2 и 6) наблюдалось снижение титров антител класса G к ЦМВ, причём у одного из них (№ 2) на фоне снижения индекса авидности (Приложение 13). В то же время в рамках долгосрочной изоляции у одного из испытуемых (№ 2) отмечалось значимое повышение антител класса G к ЦМВ на 7 сутки пребывания в условиях изоляции с последующим снижением до прежних значений на фоне стабильно низкого индекса авидности (Приложение 14). Изменение титров антител к ВВО в ходе краткосрочной изоляции было выявлено только у одного испытуемого (№ 2) ещё в период подготовки к изоляции (Приложение 15). Аналогичная динамика отмечалась также и у одного из участников (№ 5) долгосрочного изоляционного эксперимента. В то же время ещё у одного испытуемого (№ 3) также в фоновый период наблюдалось стабильное повышение титров антител класса G к ВВО и разовое повышение IgG к вирусному гликопротеину E, ответственному за репликацию вируса и проникновение его в клетку, с последующим снижением к 7 суткам пребывания в изоляции (Приложение 16). Данная динамика антител может свидетельствовать об abortивной реактивации ВВО в период интенсивной подготовки испытуемых к изоляции. В рамках 14-суточного изоляционного эксперимента ни у одного из испытуемых не были выявлены антитела к *Chlamydia trachomatis*, в то время как у двух участников долгосрочной изоляции было обнаружено обратимое снижение титров антител к главному белку наружной мембраны MOMP и мембрано-ассоциированному плазмидному белку Pgp3 в фоновый период (№ 5) и на 7 сутки пребывания в изоляции (№ 2). При этом у одного из испытуемых (№ 1) титры антител в период ранней адаптации наоборот обратимо повышались (Приложение 17). Титры антител к другим бактериальным патогенам у участников обоих изоляционных экспериментов значимо не менялись.

Таким образом, полученные данные позволяют сделать вывод о том, что комплекс факторов, ассоциированных с кратковременным пребыванием человека в условиях гермообъекта с искусственной средой обитания, может способствовать ослаблению иммунологического контроля латентных инфекций и приводить к их субклинической реактивации патогенов не только вирусной, но и бактериальной природы. В то же время динамика изменения концентрации ДНК латентных патогенов в биологических жидкостях, а также изменение титров специфических антител имеют высокую степень индивидуальной вариабельности.

Кроме того, наблюдаемые случаи субклинической реактивации на фоне развития иммунного дисбаланса в условиях гермообъекта указывают на существенный риск развития микст-латентного инфекционного процесса, что представляет опасность для испытуемых в длительных наземных экспериментах, так и для участников долгосрочных КП. Стоит также отметить существенную роль предизоляционного периода, связанного с высокой степенью психологической напряжённости и повышением уровня рабочей нагрузки, в изменении иммунологического профиля испытуемых. Комплекс стрессовых факторов в предизоляционный период, вероятно, может быть причиной того, что участники эксперимента входят в гермообъект с предварительно ослабленной иммунной системой, что может быть ещё одним фактором риска активации литического цикла латентных инфекций.

3.3. Реактивация латентных патогенов в условиях моделируемой микрогравитации в рамках наземного стендового эксперимента 21-суточная «сухая» иммерсия.

Помимо изоляции, монотонии, гиподинамии, физического и психологического стресса значимым негативным фактором, влияющим на организм человека в условиях КП, является микрогравитация. Одной из наиболее эффективных моделей для наземного воспроизведения физиологических эффектов гравитационной разгрузки в условиях КП является «сухая» иммерсия (Tomilovskaya et al., 2019). Ранее было показано, что 21-суточное пребывание человека в условиях иммерсионной ванны оказывает существенное влияние на иммунный ответ, особенно, на цитокиновый профиль и систему врождённого иммунитета, в том числе, на активность сигнальных путей, опосредованных Toll-подобными рецепторами (Власова и др., 2022; Пономарёв и др., 2020).

В рамках данного этапа работы было изучено влияние 21-суточного пребывания в условиях иммерсионной ванны на состояние иммунной системы, уровень ДНК исследуемых латентных патогенов в биологических жидкостях, а также титры специфических антител в сыворотке крови девяти добровольцев-испытателей. ДНК исследуемых патогенов была обнаружена в образцах слюны и плазмы испытуемых, но в моче исследуемая ДНК выявлена не была.

Так, у восьми из девяти обследованных ДНК ВГЧ-6 была обнаружена в слюне хотя бы на одном из этапов эксперимента (№ 1, 2, 3, 4, 5, 7, 8, 9) (Рисунок 20 А). Причём только у одного испытуемого первичное обнаружение вирусной ДНК пришлось на 7 сутки пребывания в иммерсионной ванне на фоне незначительного повышения титров специфических антител. У остальных ДНК патогена выделялась в слюне уже в фоновый период эксперимента. Однако интересно отметить отсутствие вирусной ДНК в слюне одного из участников эксперимента на фоне высокой концентрации ДНК патогена до и после иммерсии.

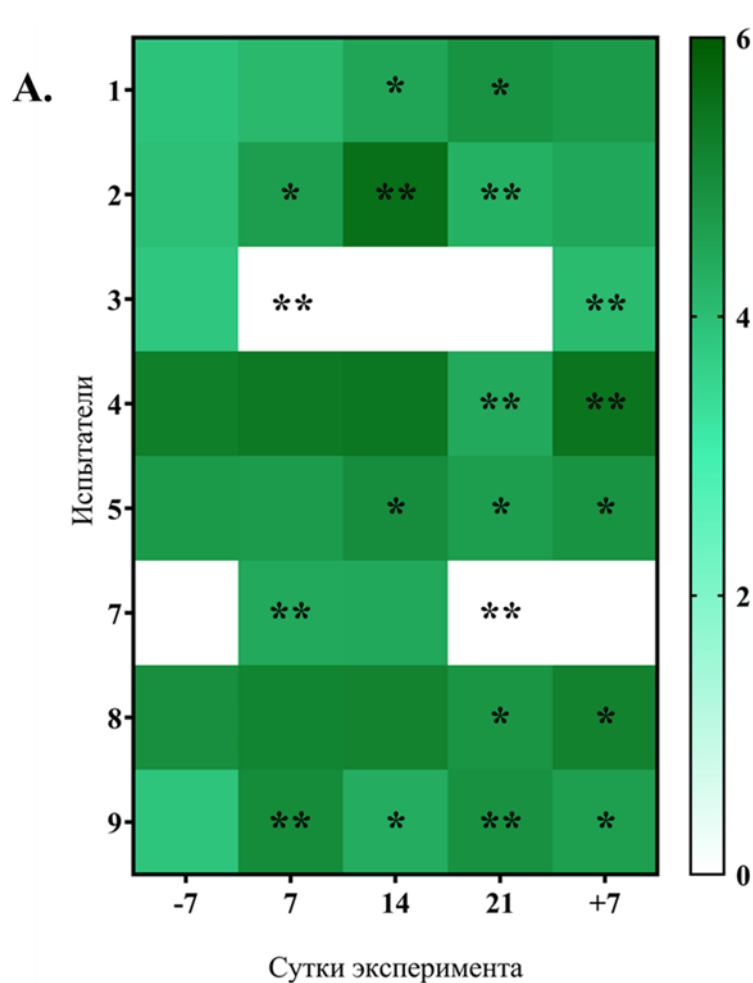
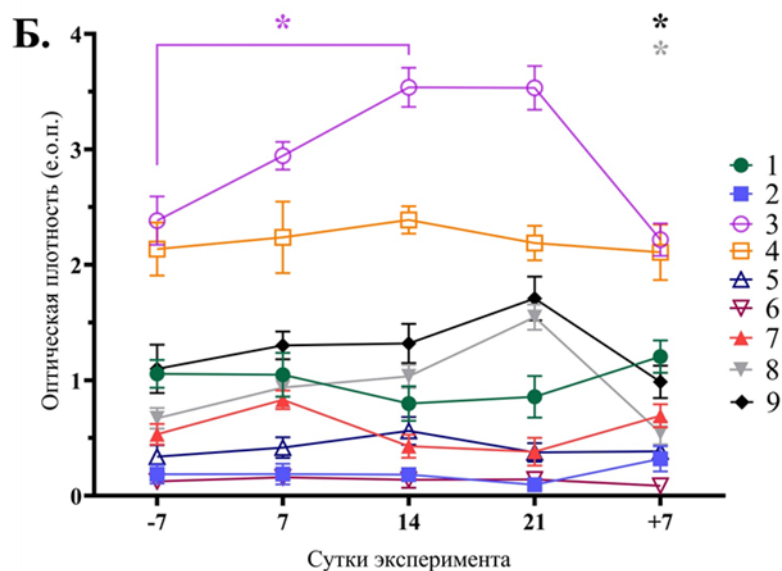


Рисунок 20. А. Динамика содержания ДНК ВГЧ-6 в слюне участников 21-суточной «сухой» иммерсии. Значения представлены в виде десятичного логарифма концентрации вирусной ДНК в слюне испытуемых (МЕ/мл). **Б.** Динамика изменения титров антител IgG к ВГЧ-6 в сыворотке участников 21-суточной «сухой» иммерсии. Значения представлены в виде единиц оптической плотности (е.о.п.) $\pm$ стандартное отклонение. (*) – значение $p \leq 0,05$. (**) – значение $p \leq 0,01$ в одностороннем тесте ANOVA с апостериорным тестом Тьюки при парном сравнении



При этом у одного из участников (№ 3) отмечалось повышение титров специфических антител в течение первой недели пребывания испытуемого в иммерсионной ванне. Также, у двух участников (№ 8, 9) титры антител снижались на 7 день периода восстановления (Рисунок 20 Б).

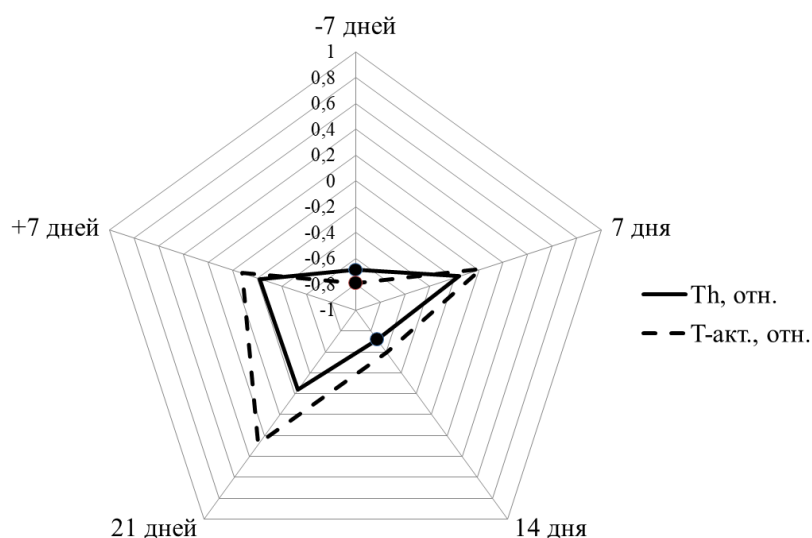


Рисунок 21. Динамика корреляций концентрации ДНК ВГЧ-6 в слюне участников 21-суточной «сухой» иммерсии с иммунологическими показателями крови. Чёрными точками отмечены достоверные ($p \leq 0,05$) значения коэффициентов корреляции. Относительное количество (отн.) клеток –

процент клеток с данным фенотипом в рассматриваемой клеточной популяции. Лимф. – лимфоциты. Th – Т-хелперы. Т-акт – активированные Т-лимфоциты.

Важно отметить роль адаптивного иммунитета в динамике литического цикла ВГЧ-6 у участников иммерсии. Так, в фоновый период исследования были выявлены отрицательные корреляции уровня ДНК патогена в слюне с относительным количеством активированных Т-лимфоцитов ($r = -0,7899$, $p = 0,0149$) и Т-хелперов ($r = -0,6879$, $p = 0,0463$) (Рисунок 21). Причём отрицательная корреляция с количеством Т-хелперов выявлялась и на 14 сутки пребывания в иммерсионной ванне, что может свидетельствовать о снижении функциональной активности адаптивного звена иммунитета в первой половине иммерсии и в период подготовки.

Помимо ВГЧ-6, в плазме и слюне семи из девяти испытуемых (№ 1, 2, 3, 4, 7, 8, 9) была обнаружена ДНК ВЭБ на фоне стабильного уровня специфических антител (Рисунок 22). Причём у пяти участников эксперимента (№ 3, 4, 7, 8, 9) вирусная ДНК была впервые обнаружена именно в период пребывания в условиях моделируемой микрогравитации, что может свидетельствовать о значительной роли данного фактора в активации литического цикла ВЭБ (Рисунок 22 А, Б).

Кроме того, у двух испытуемых (№ 3, 9) субклиническая реактивация ВЭБ пришлась на 7 сутки пребывания в иммерсионной ванне (период ранней адаптации), в то время как в середине эксперимента вирусная ДНК впервые обнаруживалась в слюне у двух испытуемых (№ 4, 7) (Рисунок 22 Б). При этом вирусная ДНК в плазме одного из испытуемых впервые была обнаружена на завершающем этапе иммерсии (№ 8) (Рисунок 22 А).

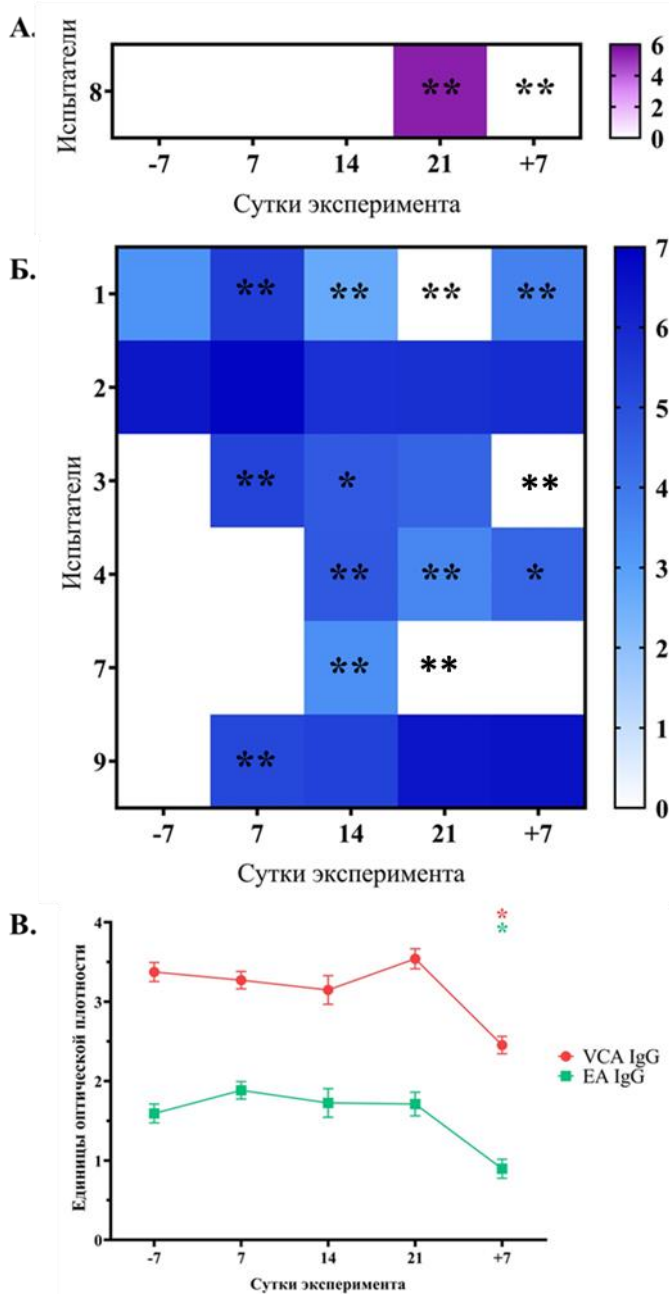


Рисунок 22. А. Динамика содержания ДНК ВЭБ в плазме участника 21-суточной «сухой» иммерсии № 8. **Б.** Динамика содержания ДНК ВЭБ в слюне участников 21-суточной «сухой» иммерсии. Значения представлены в виде десятичного логарифма концентрации вирусной ДНК в слюне испытуемых (МЕ/мл). **В.** Динамика изменения титров антител IgG к белкам VCA и EA ВЭБ в сыворотке участника 21-суточной «сухой» иммерсии № 5. Значения представлены в виде единиц оптической плотности (е.о.п.) $\pm$ стандартное отклонение. (*) – значение $p \leq 0,05$. (**) – значение $p \leq 0,01$ в одностороннем тесте ANOVA с апостериорным тестом Тьюки при парном сравнении

Важно отметить, что, несмотря на инициацию субклинической реактивации ВЭБ у некоторых испытуемых, титры специфических антител к различным белкам ВЭБ оставались преимущественно неизменными (Приложение 18). Индекс avidности антител IgG к капсидному белку ВЭБ VCA также оставался неизменным у всех участников (Приложение 19). Значимое изменение титров антител было выявлено только у участника №5. Так, на 7 сутки после выхода испытуемого из иммерсионной ванны отмечалось снижение титров антител IgG к VCA и NA (Рисунок 22 В). При этом отсутствие вирусной ДНК в биологических жидкостях испытуемого во все периоды наблюдения может свидетельствовать о повышенной функциональной активности В-лимфоцитов в фоновый период и в течение всего периода пребывания в иммерсионной ванне.

Стоит отметить, что в фоновый период эксперимента на уровень вирусной ДНК в слюне оказывала прямое влияние концентрация гормонов стресса – норадреналина ($r=0,7075$, $p=0,05$) и кортизола ($r=0,7075$, $p=0,05$), при этом корреляция с уровнем кортизола сохранялась и в период ранней адаптации к условиям иммерсионной ванны ($r=0,6938$, $p=0,0463$), что может свидетельствовать о роли стресса в контроле иммунной системы над латентными инфекциями. Также в период ранней адаптации была выявлена прямая корреляция уровня ДНК ВЭБ с абсолютным количеством Т-лимфоцитов ($r=0,6755$, $p=0,05$) (Рисунок 23).

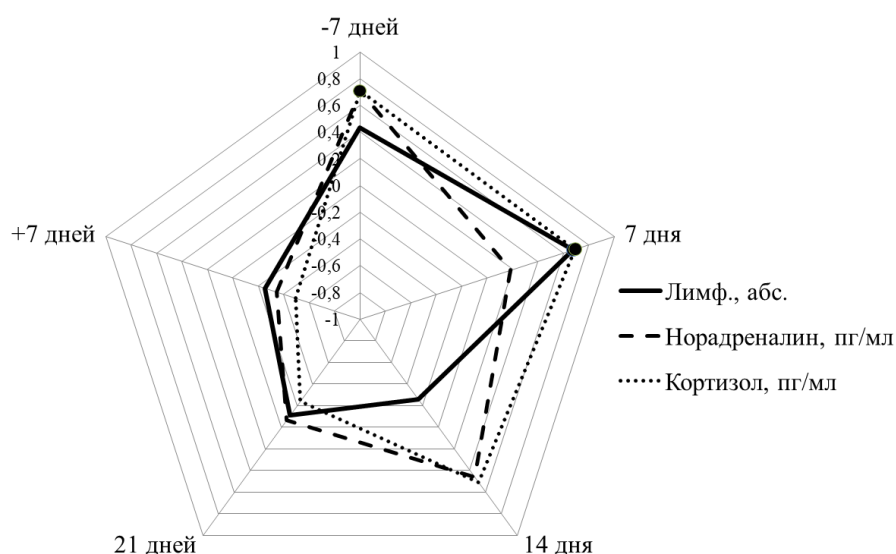


Рисунок 23. Динамика корреляций концентрации ДНК ВЭБ в слюне участников 21-суточной «сухой» иммерсии с иммунологическими показателями крови. Чёрными точками отмечены достоверные ($p \leq 0,05$) значения коэффициентов корреляции. Абсолютное

количество (абс.) клеток – количество клеток с данным фенотипом в 1 мл крови. Лимф. – лимфоциты.

Интересно, что ДНК ВПГ-1/2 выявлялась у трёх испытуемых до или после, но не во время пребывания в иммерсионной ванне (№ 1, 7, 8) (Рисунок 24 А, Б). При этом у испытуемого № 1 вирусная ДНК обнаруживалась только в слюне через 7 суток после завершения иммерсии на фоне статистически достоверного снижения титров специфических к ВПГ-1 высокоавидных антител (Рисунок 24 Б, В, Г). У испытуемого № 7 ДНК ВПГ-1 была обнаружена только в плазме на фоне отсутствия в крови специфических антител, что может свидетельствовать о нарушении функциональной активности В-клеточного звена иммунитета в течение всего периода исследования (Рисунок 24 А, В). В то же время у испытуемого № 8 ДНК патогена выявлялась за 7 дней до начала исследования и в плазме, и в слюне на фоне стабильно сниженных титров специфических антител к ВПГ-1 средней авидности (Рисунок 24 А, Б, В, Г). Кроме того, интерес представляет испытуемый (№ 9), у которого наблюдалось значимое повышение титров антител к ВПГ-1 в период пребывания в иммерсионной ванне на фоне повышения индекса их

авидности в течение всего эксперимента от низкоавидных до высокоавидных (Рисунок 24 В, Г). При этом вирусная ДНК у данного испытуемого обнаружена не была.

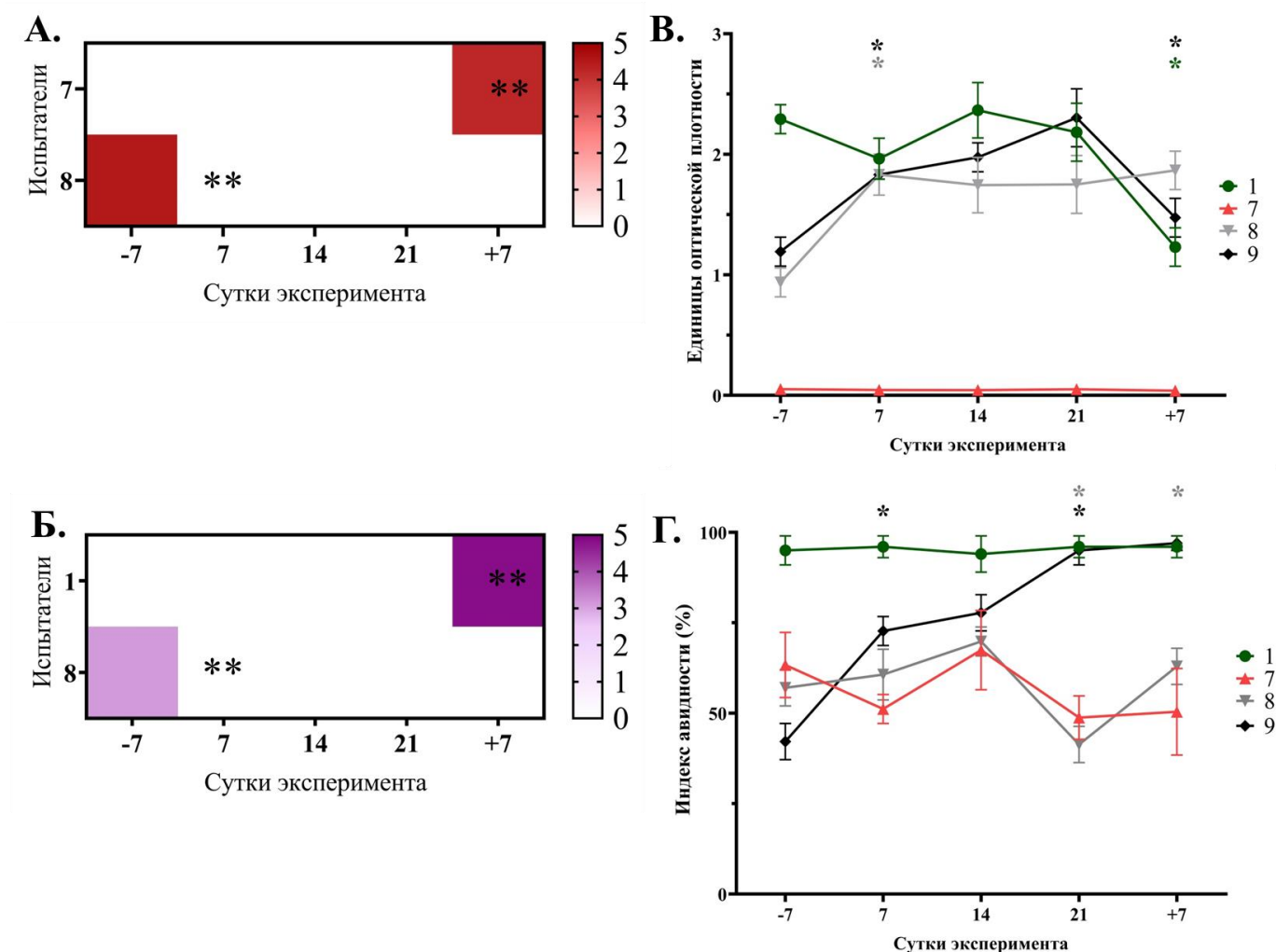


Рисунок 24. А. Динамика содержания ДНК ВПГ-1/2 в плазме участников 21-суточной «сухой» иммерсии. Б. Динамика содержания ДНК ВПГ-1/2 в слюне участников 21-суточной «сухой» иммерсии. Значения представлены в виде десятичного логарифма концентрации вирусной ДНК в слюне испытуемых (МЕ/мл). В. Динамика изменения титров антител IgG к ВПГ-1 в сыворотке участников 21-суточной «сухой» иммерсии № 1, 7, 8, 9. Значения представлены в виде единиц оптической плотности (е.о.п.) $\pm$ стандартное отклонение. Г. Динамика изменения авидности антител IgG к ВПГ-1 в сыворотке участников 21-суточной «сухой» иммерсии № 1, 7, 8, 9. Значения представлены в виде индекса авидности, выраженного в процентах. (*) – значение $p \leq 0,05$. (**) – значение $p \leq 0,01$ в одностороннем тесте ANOVA с апостериорным тестом Тьюки при парном сравнении

У остальных испытуемых отмечались относительно стабильные значения титров специфических антител к ВПГ-1 и уровень их авидности (Приложение 20; Приложение 21). В то же время ни у одного из испытуемых не были выявлены антитела к ВПГ-2. Также стоит

отметить, что для ВПГ не были выявлены достоверные корреляции между показателями иммунной системы и содержанием вирусной ДНК в слюне и плазме испытуемых.

Анализ уровня специфических антител к ЦМВ не показал значимых изменений, однако у одного из испытуемых (№ 4) отмечалось значимое повышение титров антител к белку вирусному IEA на 21 сутки пребывания в иммерсионной ванне, что может опосредованно указывать на инициацию реактивации латентного патогена (Приложение 23). Однако в связи с тем, что вирусная ДНК всё же не была выявлена, есть основания предполагать сохранение высокой функциональной активности иммунной системы данного испытуемого по контролю литической инфекции ЦМВ. Уровень avidности антител IgG к ЦМВ не показал существенных изменений в ходе эксперимента (Приложение 24).

Кроме того, в течение эксперимента уровень антител IgG к ВВО у испытуемых оставался стабильно высоким, однако у одного из них (№ 1) отмечалось незначительное повышение титров IgM на 14 сутки пребывания в иммерсионной ванне. Также стоит отметить повышение титров антител к поверхностному гликопротеину gE ВВО у одного из участников эксперимента (№ 7) в ходе иммерсии (Приложение 25). Данные факты могут указывать на ранние этапы активации литического цикла ВВО.

В отличие от изоляционных экспериментов, в рамках «сухой» иммерсии иммунологические показатели крови менялись не так значительно. Однако к 3 дню пребывания в иммерсионной ванне у двух испытуемых (№ 2 и 5) в крови повышалось абсолютное количество Т-лимфоцитов, в том числе, Т-хелперов с последующим снижением к 7 суткам эксперимента (Приложение 27). Аналогичная динамика была отмечена и в условиях изоляции, что в совокупности с данными по динамике литического цикла латентных патогенов ещё раз доказывает значимую роль периода ранней адаптации к экстремальным условиям в обеспечении иммунологического надзора за латентными инфекциями.

Однако наиболее интересным результатом данного исследования явилось выявление в слюне двух испытуемых (№ 1, 3) ДНК *Ureaplasma urealyticum*, причём у одного из обследуемых (№ 1) первичное обнаружение бактериальной ДНК пришлось на 21 сутки иммерсии на фоне незначительного снижения титров специфических антител, в то время как у второго наблюдалась стабильно высокая концентрация вирусной ДНК на всех этапах эксперимента на фоне отсутствия антител к данному патогену (Рисунок 25; Приложение 22). При этом значимых корреляций между параметрами иммунной системы и уровнем бактериальной ДНК выявлено не было.

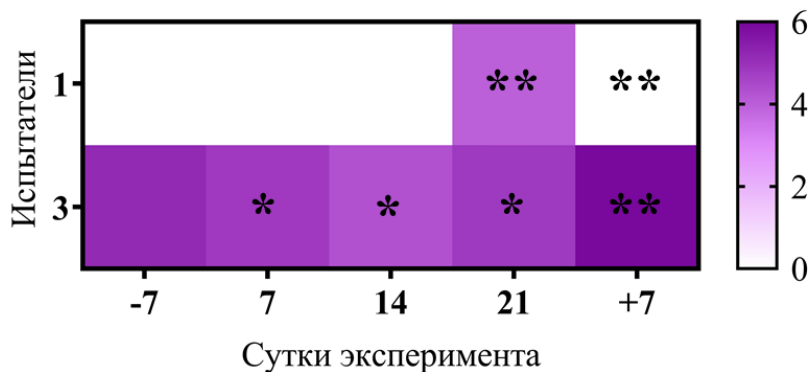


Рисунок 25. Динамика содержания ДНК *Ureaplasma urealyticum* в слюне участников 21-суточной «сухой» иммерсии. (*) – значение $p \leq 0,05$, (**) – $p \leq 0,01$ в одностороннем тесте ANOVA с апостериорным тестом Тьюки при парном сравнении

Титры антител к *Mycoplasma hominis* существенно не менялись в течение эксперимента, однако у двух испытуемых (№ 4, 5) отмечалось значимое повышение титров антител IgG к данному патогену на 21 сутки иммерсии. Причём у одного из участников (№ 5) повышенные титры сохранялись и на 7 сутки после выхода из иммерсионной ванны (Приложение 26). В то же время ни у одного из девяти испытуемых не было обнаружено антител к бактериальному патогену *Chlamydia trachomatis*.

На основании результатов исследования влияния условий моделируемой микрогравитации на уровень ДНК латентных патогенов человека можно сделать вывод о значимой роли комплекса факторов, ассоциированных с 21-суточным пребыванием человека в условиях иммерсии, на способность иммунной системы контролировать латентность патогенов и подавлять активацию их литического цикла. Кроме того, в рамках данного этапа работы впервые было показано влияние моделируемой микрогравитации на реактивацию латентных патогенов бактериальной природы. В результате, полученные данные указывают на высокую индивидуальную вариабельность реакции иммунной системы на пребывание человека в условиях микрогравитации и необходимость индивидуального подхода при прогнозировании негативных последствий снижения иммунологического контроля латентных инфекций для каждого обследуемого.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Комплекс стрессовых факторов, ассоциированных с КП и полярными зимовками, оказывает существенное влияние на иммунную систему человека (Crucian et al., 2013, 2015; Konstantinova et al., 1993; Morukov et al., 2010). При этом, снижение иммунологического контроля латентных инфекций бактериальной и вирусной природы является существенным фактором риска при осуществлении КП и длительных экспедиций в удалённые регионы Земли. И хотя к участию в КП, полярных экспедициях и наземных стендовых экспериментах допускаются лица, практически не имеющие значимых проблем со здоровьем, существует риск реактивации латентных инфекций и трансмиссии патогенов между серопозитивными и серонегативными членами экипажа (Crucian et al., 2020; Mehta et al., 2000, 2022). Несмотря на то, что в рамках реальных КП и наземных экспериментов в большинстве зарегистрированных случаев реактивация проявлялась бессимптомно, есть опасения, что во время продолжительных экспедиций в дальний космос и в отдалённые регионы Земли, в том числе, в Антарктиду, субклиническая реактивация латентных патогенов на фоне длительной иммуносупрессии может привести к развитию заболеваний, опасных для жизни, здоровья и работоспособности человека (Crucian et al., 2016).

В рамках данной работы была проведена оценка роли комплекса факторов, ассоциированных с наземными изоляционными экспериментами различной продолжительности, многомесячной антарктической экспедицией, а также с пребыванием в условиях «сухой» иммерсии на реактивацию латентных патогенов вирусной и бактериальной природы. В ходе исследований была показана существенная роль таких факторов как изоляция в условиях российской антарктической станции Восток и гермообъекта с искусственной средой обитания, моделируемая микрогравитация в условиях «сухой» иммерсии, а также физический и психологический стресс в инициации субклинической реактивации вирусных и бактериальных латентных патогенов. Так, уже на этапе подготовки к экспериментальному воздействию у ряда испытуемых наблюдалось высокое содержание ДНК ВГЧ-6 и ВЭБ в слюне и плазме. Это может указывать на то, что комплекс мероприятий, связанных с подготовкой к экспедиции или эксперименту, оказывает существенное влияние на способность иммунной системы контролировать течение латентности и подавлять реактивацию латентных инфекций. Причиной вероятно является высокий уровень психоэмоциональной напряжённости и усталости на фоне интенсивной подготовки, что может приводить к снижению протективных возможностей иммунной системы и, как следствие, снижению иммунологического контроля латентных инфекций.

В ходе работы было показано, что даже кратковременное пребывание человека в условиях гермообъекта малого объёма может приводить к субклинической реактивации микст-латентных патогенов не только вирусной, но и бактериальной природы. В рамках моделируемой микрогравитации и долгосрочного изоляционного эксперимента также была отмечена важная роль периода ранней адаптации в снижении иммунологического контроля латентных инфекций. При этом динамика субклинической реактивации латентных инфекций и специфический антительный ответ в ходе рассматриваемых экспериментов имеют высокую степень индивидуальной вариабельности. Важно отметить, что в данном исследовании впервые была показана бессимптомная реактивация бактерий *Mycoplasma hominis* и *Ureaplasma urealiticum* в условиях наземных экспериментов, моделирующих отдельные факторы КП. Корреляционный анализ показал весьма патоген-специфичную реакцию иммунной системы на изменения условий окружающей среды, однако наиболее значимые адаптационные перестройки как врождённого, так и адаптивного звена иммунитета наблюдались в течение первых 2 недель воздействия – период ранней адаптации. При этом есть основания предполагать, что долгосрочное пребывание как в наземном экспериментальном комплексе, так и в условиях антарктической станции приводит к истощению иммунных резервов организма ближе ко второй половине периода изоляции, что влечёт за собой повышение содержания ДНК латентных патогенов в слюне и плазме обследуемых на фоне сохранения или даже снижения титров специфических антител. Также было выдвинуто предположение о влиянии повышенной геомагнитной активности и общего эмоционального фона внутри коллектива на динамику литического цикла латентных патогенов в условиях многомесячного пребывания на антарктической станции Восток.

Подводя итог вышеизложенному, можно сказать, что оценка фонового иммунного статуса испытуемых, полярников и космонавтов в комплексе с обследованием их на носительство латентных патогенов вирусной и бактериальной природы является важной частью работы по снижению рисков развития неблагоприятных последствий влияния изоляции, монотонии, гиподинамии, физического и психологического стресса. Полученные в ходе данной работы результаты имеют большое значение для понимания особенностей адаптации иммунной системы человека к экстремальным условиям, а также позволяют оценить риск активации литического цикла латентных инфекций человека под воздействием негативных факторов окружающей среды. Таким образом, крайне важной задачей является продолжение изучения взаимосвязи реактивации латентных инфекций в условиях как КП, так и наземных экспериментов, в том числе в условиях полярных зимовок на Антарктических станциях, с иммунным статусом человека. Результатом такой работы может стать возможность на основе фоновых показателей иммунного статуса спрогнозировать индивидуальную

предрасположенность потенциальных испытуемых и членов экипажа к реактивации латентных инфекций, так и формирование рекомендаций по мониторингу, предотвращению и купированию симптомов реактивации в условиях КП.

ВЫВОДЫ

На основании результатов проведённого исследования можно сделать следующие выводы:

1. Комплекс факторов, ассоциированных с многомесячным пребыванием человека в условиях антарктической станции Восток, оказывает существенное влияние на динамику литического цикла латентных инфекций и способствует субклинической реактивации латентных герпесвирусов и изменению уровня специфических антител к латентным внутриклеточным патогенам вирусной и бактериальной природы.
2. Пребывание человека в условиях 14-суточной и 240-суточной изоляции в гермообъекте с искусственной средой обитания, а также 21-суточной «сухой» иммерсии приводит к дисбалансу в иммунной системе, способствуя субклинической реактивации микст-латентных патогенов вирусной и бактериальной природы.
3. В первые две недели изоляции в гермообъекте с искусственной средой выявляется максимальная взаимосвязь между концентрацией ДНК латентных внутриклеточных патогенов в биологических жидкостях и эффекторами иммунной системы.
4. Наибольшее число значимых изменений концентрации ДНК латентных патогенов в биологических жидкостях и уровня специфических антител к латентным внутриклеточным патогенам вирусной и бактериальной природы было выявлено в период ранней адаптации к пребыванию в условиях экспериментального воздействия.
5. Изменение факторов иммунной системы испытуемых и динамика литического цикла латентных инфекций в условиях изоляции и моделируемой микрогравитации имеют высокую степень индивидуальной вариабельности.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АНОГ	– антиортостатическая гипокинезия
ВВО	– вирус ветряной оспы
ВГЧ-6	– вирус герпес человека 6 типа
ВГЧ-8	– вирус герпеса человека 8 типа
ВПГ-1	– вирус простого герпеса 1 типа
ВПГ-2	– вирус простого герпеса 2 типа
ВЭБ	– вирус Эпштейна-Барр
ДГЭА	– дегидроэпиандростерон
ДНК	– дезоксирибонуклеиновая кислота
ИФА	– иммуноферментный анализ
КП	– космический полёт
ЛПС	– липополисахарид
МКС	– Международная космическая станция
НЭК	– Наземный экспериментальный комплекс
ПЦР-РВ	– полимеразная цепная реакция в реальном времени
РНК	– рибонуклеиновая кислота
СИ	– «сухая» иммерсия
ФГА	– фетогемаглютинин
ЦМВ	– цитомегаловирус
ЭКС	– эндоканнабиноидная система
BHRF1	– BamHI-H rightward open reading frame 1
CCL2	– C-C motif ligand 2
CD14	– cluster of differentiation 14
cHSP60	– Chlamydia heat shock protein 60
COVID-19	– coronavirus disease 2019
CXCL5	– C-X-C motif ligand 5

EA – Epstein-Barr early antigen

EBNA-1 – Epstein-Barr nuclear antigen 1

EGF – epidermal growth factor

ENA – epithelial neutrophil-activating peptide

fMLP – N-formylmethionine-leucyl-phenylalanine

gE – varicella zoster virus glycoprotein E

HLA-DR – human leucocyte antigens – DR isotype

HMGB1 – high mobility group box 1 protein

HSP60 – heat shock protein 60

IEA – cytomegalovirus immediate-early antigen

IFN – interferon

IL – interleukin

IL-2R –interleukin-2 receptor

IL-1RA – Interleukin-1 receptor antagonist protein

IP-10 – Interferon gamma-inducible protein-10

MD2 – myeloid differentiation factor 2

MIP – macrophage inflammatory protein

MOMP – major outer membrane protein

NK – natural killer cell

Pgp3 – high plasmid gene protein 3

PRR – pattern recognition receptor

SARS-CoV-2 – severe-acute-respiratory-syndrome-related coronavirus -2

TGF – transforming growth factor

Th – T-helper cell

TLR – toll-like receptor

TNF – tumor necrosis factor

VCA – viral capsid antigen

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Берендеева Т.А., Пономарёв С.А., Антропова Е.Н. Toll-подобные рецепторы клеток периферической крови космонавтов после длительных космических полётов на Международной космической станции // Авиакосмическая и экологическая медицина. 2015. Т. 49, № 6. С. 49–54.
2. Берендеева Т.А., Рыкова М.П., Антропова Е.Н. и др. Состояние системы иммунитета человека в условиях 7-суточной «сухой» иммерсии // Авиакосмическая и экологическая медицина. 2009. Т. 43. № 5. С. 36-42.
3. Власова Д.Д., Садова А.А., Галина В.С. и др. Влияние 21-суточной «сухой» иммерсии на экспрессию генов врожденного иммунитета, ассоциированных с сигнальными путями Toll-подобных рецепторов // Авиакосмическая и экологическая медицина. 2022. Т. 56, № 2. С. 11–19.
4. Горбань А.Н., Манчук В.Т. Динамика корреляций между физиологическими параметрами при адаптации и эколого-эволюционный принцип полифакториальности. // Проблемы экологического мониторинга и моделирования экосистем. 1987. Т. 10. С. 187–198.
5. Григорьев А. И. Сердечнососудистая система человека в условиях космического полета // Вестник Российской академии медицинских наук. 2003. № 12. С. 41–45.
6. Ильин В.К., Кирюхина Н.В., Усанова Н.А. и др. Факторы микробиологического риска и обоснование подходов к обеспечению противoinфекционной безопасности экипажей межпланетных космических полетов и лунных баз // Авиакосмическая и экологическая медицина. 2018. Т. 52. № 6. С. 7–18.
7. Ильин В.К., Орлов О.И., Рыкова М.П. и др. Состав микрофлоры и состояние системы сигнальных образраспознающих рецепторов семейства toll-подобных клеточных факторов врожденного иммунитета во время 120-суточной изоляции в гермообъекте с искусственной средой обитания // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2021. Т. 98. № 1. С. 36–45.
8. Ильин Е.А. Психологический статус полярников и его фармакокоррекция в условиях годовой изоляции на станции «Восток» в Антарктиде // Авиакосмическая и экологическая медицина. 2017. Т. 51, № 4. С. 5–14.
9. Карнаухова Н.А., Сергиевич Л.А. Корреляции между функционально активностью лимфоцитов крови животных и изменением солнечной активности // Биофизика. 1999. Т. 44. № 4. С. 762 – 763.

10. Карнаухова Н.А., Сергиевич Л.А., Карнаухов А.В. и др. Количество и качество иммунокомпетентных клеток животных в зависимости от изменений солнечной активности // Биофизика. Т. 44. № 2. С. 313 – 317.
11. Козловская И.Б. Фундаментальные и прикладные задачи иммерсионных исследований // Авиакосмическая и экологическая медицина. 2008. Т.42. № 5. С. 3-7.
12. Константинова И.В. Система иммунитета в экстремальных условиях. Космическая иммунология // Москва: Наука, 1988. 288 с.
13. Константинова И.В., Антропова Е.Н., Рыкова М.П. и др. Клеточный и гуморальный иммунитет у космонавтов при действии факторов космического полёта // Вестник Академии медицинских наук СССР. 1985. Т. 8. С. 51–58.
14. Моруков Б. В., Рыкова М. П., Антропова Е. Н. и др. Показатели врожденного и адаптивного иммунитета у космонавтов после длительных космических полетов на Международной космической станции // Физиология человека. 2010. Т. 36, № 3. С. 19–30.
15. Моруков Б, Рыкова М, Антропова Е. и др. Иммунологические аспекты пилотируемого марсианского полета // Физиология человека. 2013. Т. 39. С. 19–30.
16. Пономарёв С.А., Берендеева Т.А., Калинин С.А. Состояние системы сигнальных образ-распознающих рецепторов моноцитов и гранулоцитов периферической крови космонавтов до и после длительных полётов на международную космическую станцию // Авиационная и экологическая медицина. 2016. Т. 50, № 5. С. 18–23.
17. Пономарёв С.А., Рыкова М.П., Антропова Е.Н. и др. Состояние системы врождённого иммунитета человека в условиях 5-суточной «сухой» иммерсии // Авиакосмическая и экологическая медицина. 2011. Т. 45. № 3. С. 17-23.
18. Пономарёв С.А., Рыкова М.П., Антропова Е.Н. и др. Цитокиновый профиль испытателей-добровольцев в 21-суточной «сухой» иммерсии // Физиология человека. 2020. Т. 46, № 2. С. 76–83.
19. Томиловская Е.С., Рукавишников И.В., Амирова Л.Е. и др. 21-суточная "сухая" иммерсия: особенности проведения и основные итоги // Авиакосмическая и экологическая медицина 2020. Т. 54. № 4. С. 5-14.
20. Чеусова Е. П. Смирнова Е. В., Перфильева А. В., Манчук В. Т. О механизме повышения корреляций между физиологическими параметрами при увеличении адаптационного напряжения // Сибирский экологический журнал. 2001. Т. 5. С. 651–655.
21. Agha NH, Baker FL, Kunz HE, et al. Salivary antimicrobial proteins and stress biomarkers are elevated during a 6-month mission to the International Space Station. // J. Appl. Physiol. United States, 2020. Vol. 128, № 2. P. 264–275.

22. Agha NH, Mehta SK, Rooney B V, et al. Exercise as a countermeasure for latent viral reactivation during long duration space flight. // *FASEB J. Off. Publ. Fed. Am. Soc. Exp. Biol. United States*, 2020. Vol. 34, № 2. P. 2869–2881.
23. Akinosoglou K, Tsiakalos A, Dimopoulou ID, et al. Antimicrobial resistance rates of urogenital *Mycoplasma hominis* and *Ureaplasma* species before and during the COVID-19 pandemic: results from a Greek survey, 2014 to 2022. // *J. Antibiot. (Tokyo). England*, 2024. Vol. 77, № 2. P. 120–125.
24. Aluri J, Cooper MA, Schuettelpelz LG. Toll-Like Receptor Signaling in the Establishment and Function of the Immune System. // *Cells. Switzerland*, 2021. Vol. 10, № 6.
25. Antoniadou CG, Berry PA, Davies ET, et al. Reduced monocyte HLA-DR expression: a novel biomarker of disease severity and outcome in acetaminophen-induced acute liver failure. // *Hepatology. United States*, 2006. Vol. 44, № 1. P. 34–43.
26. Arango Duque G, Descoteaux A. Macrophage cytokines: involvement in immunity and infectious diseases. // *Front. Immunol. Switzerland*, 2014. Vol. 5. P. 491.
27. Arjmandi D, Graeili Z, Mohammadi P, et al. Chlamydia pneumonia infection and risk of multiple sclerosis: A meta-analysis. // *Mult. Scler. Relat. Disord. Netherlands*, 2023. Vol. 77. P. 104862.
28. Armstrong JW, Gerren RA, Chapes SK. The effect of space and parabolic flight on macrophage hematopoiesis and function. // *Exp. Cell Res. United States*, 1995. Vol. 216, № 1. P. 160–168.
29. Asami J, Shimizu T. Structural and functional understanding of the toll-like receptors. // *Protein Sci. United States*, 2021. Vol. 30, № 4. P. 761–772.
30. Bäckhed F, Normark S, Schweda EKH, et al. Structural requirements for TLR4-mediated LPS signalling: a biological role for LPS modifications. // *Microbes Infect. France*, 2003. Vol. 5, № 12. P. 1057–1063.
31. Barcellos-Hoff MH, Park C, Wright EG. Radiation and the microenvironment - tumorigenesis and therapy. // *Nat. Rev. Cancer. England*, 2005. Vol. 5, № 11. P. 867–875.
32. Bigley AB, Agha NH, Baker FL, et al. NK cell function is impaired during long-duration spaceflight. // *J. Appl. Physiol. United States*, 2019. Vol. 126, № 4. P. 842–853.
33. Bjornevik K, Cortese M, Healy BC, et al. Longitudinal analysis reveals high prevalence of Epstein-Barr virus associated with multiple sclerosis. // *Science. United States*, 2022. Vol. 375, № 6578. P. 296–301.
34. Brinley AA, Theriot CA, Nelman-Gonzalez M, et al. Characterization of Epstein-Barr virus reactivation in a modeled spaceflight system. // *J. Cell. Biochem. United States*, 2013. Vol. 114, № 3. P. 616–624.

35. Broussard G, Damania B. KSHV: Immune Modulation and Immunotherapy. // Front. Immunol. Switzerland, 2019. Vol. 10. P. 3084.
36. Buchheim J-I, Matzel S, Rykova M, et al. Stress Related Shift Toward Inflammaging in Cosmonauts After Long-Duration Space Flight. // Front. Physiol. Switzerland, 2019. Vol. 10. P. 85.
37. Chen C, Chang T-T, Chen J-W. Mechanistic role of CXCL5 in cardiovascular disease, diabetes mellitus, and kidney disease. // Life Sci. Netherlands, 2023. Vol. 330. P. 122018.
38. Cherry DK, Burt CW, Woodwell DA. National Ambulatory Medical Care Survey: 2001 summary. // Adv. Data. United States, 2003. № 337. P. 1–44.
39. Chinta P, Garcia EC, Tajuddin KH, et al. Control of Cytokines in Latent Cytomegalovirus Infection. // Pathog. (Basel, Switzerland). Switzerland, 2020. Vol. 9, № 10.
40. Choukèr A, Demetz F, Martignoni A, et al. Strenuous physical exercise inhibits granulocyte activation induced by high altitude. // J. Appl. Physiol. United States, 2005. Vol. 98, № 2. P. 640–647.
41. Christou N V, McLean AP, Meakins JL. Host defense in blunt trauma: interrelationships of kinetics of anergy and depressed neutrophil function, nutritional status, and sepsis. // J. Trauma. United States, 1980. Vol. 20, № 10. P. 833–841.
42. Ciaston I, Dobosz E, Potempa J, Koziel J. The subversion of toll-like receptor signaling by bacterial and viral proteases during the development of infectious diseases. // Mol. Aspects Med. England, 2022. Vol. 88. P. 101143.
43. Ciesielska A, Matyjek M, Kwiatkowska K. TLR4 and CD14 trafficking and its influence on LPS-induced pro-inflammatory signaling. // Cell. Mol. Life Sci. Switzerland, 2021. Vol. 78, № 4. P. 1233–1261.
44. Cogoli A, Bechler B, Cogoli-Greuter M, et al. Mitogenic signal transduction in T lymphocytes in microgravity. // J. Leukoc. Biol. England, 1993. Vol. 53, № 5. P. 569–575.
45. Cohen JI. Herpesvirus latency. // J. Clin. Invest. United States, 2020. Vol. 130, № 7. P. 3361–3369.
46. Collins-McMillen D, Kim JH, Nogalski MT, et al. Human Cytomegalovirus Promotes Survival of Infected Monocytes via a Distinct Temporal Regulation of Cellular Bcl-2 Family Proteins. // J. Virol. United States, 2015. Vol. 90, № 5. P. 2356–2371.
47. Connolly SA, Jardetzky TS, Longnecker R. The structural basis of herpesvirus entry. // Nat. Rev. Microbiol. England, 2021. Vol. 19, № 2. P. 110–121.
48. Coulombe JC, Senwar B, Ferguson VL. Spaceflight-Induced Bone Tissue Changes that Affect Bone Quality and Increase Fracture Risk. // Curr. Osteoporos. Rep. United States, 2020. Vol. 18, № 1. P. 1–12.

49. Crucian B, Babiak-Vazquez A, Johnston S, et al. Incidence of clinical symptoms during long-duration orbital spaceflight // *Int. J. Gen. Med.* 2016. Vol. 9. P. 383–391.
50. Crucian BE, Cabbage ML, Sams CF. Altered cytokine production by specific human peripheral blood cell subsets immediately following space flight. // *J. Interf. cytokine Res. Off. J. Int. Soc. Interf. Cytokine Res. United States*, 2000. Vol. 20, № 6. P. 547–556.
51. Crucian BE, Makedonas G, Sams CF, et al. Countermeasures-based Improvements in Stress, Immune System Dysregulation and Latent Herpesvirus Reactivation onboard the International Space Station – Relevance for Deep Space Missions and Terrestrial Medicine // *Neurosci. Biobehav. Rev. Elsevier*, 2020. Vol. 115, № February. P. 68–76.
52. Crucian BE, Stowe RP, Mehta SK, et al. Immune status, latent viral reactivation, and stress during long-duration head-down bed rest. // *Aviat. Space. Environ. Med. United States*, 2009. Vol. 80, № 5 Suppl. P. A37-44.
53. Crucian B, Simpson RJ, Mehta S, et al. Terrestrial stress analogs for spaceflight associated immune system dysregulation // *Brain. Behav. Immun. Elsevier Inc.*, 2014. Vol. 39. P. 23–32
54. Crucian B, Stowe RP, Mehta S, et al. Alterations in adaptive immunity persist during long-duration spaceflight // *npj Microgravity*. 2015. Vol. 1, № July. P. 1–10.
55. Crucian B, Stowe R, Mehta S, et al. Immune system dysregulation occurs during short duration spaceflight on board the space shuttle. // *J. Clin. Immunol. Netherlands*, 2013. Vol. 33, № 2. P. 456–465.
56. Crucian BE, Stowe RP, Pierson DL, Sams CF. Immune system dysregulation following short-vs long-duration spaceflight. // *Aviat. Space. Environ. Med. United States*, 2008. Vol. 79, № 9. P. 835–843.
57. Crucian B, Stowe R, Quiriarte H, et al. Monocyte phenotype and cytokine production profiles are dysregulated by short-duration spaceflight. // *Aviat. Space. Environ. Med. United States*, 2011. Vol. 82, № 9. P. 857–862.
58. Crucian BE, Zwart SR, Mehta S, et al. Plasma cytokine concentrations indicate that in vivo hormonal regulation of immunity is altered during long-duration spaceflight // *J. Interf. Cytokine Res.* 2014. Vol. 34, № 10. P. 778–786.
59. Davis SA, Davis BL. Exercise equipment used in microgravity: challenges and opportunities. // *Curr. Sports Med. Rep. United States*, 2012. Vol. 11, № 3. P. 142–147.
60. de Candia P, Procaccini C, Russo C, et al. Regulatory T cells as metabolic sensors. // *Immunity. United States*, 2022. Vol. 55, № 11. P. 1981–1992.
61. Deka S, Vanover J, Dessus-Babus S, et al. Chlamydia trachomatis enters a viable but non-cultivable (persistent) state within herpes simplex virus type 2 (HSV-2) co-infected host cells. // *Cell. Microbiol. India*, 2006. Vol. 8, № 1. P. 149–162.

62. deRoos-Cassini TA, Bergner CL, Chesney SA, et al. Circulating endocannabinoids and genetic polymorphisms as predictors of posttraumatic stress disorder symptom severity: heterogeneity in a community-based cohort. // *Transl. Psychiatry*. United States, 2022. Vol. 12, № 1. P. 48.
63. Dhabhar FS. Stress-induced augmentation of immune function--the role of stress hormones, leukocyte trafficking, and cytokines. // *Brain. Behav. Immun.* Netherlands, 2002. Vol. 16, № 6. P. 785–798.
64. Dhabhar FS, McEwen BS. Stress-induced enhancement of antigen-specific cell-mediated immunity. // *J. Immunol.* United States, 1996. Vol. 156, № 7. P. 2608–2615.
65. Dhabhar FS, Miller AH, McEwen BS, Spencer RL. Effects of stress on immune cell distribution. Dynamics and hormonal mechanisms. // *J. Immunol.* United States, 1995. Vol. 154, № 10. P. 5511–5527.
66. Dhabhar FS, Miller AH, McEwen BS, Spencer RL. Stress-induced changes in blood leukocyte distribution. Role of adrenal steroid hormones. // *J. Immunol.* United States, 1996. Vol. 157, № 4. P. 1638–1644.
67. Dinarello CA. Proinflammatory cytokines. // *Chest*. United States, 2000. Vol. 118, № 2. P. 503–508.
68. Duan T, Du Y, Xing C, et al. Toll-Like Receptor Signaling and Its Role in Cell-Mediated Immunity. // *Front. Immunol.* Switzerland, 2022. Vol. 13. P. 812774.
69. Dunn N, Kharlamova N, Fogdell-Hahn A. The role of herpesvirus 6A and 6B in multiple sclerosis and epilepsy // *Scand. J. Immunol.* 2020. Vol. 92, № 6. P. 1–7.
70. Epelman S, Lavine KJ, Randolph GJ. Origin and functions of tissue macrophages. // *Immunity*. United States, 2014. Vol. 41, № 1. P. 21–35.
71. Evanson NK, Tasker JG, Hill MN, et al. Fast feedback inhibition of the HPA axis by glucocorticoids is mediated by endocannabinoid signaling. // *Endocrinology*. United States, 2010. Vol. 151, № 10. P. 4811–4819.
72. Fajgenbaum DC, June CH. Cytokine Storm. // *N. Engl. J. Med.* United States, 2020. Vol. 383, № 23. P. 2255–2273.
73. Ferrari SM, Paparo SR, Ragusa F, et al. Chemokines in thyroid autoimmunity. // *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* Netherlands, 2023. Vol. 37, № 2. P. 101773.
74. Feurecker M, Crucian BE, Quintens R, et al. Immune sensitization during 1 year in the Antarctic high-altitude Concordia Environment. // *Allergy*. Denmark, 2019. Vol. 74, № 1. P. 64–77.
75. Feurecker M, Crucian B, Salam AP, et al. Early adaption to the antarctic environment at dome C: consequences on stress-sensitive innate immune functions. // *High Alt. Med. Biol.* United States, 2014. Vol. 15, № 3. P. 341–348.

76. Firan M, Dhillon S, Estess P, Siegelman MH. Suppressor activity and potency among regulatory T cells is discriminated by functionally active CD44. // *Blood*. United States, 2006. Vol. 107, № 2. P. 619–627.
77. Fitzgerald KA, Kagan JC. Toll-like Receptors and the Control of Immunity. // *Cell*. United States, 2020. Vol. 180, № 6. P. 1044–1066.
78. Forte E, Zhang Z, Thorp EB, Hummel M. Cytomegalovirus Latency and Reactivation: An Intricate Interplay With the Host Immune Response // *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2020. Vol. 10:130
79. Franceschini E, Cozzi-Lepri A, Santoro A, et al. Herpes Simplex Virus Re-Activation in Patients with SARS-CoV-2 Pneumonia: A Prospective, Observational Study. // *Microorganisms*. Switzerland, 2021. Vol. 9, № 9.
80. Fulkerson HL, Nogalski MT, Collins-McMillen D, Yurochko AD. Overview of Human Cytomegalovirus Pathogenesis. // *Methods Mol. Biol.* United States, 2021. Vol. 2244. P. 1–18.
81. García-Juárez M, Camacho-Morales A. Defining the Role of Anti- and Pro-inflammatory Outcomes of Interleukin-6 in Mental Health. // *Neuroscience*. United States, 2022. Vol. 492. P. 32–46.
82. Gagro A, Tominac M, Krsulović-Hresić V, et al. Increased Toll-like receptor 4 expression in infants with respiratory syncytial virus bronchiolitis. // *Clin. Exp. Immunol.* England, 2004. Vol. 135, № 2. P. 267–272.
83. Gatto I, Biagioni E, Coloretto I, et al. Cytomegalovirus blood reactivation in COVID-19 critically ill patients: risk factors and impact on mortality. // *Intensive Care Med.* United States, 2022. Vol. 48, № 6. P. 706–713.
84. Gay L, Melenotte C, Lakbar I, et al. Sexual Dimorphism and Gender in Infectious Diseases. // *Front. Immunol.* Switzerland, 2021. Vol. 12. P. 698121.
85. Glon D, Vilmen G, Perdiz D, et al. Essential role of hyperacetylated microtubules in innate immunity escape orchestrated by the EBV-encoded BHRF1 protein. // *PLoS Pathog.* United States, 2022. Vol. 18, № 3. P. e1010371.
86. Gmünder FK, Baisch F, Bechler B, et al. Effect of head-down tilt bedrest (10 days) on lymphocyte reactivity. // *Acta Physiol. Scand. Suppl.* England, 1992. Vol. 604. P. 131–141.
87. Goldstein DS, Vernikos J, Holmes C, Convertino VA. Catecholaminergic effects of prolonged head-down bed rest. // *J. Appl. Physiol.* United States, 1995. Vol. 78, № 3. P. 1023–1029.
88. Goodrum F. The complex biology of human cytomegalovirus latency. // *Adv. Virus Res.* United States, 2022. Vol. 112. P. 31–85.

89. Goswami P, Ives AM, Abbott ARN, Bertke AS. Stress Hormones Epinephrine and Corticosterone Selectively Reactivate HSV-1 and HSV-2 in Sympathetic and Sensory Neurons. // *Viruses*. Switzerland, 2022. Vol. 14, № 5.
90. Griffiths P, Reeves M. Pathogenesis of human cytomegalovirus in the immunocompromised host. // *Nat. Rev. Microbiol.* England, 2021. Vol. 19, № 12. P. 759–773.
91. Gu X, Liu S, Guo X, et al. Epidemiological investigation and antimicrobial susceptibility analysis of mycoplasma in patients with genital manifestations. // *J. Clin. Lab. Anal.* United States, 2020. Vol. 34, № 4. P. e23118.
92. Hao Q, Vadgama J V, Wang P. CCL2/CCR2 signaling in cancer pathogenesis. // *Cell Commun. Signal.* England, 2020. Vol. 18, № 1. P. 82.
93. Hauer D, Schelling G, Gola H, et al. Plasma concentrations of endocannabinoids and related primary fatty acid amides in patients with post-traumatic stress disorder. // *PLoS One*. United States, 2013. Vol. 8, № 5. P. e62741.
94. Hedge ET, Patterson CA, Mastrandrea CJ, et al. Implementation of exercise countermeasures during spaceflight and microgravity analogue studies: Developing countermeasure protocols for bedrest in older adults (BROA). // *Front. Physiol.* Switzerland, 2022. Vol. 13. P. 928313.
95. Hu W, Wang Z-M, Feng Y, et al. Regulatory T cells function in established systemic inflammation and reverse fatal autoimmunity. // *Nat. Immunol.* United States, 2021. Vol. 22, № 9. P. 1163–1174.
96. Huai P, Li F, Chu T, et al. Prevalence of genital Chlamydia trachomatis infection in the general population: a meta-analysis. // *BMC Infect. Dis.* England, 2020. Vol. 20, № 1. P. 589.
97. Ichijo T., Shimazu T., Nasu M. Microbial Monitoring in the International Space Station and Its Application on Earth // *Biol Pharm Bull.* 2020. V. 43. № 2. P. 254-257.
98. Ilscus L.S., Johnston S.L., Moynihan S., Rerstman E.L. MGD. Rashes and exanthems on long duration space flights // 80th Annu. Sci. Meet. Aerosp. Med. Assoc. May 3-7. 2009.
99. Ilyin V.K., Solovyova Z.O., Sheblayeva A.S. Changes in human oral microbiota and local immunity under artificial conditions // *International Journal of Innovative Medicine*. 2022. № 1. P. 10-14.
100. Imlay H, Limaye AP. Current Understanding of Cytomegalovirus Reactivation in Critical Illness. // *J. Infect. Dis.* United States, 2020. Vol. 221, № Suppl 1. P. S94–S102.
101. Ince LM, Weber J, Scheiermann C. Control of Leukocyte Trafficking by Stress-Associated Hormones. // *Front. Immunol.* Switzerland, 2018. Vol. 9. P. 3143.
102. Ivetic A, Hoskins Green HL, Hart SJ. L-selectin: A Major Regulator of Leukocyte Adhesion, Migration and Signaling. // *Front. Immunol.* Switzerland, 2019. Vol. 10. P. 1068.

103. Jergović M, Contreras NA, Nikolich-Žugich J. Impact of CMV upon immune aging: facts and fiction. // *Med. Microbiol. Immunol.* Germany, 2019. Vol. 208, № 3–4. P. 263–269.
104. Jergović M, Uhrlaub JL, Contreras NA, Nikolich-Žugich J. Do cytomegalovirus-specific memory T cells interfere with new immune responses in lymphoid tissues? // *GeroScience.* Switzerland, 2019. Vol. 41, № 2. P. 155–163.
105. Jog NR, James JA. Epstein Barr Virus and Autoimmune Responses in Systemic Lupus Erythematosus. // *Front. Immunol.* Switzerland, 2020. Vol. 11. P. 623944.
106. Jorgenson MR, Descourouez JL, Wong C, et al. Cytomegalovirus antiviral stewardship in the COVID-19 Era: Increasing complexity of prophylaxis and treatment and potential mitigation strategies. // *Transpl. Infect. Dis. an Off. J. Transplant. Soc. Denmark*, 2021. Vol. 23, № 4. P. e13586.
107. Kanas N. Psychosocial value of space simulation for extended spaceflight. // *Adv. Space Biol. Med.* Netherlands, 1997. Vol. 6. P. 81–91.
108. Kaur BP, Secord E. Innate Immunity. // *Immunol. Allergy Clin. North Am.* United States, 2021. Vol. 41, № 4. P. 535–541.
109. Kaur I, Simons ER, Castro VA, et al. Changes in neutrophil functions in astronauts. // *Brain. Behav. Immun.* Netherlands, 2004. Vol. 18, № 5. P. 443–450.
110. Kaur I, Simons ER, Castro VA, et al. Changes in monocyte functions of astronauts. // *Brain. Behav. Immun.* Netherlands, 2005. Vol. 19, № 6. P. 547–554.
111. Kaur I, Simons ER, Kapadia AS, et al. Effect of spaceflight on ability of monocytes to respond to endotoxins of gram-negative bacteria. // *Clin. Vaccine Immunol.* United States, 2008. Vol. 15, № 10. P. 1523–1528.
112. Kelsen J, Bartels LE, Dige A, et al. 21 Days head-down bed rest induces weakening of cell-mediated immunity - Some spaceflight findings confirmed in a ground-based analog. // *Cytokine.* England, 2012. Vol. 59, № 2. P. 403–409.
113. Kempter E, Amoroso M, Duffner HL, et al. Changes in Functional Glucocorticoid Sensitivity of Isolated Splenocytes Induced by Chronic Psychosocial Stress - A Time Course Study. // *Front. Immunol.* Switzerland, 2021. Vol. 12. P. 753822.
114. Kennedy AR, Crucian B, Huff JL, et al. Effects of sex and gender on adaptation to space: immune system. // *J. Womens. Health (Larchmt).* United States, 2014. Vol. 23, № 11. P. 956–958.
115. Kobayashi Y, Chu HH, Kanda A, et al. CCL4 Functions as a Biomarker of Type 2 Airway Inflammation. // *Biomedicines.* Switzerland, 2022. Vol. 10, № 8.
116. Konstantinova I V. Immune resistance of man in space flights. // *Acta Astronaut.* Netherlands, 1991. Vol. 23. P. 123–127.

117. Konstantinova I V, Rykova MP, Lesnyak AT, Antropova EA. Immune changes during long-duration missions. // J. Leukoc. Biol. England, 1993. Vol. 54, № 3. P. 189–201.
118. Konstantinova I V, Rykova M, Meshkov D, et al. Natural killer cells after ALTAIR mission. // Acta Astronaut. Netherlands, 1995. Vol. 36, № 8–12. P. 713–718.
119. Krieger SS, Zwart SR, Mehta S, et al. Alterations in Saliva and Plasma Cytokine Concentrations During Long-Duration Spaceflight // Front. Immunol. 2021. Vol. 12, № August. P. 1–8.
120. Kunz HE, Makedonas G, Mehta SK, et al. Zoster patients on earth and astronauts in space share similar immunologic profiles. // Life Sci. Sp. Res. Netherlands, 2020. Vol. 25. P. 119–128.
121. Leach CS, Alfrey CP, Suki WN, et al. Regulation of body fluid compartments during short-term spaceflight. // J. Appl. Physiol. United States, 1996. Vol. 81, № 1. P. 105–116.
122. Le Balc'h P, Pinceaux K, Pronier C, et al. Herpes simplex virus and cytomegalovirus reactivations among severe COVID-19 patients. // Crit. Care. England, 2020. Vol. 24, № 1. P. 530.
123. Lee D, Lee K-H, Kim DW, et al. CXCL5 inhibits excessive oxidative stress by regulating white adipocyte differentiation. // Redox Biol. Netherlands, 2022. Vol. 54. P. 102359.
124. Li M, Huang X, Wen J, et al. Innate immune receptors co-recognition of polysaccharides initiates multi-pathway synergistic immune response. // Carbohydr. Polym. England, 2023. Vol. 305. P. 120533.
125. Li D, Wu M. Pattern recognition receptors in health and diseases. // Signal Transduct. Target. Ther. England, 2021. Vol. 6, № 1. P. 291.
126. Li Z, Yang Z, Hu P, et al. Cytokine Expression of Lung Bacterial Infection in Newly Diagnosed Adult Hematological Malignancies. // Front. Immunol. Switzerland, 2021. Vol. 12. P. 748585.
127. Licona-Limón P, Kim LK, Palm NW, Flavell RA. TH2, allergy and group 2 innate lymphoid cells. // Nat. Immunol. United States, 2013. Vol. 14, № 6. P. 536–542.
128. Long A, Kleiner A, Looney RJ. Immune dysregulation. // J. Allergy Clin. Immunol. United States, 2023. Vol. 151, № 1. P. 70–80.
129. Luo J, Zhou C, Wang S, et al. Cortisol synergizing with endoplasmic reticulum stress induces regulatory T-cell dysfunction. // Immunology. England, 2023. Vol. 170, № 3. P. 334–343.

130. Marino S, Pavone P, Marino L, et al. SARS-CoV-2: The Impact of Co-Infections with Particular Reference to Mycoplasma pneumonia-A Clinical Review. // Microorganisms. Switzerland, 2022. Vol. 10, № 10.
131. Meck J V, Reyes CJ, Perez SA, et al. Marked exacerbation of orthostatic intolerance after long- vs. short-duration spaceflight in veteran astronauts. // Psychosom. Med. United States, 2001. Vol. 63, № 6. P. 865–873.
132. Meehan RT, Neale LS, Kraus ET, et al. Alteration in human mononuclear leucocytes following space flight. // Immunology. England, 1992. Vol. 76, № 3. P. 491–497.
133. Meehan R, Whitson P, Sams C. The role of psychoneuroendocrine factors on spaceflight-induced immunological alterations. // J. Leukoc. Biol. England, 1993. Vol. 54, № 3. P. 236–244.
134. Mehta SK, Crucian BE, Stowe RP, et al. Reactivation of latent viruses is associated with increased plasma cytokines in astronauts // Cytokine. Elsevier Ltd. 2013. Vol. 61, № 1. P. 205–209.
135. Mehta S, Laudenslager M, Robinson-Whelan S, et al. Latent herpes virus reactivation and changes in cortisol during a NASA training program // Brain Behav. Immun. 2005. Vol. 19. № 4.
136. Mehta SK, Laudenslager ML, Stowe RP, et al. Multiple latent viruses reactivate in astronauts during Space Shuttle missions. // Brain. Behav. Immun. Netherlands, 2014. Vol. 41. P. 210–217.
137. Mehta SK, Laudenslager ML, Stowe RP, et al. Latent virus reactivation in astronauts on the international space station. // NPJ microgravity. United States, 2017. Vol. 3. P. 11.
138. Mehta P, McAuley DF, Brown M, et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. // Lancet (London, England). England, 2020. Vol. 395, № 10229. P. 1033–1034.
139. Mehta SK, Pierson DL, Cooley H, et al. Epstein-Barr virus reactivation associated with diminished cell-mediated immunity in antarctic expeditioners. // J. Med. Virol. United States, 2000. Vol. 61, № 2. P. 235–240.
140. Mehta SK, Szpara ML, Rooney B V, et al. Dermatitis during Spaceflight Associated with HSV-1 Reactivation. // Viruses. Switzerland, 2022. Vol. 14, № 4.
141. Meshkov D, Rykova M. The natural cytotoxicity in cosmonauts on board space stations. // Acta Astronaut. Netherlands, 1995. Vol. 36, № 8–12. P. 719–726.
142. Meshkov D, Rykova M, Antropova E, et al. Phagocyte system under spaceflight conditions. // J. gravitational Physiol. a J. Int. Soc. Gravitational Physiol. United States, 1998. Vol. 5, № 1. P. P139-40.

143. Meyer A, Buetti N, Houhou-Fidouh N, et al. HSV-1 reactivation is associated with an increased risk of mortality and pneumonia in critically ill COVID-19 patients. // *Crit. Care. England*, 2021. Vol. 25, № 1. P. 417.
144. Miljanovic D, Cirkovic A, Jermic I, et al. Markers of Epstein-Barr Virus Infection in Association with the Onset and Poor Control of Rheumatoid Arthritis: A Prospective Cohort Study. // *Microorganisms. Switzerland*, 2023. Vol. 11, № 8.
145. Mills PJ, Meck J V, Waters WW, et al. Peripheral leukocyte subpopulations and catecholamine levels in astronauts as a function of mission duration. // *Psychosom. Med. United States*, 2001. Vol. 63, № 6. P. 886–890.
146. Morukov B, Rykova M, Antropova E, et al. T-cell immunity and cytokine production in cosmonauts after long-duration space flights // *Acta Astronaut.* 2011. Vol. 68. P. 739–746.
147. Moore JB, June CH. Cytokine release syndrome in severe COVID-19. // *Science. United States*, 2020. Vol. 368, № 6490. P. 473–474.
148. Moynan D, Barkat R, Avramovic G, et al. The reactivation of herpesviruses in severe COVID-19; a retrospective analysis of a critical care cohort. // *Clin. Infect. Pract. England*, 2023. Vol. 19. P. 100232.
149. Murgia M, Ciciliot S, Nagaraj N, et al. Signatures of muscle disuse in spaceflight and bed rest revealed by single muscle fiber proteomics. // *PNAS nexus. England*, 2022. Vol. 1, № 3. P. pgac086.
150. Navasiolava NM, Custaud M-A, Tomilovskaya ES, et al. Long-term dry immersion: review and prospects. // *Eur. J. Appl. Physiol. Germany*, 2011. Vol. 111, № 7. P. 1235–1260.
151. Opal SM, DePalo VA. Anti-inflammatory cytokines. // *Chest. United States*, 2000. Vol. 117, № 4. P. 1162–1172.
152. Orozco SL, Canny SP, Hamerman JA. Signals governing monocyte differentiation during inflammation. // *Curr. Opin. Immunol. England*, 2021. Vol. 73. P. 16–24.
153. Ożańska A, Szymczak D, Rybka J. Pattern of human monocyte subpopulations in health and disease. // *Scand. J. Immunol. England*, 2020. Vol. 92, № 1. P. e12883.
154. Padgett DA, Loria RM, Sheridan JF. Steroid hormone regulation of antiviral immunity. // *Ann. N. Y. Acad. Sci. United States*, 2000. Vol. 917. P. 935–943.
155. Pallett LJ, Schmidt N, Schurich A. T cell metabolism in chronic viral infection. // *Clin. Exp. Immunol. England*, 2019. Vol. 197, № 2. P. 143–152.
156. Pantaleo G, Harari A. Functional signatures in antiviral T-cell immunity for monitoring virus-associated diseases. // *Nat. Rev. Immunol. England*, 2006. Vol. 6, № 5. P. 417–423.

157. Peres C, Konstantinova I, Marina R, et al. Mitogen-induced proliferation of T-Lymphocytes from cosmonauts after short- and long-duration spaceflight. 1994. Vol. 366. P. 413.
158. Petursson SR, Chervenick PA. Effects of hypoxia on megakaryocytopoiesis and granulopoiesis. // Eur. J. Haematol. England, 1987. Vol. 39, № 3. P. 267–273.
159. Pippia P, Sciola L, Cogoli-Greuter M, et al. Activation signals of T lymphocytes in microgravity. // J. Biotechnol. Netherlands, 1996. Vol. 47, № 2–3. P. 215–222.
160. Pirofski L-A, Casadevall A. The state of latency in microbial pathogenesis. // J. Clin. Invest. United States, 2020. Vol. 130, № 9. P. 4525–4531.
161. Ploutz-Snyder L. Evaluating countermeasures in spaceflight analogs. // J. Appl. Physiol. United States, 2016. Vol. 120, № 8. P. 915–921.
162. Ponomarev S, Kalinin S, Sadova A, et al. Immunological Aspects of Isolation and Confinement. // Front. Immunol. Switzerland, 2021. Vol. 12. P. 697435.
163. Ponomarev S, Kutko O, Rykova M, et al. Changes in the cellular component of the human innate immunity system in short-term isolation // Acta Astronaut. 2019. Vol. 166.
164. Ponomarev SA, Sadova AA, Rykova MP, et al. The impact of short-term confinement on human innate immunity. // Sci. Rep. England, 2022. Vol. 12, № 1. P. 8372.
165. Prusty BK, Böhme L, Bergmann B, et al. Imbalanced oxidative stress causes chlamydial persistence during non-productive human herpes virus co-infection. // PLoS One. United States, 2012. Vol. 7, № 10. P. e47427.
166. Prusty BK, Siegl C, Hauck P, et al. Chlamydia trachomatis Infection Induces Replication of Latent HHV-6 // PLoS One. 2013. Vol. 8, № 4.
167. Rai B, Kaur J. Salivary stress markers and psychological stress in simulated microgravity: 21 days in 6° head-down tilt. // J. Oral Sci. Japan, 2011. Vol. 53, № 1. P. 103–107.
168. Rex V, Zargari R, Stempel M, et al. The innate and T-cell mediated immune response during acute and chronic gammaherpesvirus infection. // Front. Cell. Infect. Microbiol. Switzerland, 2023. Vol. 13. P. 1146381.
169. Reyes DP, Brinley AA, Blue RS, et al. Clinical Herpes Zoster in Antarctica as a Model for Spaceflight. // Aerosp. Med. Hum. Perform. United States, 2017. Vol. 88, № 8. P. 784–788.
170. Rigamonti A, Villar J, Segura E. Monocyte differentiation within tissues: a renewed outlook. // Trends Immunol. England, 2023. Vol. 44, № 12. P. 999–1013.
171. Rooney B V., Crucian BE, Pierson DL, et al. Herpes virus reactivation in astronauts during spaceflight and its application on earth // Front. Microbiol. 2019. Vol. 10, № february. P. 1–9.

172. Rudak PT, Choi J, Parkins KM, et al. Chronic stress physically spares but functionally impairs innate-like invariant T cells. // *Cell Rep. United States*, 2021. Vol. 35, № 2. P. 108979.
173. Rykova M, Antropova E, Larina I, Morukov B. Humoral and cellular immunity in cosmonauts after the ISS missions // *Acta Astronaut.* 2008. Vol. 63. P. 697–705.
174. Saade A, Moratelli G, Azoulay E, Darmon M. Herpesvirus reactivation during severe COVID-19 and high rate of immune defect. // *Infect. Dis. now. France*, 2021. Vol. 51, № 8. P. 676–679.
175. Sakaguchi S, Mikami N, Wing JB, et al. Regulatory T Cells and Human Disease. // *Annu. Rev. Immunol. United States*, 2020. Vol. 38. P. 541–566.
176. Sakaguchi S, Sakaguchi N, Shimizu J, et al. Immunologic tolerance maintained by CD25+ CD4+ regulatory T cells: their common role in controlling autoimmunity, tumor immunity, and transplantation tolerance. // *Immunol. Rev. England*, 2001. Vol. 182. P. 18–32.
177. Salam A. Exploration Class Missions on Earth: Lessons Learnt from Life in Extreme Antarctic Isolation and Confinement // *Stress Challenges and Immunity in Space: From Mechanisms to Monitoring and Preventive Strategies.* 2012. P. 425–439.
178. Sandalova E, Laccabue D, Boni C, et al. Contribution of herpesvirus specific CD8 T cells to anti-viral T cell response in humans. // *PLoS Pathog. United States*, 2010. Vol. 6, № 8. P. e1001051.
179. Sausen DG, Bhutta MS, Gallo ES, et al. Stress-Induced Epstein-Barr Virus Reactivation. // *Biomolecules. Switzerland*, 2021. Vol. 11, № 9.
180. Shafiee A, Teymouri Athar MM, Amini MJ, et al. Reactivation of herpesviruses during COVID-19: A systematic review and meta-analysis. // *Rev. Med. Virol. England*, 2023. Vol. 33, № 3. P. e2437.
181. Shi L, Tian H, Wang P, et al. Spaceflight and simulated microgravity suppresses macrophage development via altered RAS/ERK/NFκB and metabolic pathways. // *Cell. Mol. Immunol. China*, 2021. Vol. 18, № 6. P. 1489–1502.
182. Shimamiya T, Terada N, Hiejima Y, et al. Effects of 10-day confinement on the immune system and psychological aspects in humans. // *J. Appl. Physiol. United States*, 2004. Vol. 97, № 3. P. 920–924.
183. Shimba A, Ikuta K. Control of immunity by glucocorticoids in health and disease. // *Semin. Immunopathol. Germany*, 2020. Vol. 42, № 6. P. 669–680.
184. Shirai T, Magara KK, Motohashi S, et al. TH1-biased immunity induced by exposure to Antarctic winter. // *J. Allergy Clin. Immunol. United States*, 2003. Vol. 111, № 6. P. 1353–1360.

185. Shomali N, Hatamnezhad LS, Tarzi S, et al. Heat Shock Proteins Regulating Toll-like Receptors and the Immune System could be a Novel Therapeutic Target for Melanoma. // *Curr. Mol. Med. Netherlands*, 2021. Vol. 21, № 1. P. 15–24.
186. Simonnet A, Engelmann I, Moreau A-S, et al. High incidence of Epstein-Barr virus, cytomegalovirus, and human-herpes virus-6 reactivations in critically ill patients with COVID-19. // *Infect. Dis. now. France*, 2021. Vol. 51, № 3. P. 296–299.
187. Sivasubramanian MK, Monteiro R, Harrison KS, et al. Herpes Simplex Virus Type 1 Preferentially Enhances Neuro-Inflammation and Senescence in Brainstem of Female Mice. // *J. Virol. United States*, 2022. Vol. 96, № 17. P. e0108122.
188. Slominski AT, Mahata B, Raman C, Bereshchenko O. Editorial: Steroids and Secosteroids in the Modulation of Inflammation and Immunity. // *Frontiers in immunology. Switzerland*, 2021. Vol. 12. P. 825577.
189. Sonnenfeld G. Space flight, microgravity, stress, and immune responses. // *Adv. Sp. Res. Off. J. Comm. Sp. Res. England*, 1999. Vol. 23, № 12. P. 1945–1953.
190. Sonnenfeld G, Measel J, Loken MR, et al. Effects of isolation on interferon production and hematological and immunological parameters. // *J. Interferon Res. United States*, 1992. Vol. 12, № 2. P. 75–81.
191. Spielmann G, Agha N, Kunz H, et al. B cell homeostasis is maintained during long-duration spaceflight. // *J. Appl. Physiol. United States*, 2019. Vol. 126, № 2. P. 469–476.
192. Stepanek J, Blue RS, Connolly D. Pulmonary Function in Human Spaceflight. // *Semin. Respir. Crit. Care Med. United States*, 2023. Vol. 44, № 5. P. 696–704.
193. Stowe RP, Mehta SK, Ferrando AA, et al. Immune responses and latent herpesvirus reactivation in spaceflight. // *Aviat. Space. Environ. Med. United States*, 2001. Vol. 72, № 10. P. 884–891.
194. Stowe RP, Sams CF, Mehta SK, et al. Leukocyte subsets and neutrophil function after short-term spaceflight. // *J. Leukoc. Biol. England*, 1999. Vol. 65, № 2. P. 179–186.
195. Stowe RP, Sams CF, Pierson DL. Effects of mission duration on neuroimmune responses in astronauts. // *Aviat. Space. Environ. Med. United States*, 2003. Vol. 74, № 12. P. 1281–1284.
196. Stowe RP, Sams CF, Pierson DL. Adrenocortical and immune responses following short- and long-duration spaceflight. // *Aviat. Space. Environ. Med. United States*, 2011. Vol. 82, № 6. P. 627–634.
197. Stoupel EG, Abramson E, Gabbay U, Pick AI. Relationship between immunoglobulin levels and extremes of solar activity. // *Int. J. Biometeorol. United States*, 1995. Vol. 38, № 2. P. 89–91.

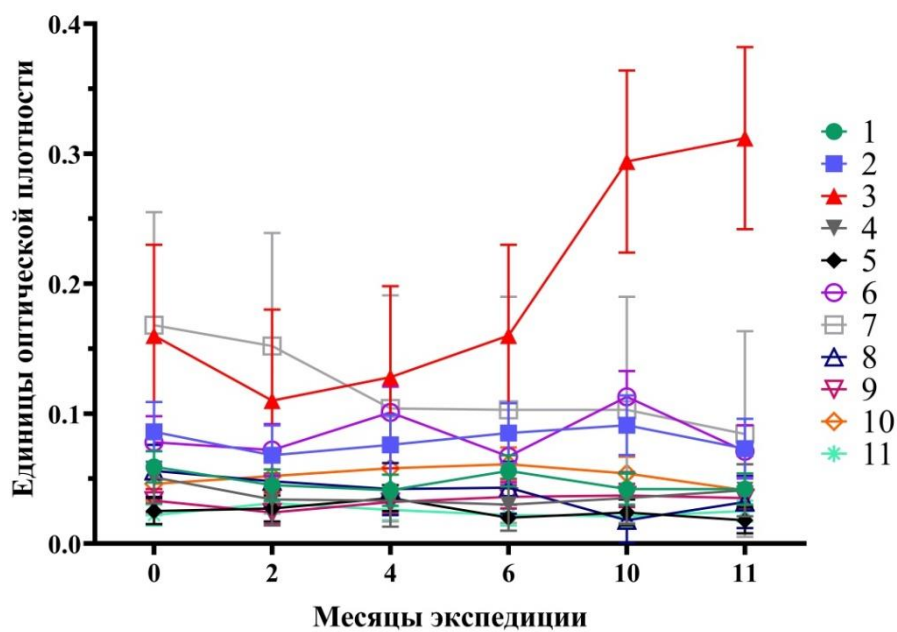
198. Strewe C, Feurecker M, Nichiporuk I, et al. Effects of parabolic flight and spaceflight on the endocannabinoid system in humans. // *Rev. Neurosci.* Germany, 2012. Vol. 23, № 5–6. P. 673–680.
199. Strewe C, Moser D, Buchheim J-I, et al. Sex differences in stress and immune responses during confinement in Antarctica. // *Biol. Sex Differ.* England, 2019. Vol. 10, № 1. P. 20.
200. Strewe C, Muckenthaler F, Feurecker M, et al. Functional changes in neutrophils and psychoneuroendocrine responses during 105 days of confinement. // *J. Appl. Physiol.* United States, 2015. Vol. 118, № 9. P. 1122–1127.
201. Sun L, Wang X, Saredy J, et al. Innate-adaptive immunity interplay and redox regulation in immune response. // *Redox Biol.* Netherlands, 2020. Vol. 37. P. 101759.
202. Takei M, Kitamura N, Nagasawa Y, et al. Are Viral Infections Key Inducers of Autoimmune Diseases? Focus on Epstein-Barr Virus. // *Viruses.* Switzerland, 2022. Vol. 14, № 9.
203. Taylor GR. Immune changes during short-duration missions. // *J. Leukoc. Biol.* England, 1993. Vol. 54, № 3. P. 202–208.
204. Taylor PW. Impact of space flight on bacterial virulence and antibiotic susceptibility / *Infect Drug Resist.* 2015. V.30. № 8. P. 249-262.
205. Thiel CS, Tauber S, Lauber B, et al. Rapid Morphological and Cytoskeletal Response to Microgravity in Human Primary Macrophages. // *Int. J. Mol. Sci.* Switzerland, 2019. Vol. 20, № 10.
206. Tingate TR, Lugg DJ, Muller HK, et al. Antarctic isolation: immune and viral studies. // *Immunol. Cell Biol.* United States, 1997. Vol. 75, № 3. P. 275–283.
207. Tomaszewicz M, Ronowska A, Zieliński M, et al. T regulatory cells metabolism: The influence on functional properties and treatment potential. // *Front. Immunol.* Switzerland, 2023. Vol. 14. P. 1122063.
208. Tomilovskaya E, Shigueva T, Sayenko D, et al. Dry Immersion as a Ground-Based Model of Microgravity Physiological Effects. // *Front. Physiol.* Switzerland, 2019. Vol. 10. P. 284.
209. Tomo S, Banerjee M, Karli S, et al. Assessment of DHEAS, cortisol, and DHEAS/cortisol ratio in patients with COVID-19: a pilot study. // *Hormones (Athens).* Switzerland, 2022. Vol. 21, № 3. P. 515–518.
210. Tracy SM, Vieira CLZ, Garshick E, et al. Associations between solar and geomagnetic activity and peripheral white blood cells in the Normative Aging Study. // *Environ. Res.* Netherlands, 2022. Vol. 204, № Pt B. P. 112066.

211. Tringali G, Farrace S, Ragazzoni E, et al. Circulating interleukin-1-beta levels after acute and prolonged exposure to low temperatures: human and rat studies. // *Neuroimmunomodulation*. Switzerland, 2000. Vol. 7, № 4. P. 177–181.
212. Uchakin PN, Stowe RP, Paddon-Jones D, et al. Cytokine secretion and latent herpes virus reactivation with 28 days of horizontal hypokinesia. // *Aviat. Space. Environ. Med.* United States, 2007. Vol. 78, № 6. P. 608–612.
213. Uciechowski P, Dempke WCM. Interleukin-6: A Masterplayer in the Cytokine Network. // *Oncology*. Switzerland, 2020. Vol. 98, № 3. P. 131–137.
214. Valentine-King MA, Cisneros K, James MO, et al. Turning the Tide against Antibiotic Resistance by Evaluating Novel, Halogenated Phenazine, Quinoline, and NH125 Compounds against *Ureaplasma* Species Clinical Isolates and *Mycoplasma* Type Strains. // *Antimicrob. Agents Chemother.* United States, 2019. Vol. 63, № 3.
215. Vanover J, Sun J, Deka S, et al. Herpes simplex virus co-infection-induced *Chlamydia trachomatis* persistence is not mediated by any known persistence inducer or anti-chlamydial pathway. // *Microbiology*. England, 2008. Vol. 154, № Pt 3. P. 971–978.
216. Vogel J, Thiel CS, Tauber S, et al. Expression of Hypoxia-Inducible Factor 1 α (HIF-1 α) and Genes of Related Pathways in Altered Gravity. // *Int. J. Mol. Sci.* Switzerland, 2019. Vol. 20, № 2.
217. Wang J, Nagy N, Masucci MG. The Epstein-Barr virus nuclear antigen-1 upregulates the cellular antioxidant defense to enable B-cell growth transformation and immortalization. // *Oncogene*. England, 2020. Vol. 39, № 3. P. 603–616.
218. Wang G, Zarek C, Chang T, et al. Th2 Cytokine Modulates Herpesvirus Reactivation in a Cell Type Specific Manner. // *J. Virol.* United States, 2021. Vol. 95, № 8.
219. Ward BJH, Schaal DL, Nkadi EH, Scott RS. EBV Association with Lymphomas and Carcinomas in the Oral Compartment. // *Viruses*. Switzerland, 2022. Vol. 14, № 12.
220. Wautier J-L, Wautier M-P. Pro- and Anti-Inflammatory Prostaglandins and Cytokines in Humans: A Mini Review. // *Int. J. Mol. Sci.* Switzerland, 2023. Vol. 24, № 11.
221. Wilkinson NM, Chen H-C, Lechner MG, Su MA. Sex Differences in Immunity. // *Annu. Rev. Immunol.* United States, 2022. Vol. 40. P. 75–94.
222. Williams DL, Climie A, Muller HK, Lugg DJ. Cell-mediated immunity in healthy adults in Antarctica and the sub-Antarctic. // *J. Clin. Lab. Immunol.* Scotland, 1986. Vol. 20, № 1. P. 43–49.
223. Wong SK, Chin K-Y, Ima-Nirwana S. Toll-like Receptor as a Molecular Link between Metabolic Syndrome and Inflammation: A Review. // *Curr. Drug Targets*. United Arab Emirates, 2019. Vol. 20, № 12. P. 1264–1280.

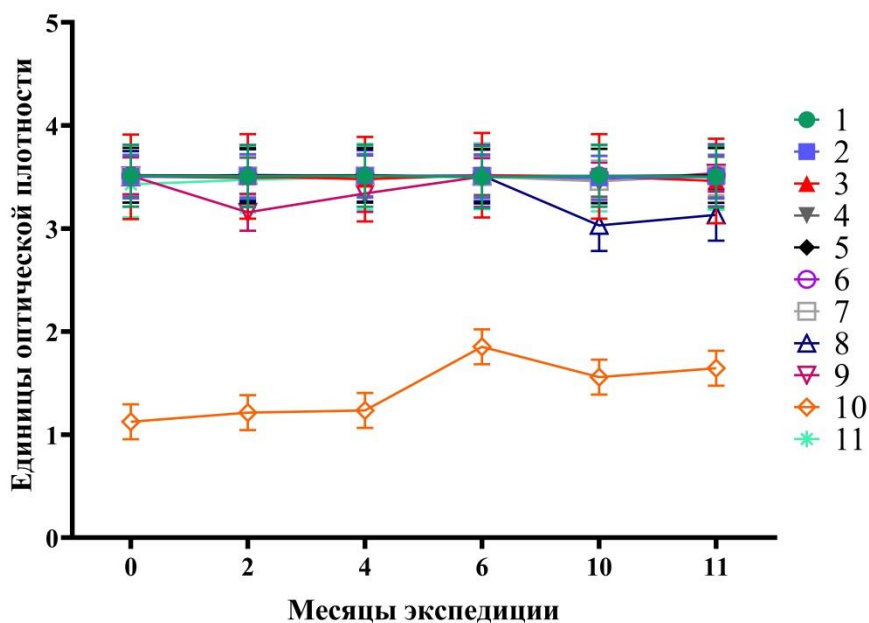
224. Wooley B.C. MGW. Flight crew health stabilization program // Houst. Biotechnol. Inc.. NASA. 1975.
225. Yang B, Pan M, Feng K, et al. Identification of the feature genes involved in cytokine release syndrome in COVID-19. // PLoS One. United States, 2024. Vol. 19, № 1. P. e0296030.
226. Yi B, Rykova M, Feuerecker M, et al. 520-d Isolation and confinement simulating a flight to Mars reveals heightened immune responses and alterations of leukocyte phenotype // Brain. Behav. Immun. 2014. Vol. 40. P. 203–210.
227. Yi B, Rykova M, Jäger G, et al. Influences of large sets of environmental exposures on immune responses in healthy adult men. // Sci. Rep. England, 2015. Vol. 5. P. 13367.
228. Yu Y.Z., Wang Z.H., Zhang W. WW. Effect of the environment in Antarctica on immune function and electroencephalogram // Chinese J. Polar Res. 1994. Vol. 2. P. 45–52.
229. Yusoff M.F, Wong KK, Mohd Redzwan N. Th1, Th2, and Th17 cytokines in systemic lupus erythematosus. // Autoimmunity. England, 2020. Vol. 53, № 1. P. 8–20.
230. Zefferino R, Di Gioia S, Conese M. Molecular links between endocrine, nervous and immune system during chronic stress. // Brain Behav. United States, 2021. Vol. 11, № 2. P. e01960.
231. Zhang Z, Liu X, Suo L, et al. The incidence of herpes zoster in China: A meta-analysis and evidence quality assessment. // Hum. Vaccin. Immunother. United States, 2023. Vol. 19, № 2. P. 2228169.
232. Zhang Y, Su J. Interleukin-2 family cytokines: An overview of genes, expression, signaling and functional roles in teleost. // Dev. Comp. Immunol. United States, 2023. Vol. 141. P. 104645.
233. Zhang B, Sun J, Yuan Y, et al. Proximity-enabled covalent binding of IL-2 to IL-2R α selectively activates regulatory T cells and suppresses autoimmunity. // Signal Transduct. Target. Ther. England, 2023. Vol. 8, № 1. P. 28.
234. Zhang W, Wang X, He X, Xu Y. Editorial: Adaptive immunity in local tissues. // Frontiers in immunology. Switzerland, 2023. Vol. 14. P. 1200663.
235. Zhong H, Wang Y, Shi Z, et al. Characterization of respiratory microbial dysbiosis in hospitalized COVID-19 patients. // Cell Discov. England, 2021. Vol. 7, № 1. P. 23.
236. Zhou R, Liu L, Wang Y. Viral proteins recognized by different TLRs. // J. Med. Virol. United States, 2021. Vol. 93, № 11. P. 6116–6123.
237. Zuhair M, Smit GSA, Wallis G, et al. Estimation of the worldwide seroprevalence of cytomegalovirus: A systematic review and meta-analysis. // Rev. Med. Virol. England, 2019. Vol. 29, № 3. P. e2034.

ПРИЛОЖЕНИЯ

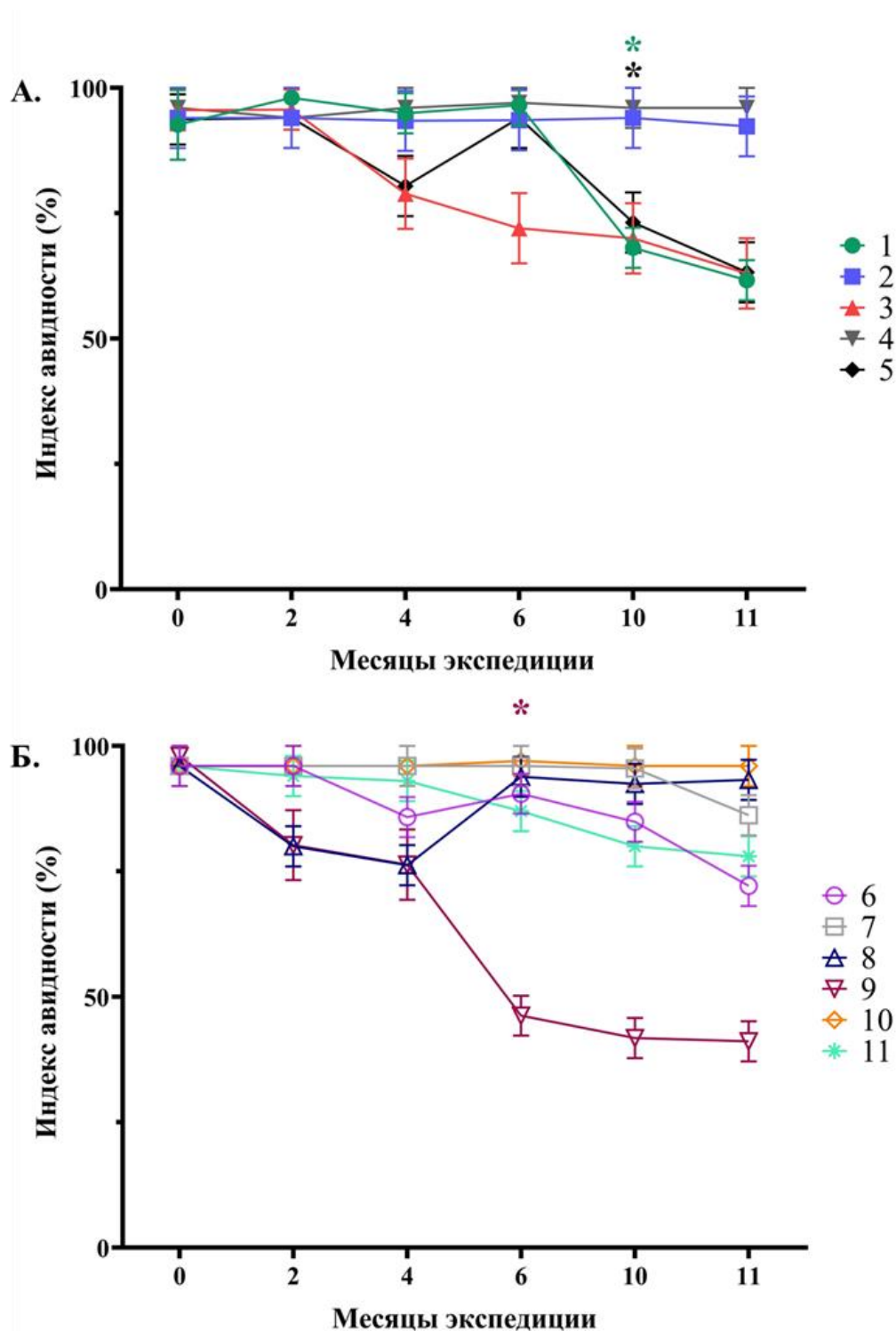
Приложение 1. Динамика изменения титров антител IgG к белку EA ВЭБ в крови участников антарктической экспедиции. Значения представлены в виде единиц оптической плотности (е.о.п.) $\pm$ стандартное отклонение.



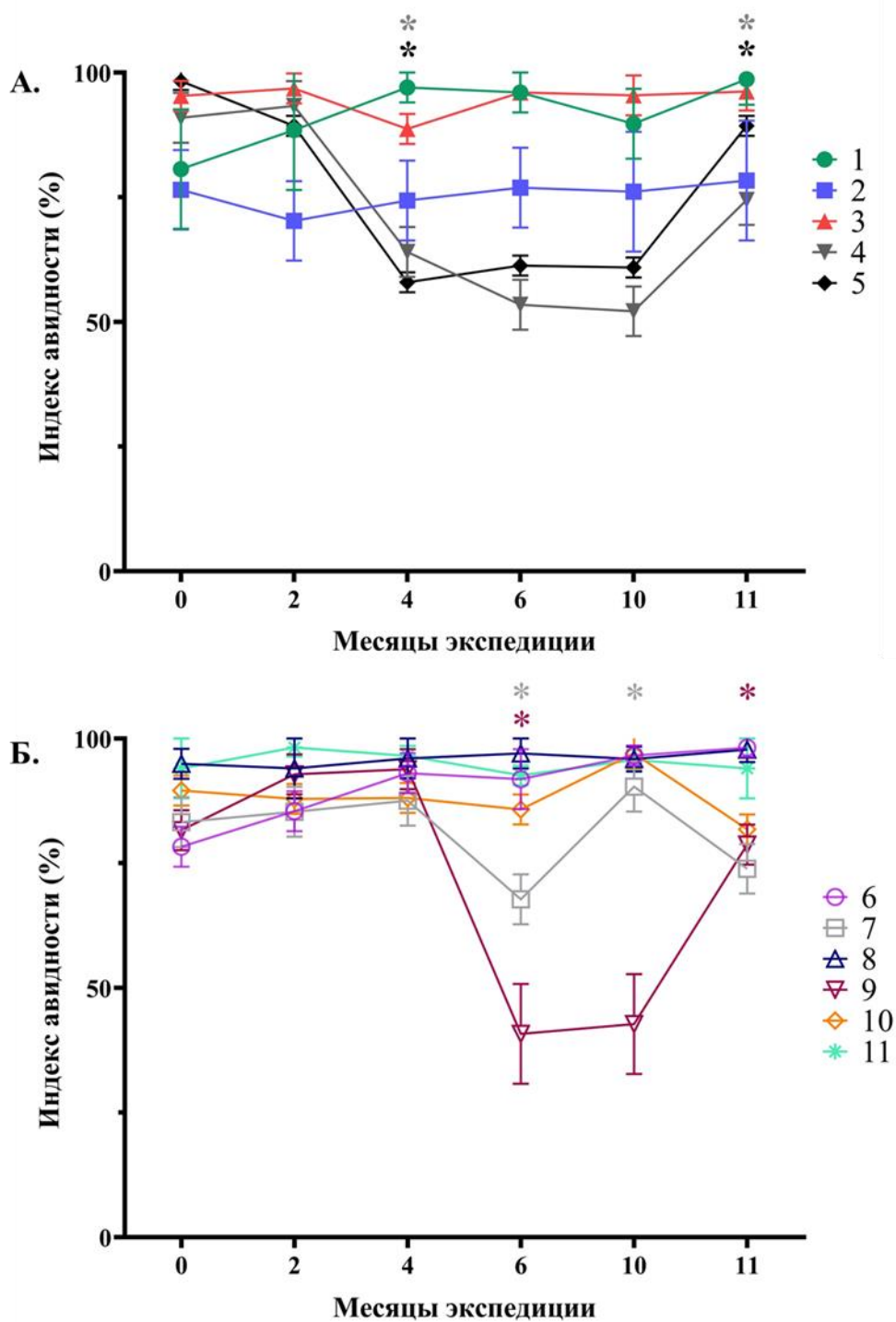
Приложение 2. Динамика изменения титров антител IgG к белку VCA ВЭБ в крови участников антарктической экспедиции. Значения представлены в виде единиц оптической плотности (е.о.п.) $\pm$ стандартное отклонение.



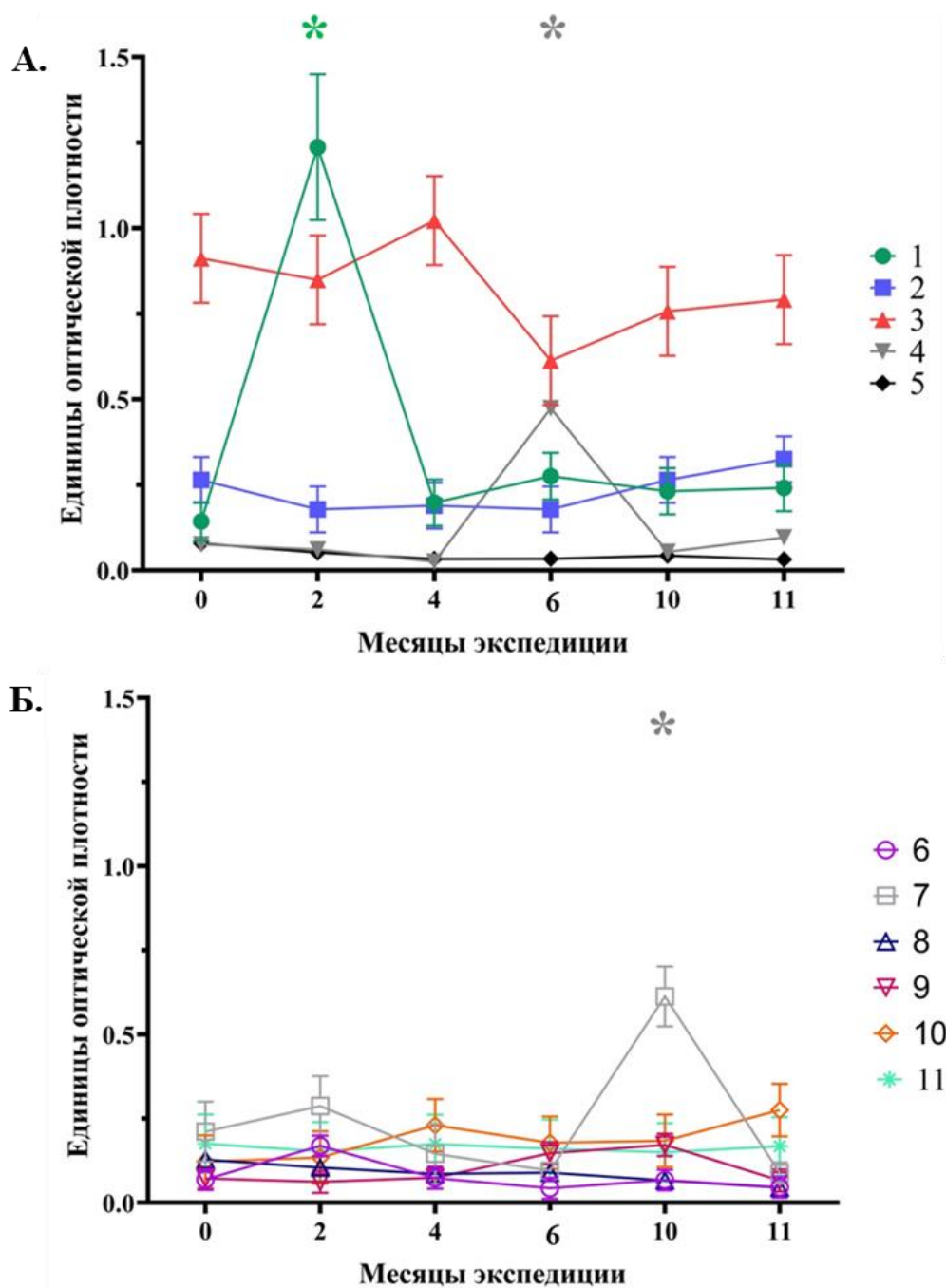
Приложение 3. А. Динамика изменения avidности антител IgG к белку VCA ВЭБ в крови участников антарктической экспедиции № 1-5. **Б.** Динамика изменения avidности антител IgG к белку VCA ВЭБ в крови участников антарктической экспедиции № 6-11. Значения представлены в виде индекса avidности, выраженного в процентах. (*) – значение $p \leq 0,05$ в одностороннем тесте ANOVA с апостериорным тестом Тьюки при парном сравнении



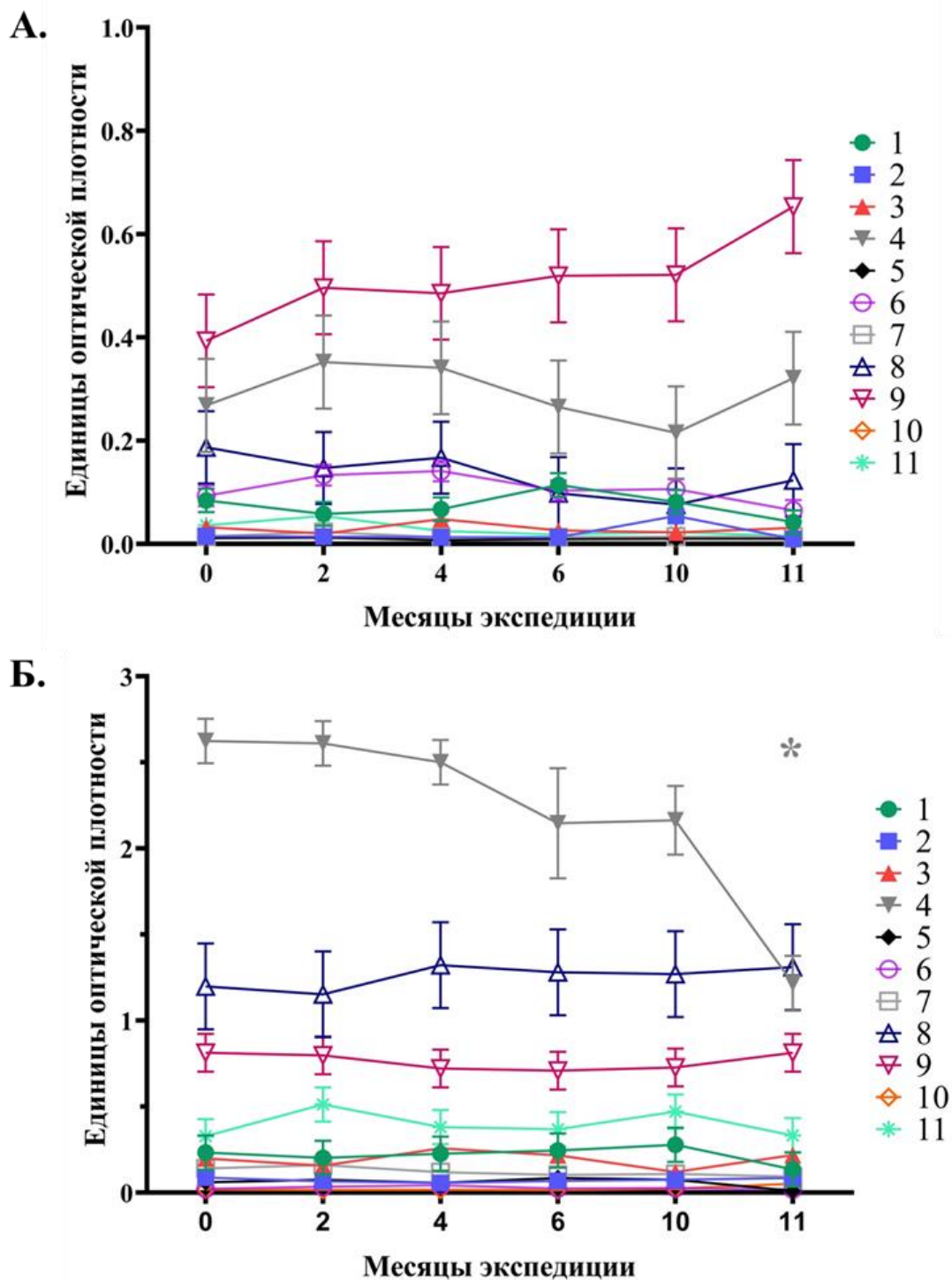
Приложение 4. А. Динамика изменения avidности антител IgG к ЦМВ в крови участников антарктической экспедиции № 1-5. **Б.** Динамика изменения avidности антител IgG к ЦМВ в крови участников антарктической экспедиции № 6-11. Значения представлены в виде индекса avidности, выраженного в процентах. (*) – значение $p \leq 0,05$ в одностороннем тесте ANOVA с апостериорным тестом Тьюки при парном сравнении



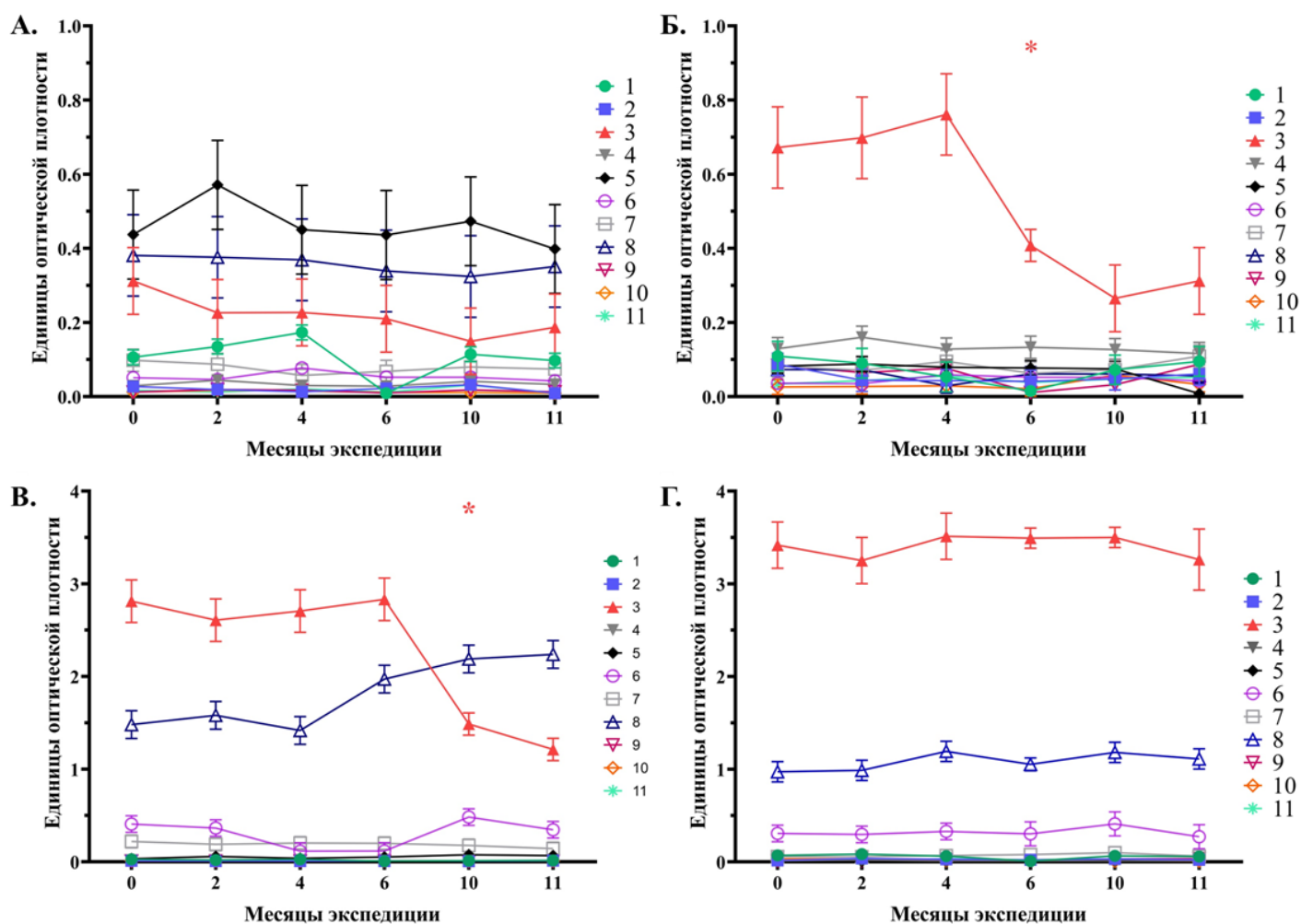
Приложение 5. А. Динамика изменения титров антител IgG к белку IEA ЦМВ в крови участников антарктической экспедиции № 1-5. **Б.** Динамика изменения титров антител IgG к белку IEA ЦМВ в крови участников антарктической экспедиции № 6-11. Значения представлены в виде единиц оптической плотности (е.о.п.) $\pm$ стандартное отклонение. (*) – значение $p \leq 0,05$ в одностороннем тесте ANOVA с апостериорным тестом Тьюки при парном сравнении



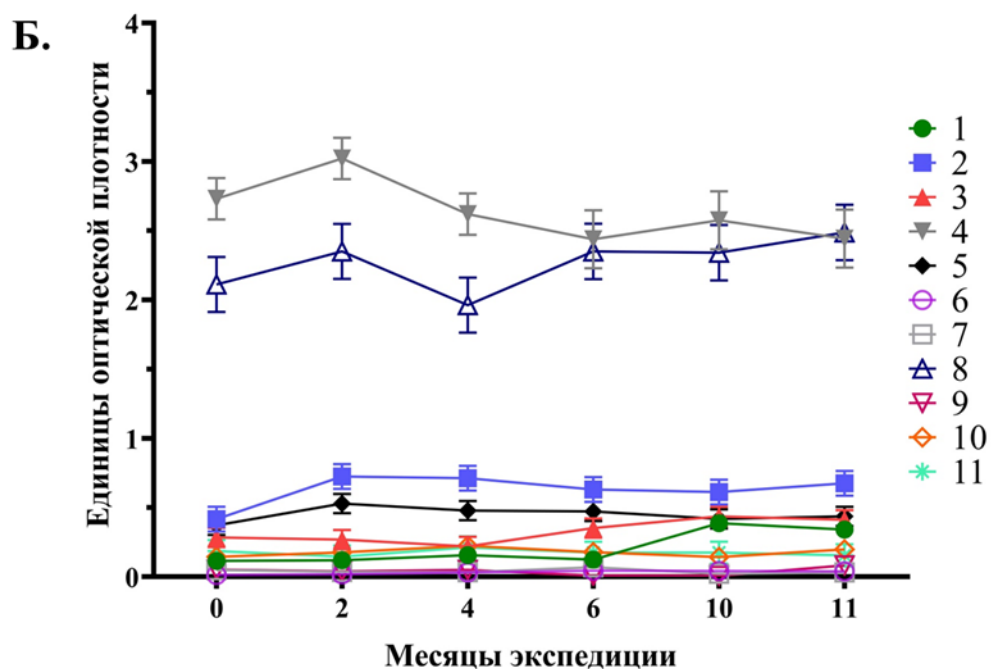
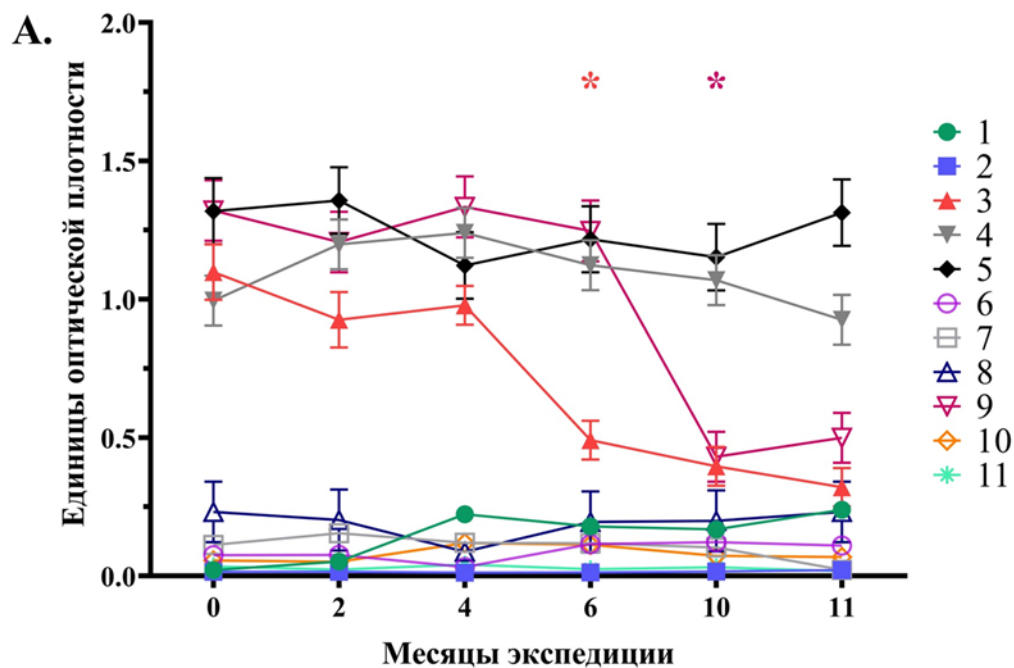
Приложение 6. А. Динамика изменения титров антител IgG к *Ureaplasma urealiticum* в крови участников антарктической экспедиции. **Б.** Динамика изменения титров антител IgA к *Ureaplasma urealiticum* в крови участников антарктической экспедиции. Значения представлены в виде единиц оптической плотности (е.о.п.) $\pm$ стандартное отклонение. (*) – значение $p \leq 0,05$ в одностороннем тесте ANOVA с апостериорным тестом Тьюки при парном сравнении



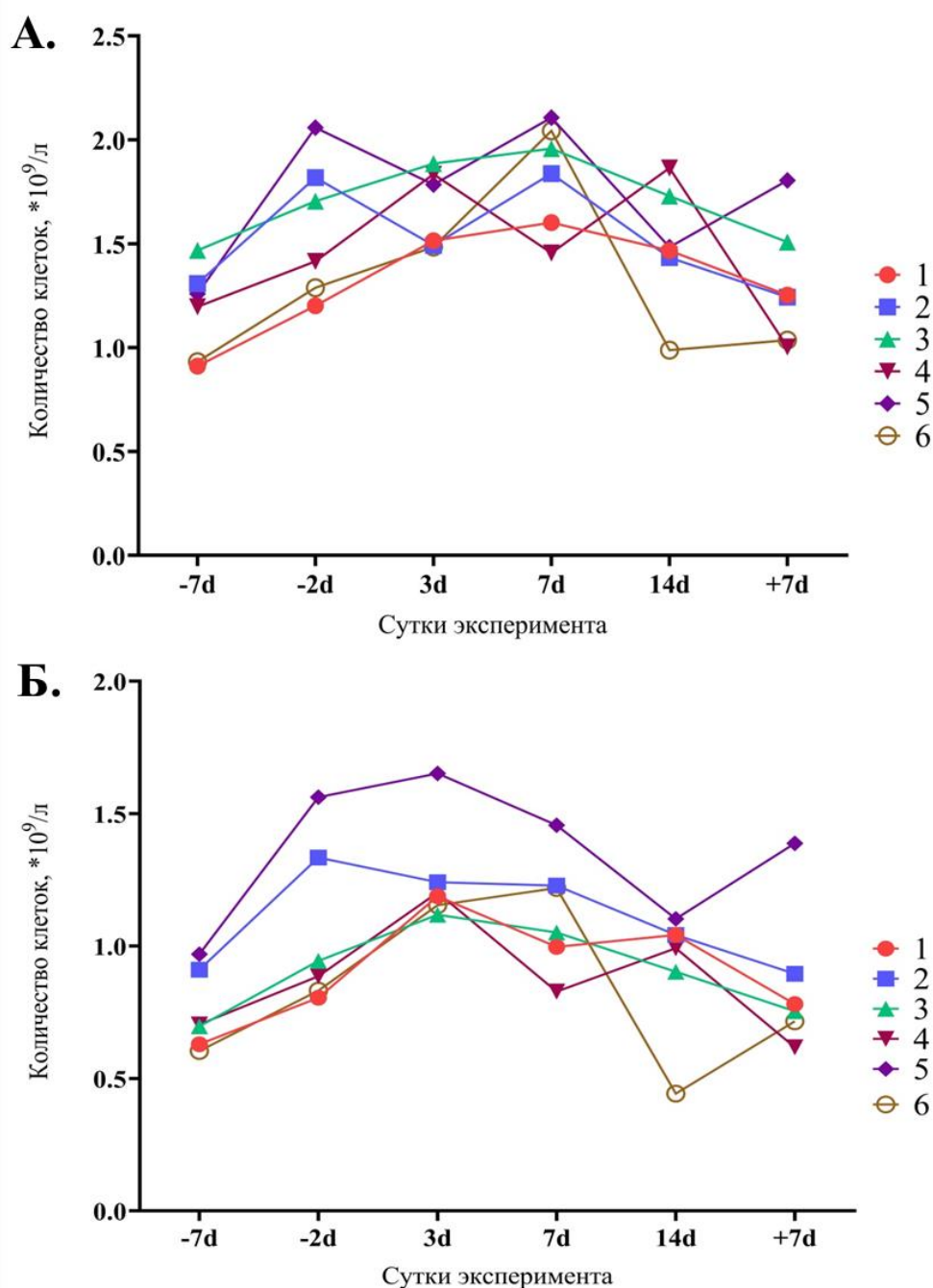
Приложение 7. А. Динамика изменения титров антител IgG к *Chlamydia trachomatis* в крови участников антарктической экспедиции. **Б.** Динамика изменения титров антител IgA к *Chlamydia trachomatis* в крови участников антарктической экспедиции. **В.** Динамика изменения титров антител IgG к белкам MOMP и Pgp3 *Chlamydia trachomatis* в крови участников антарктической экспедиции. **Г.** Динамика изменения титров антител IgG к белку Hsp60 *Chlamydia trachomatis* в крови участников антарктической экспедиции. Значения представлены в виде единиц оптической плотности (е.о.п.) $\pm$ стандартное отклонение. (*) – значение $p \leq 0,05$ в одностороннем тесте ANOVA с апостериорным тестом Тьюки при парном сравнении



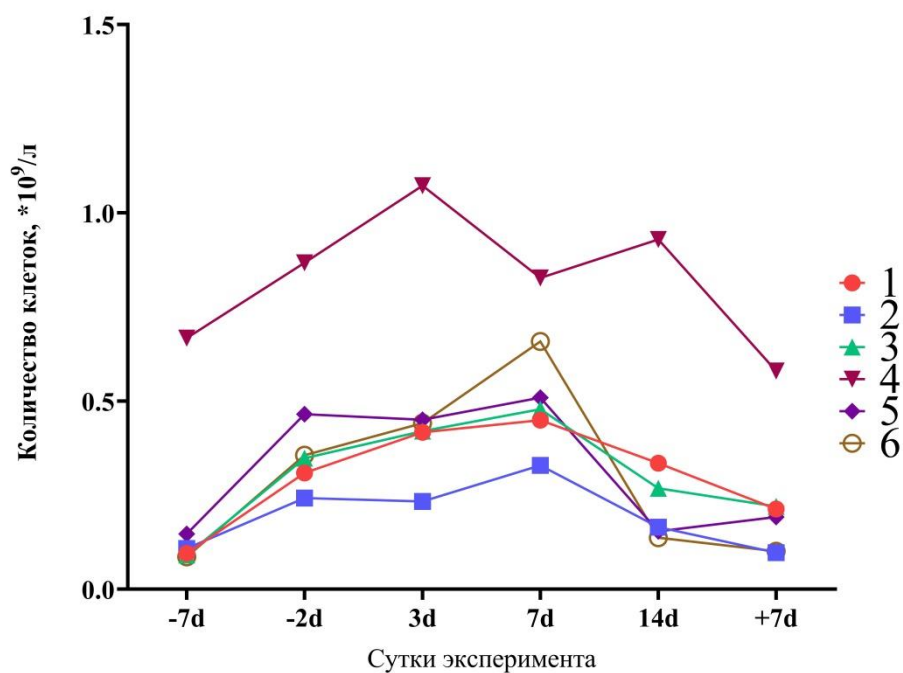
Приложение 8. А. Динамика изменения титров антител IgG к *Mycoplasma hominis* в крови участников антарктической экспедиции. **Б.** Динамика изменения титров антител IgA к *Mycoplasma hominis* в крови участников антарктической экспедиции. Значения представлены в виде единиц оптической плотности (е.о.п.) $\pm$ стандартное отклонение. (*) – значение $p \leq 0,05$ в одностороннем тесте ANOVA с апостериорным тестом Тьюки при парном сравнении



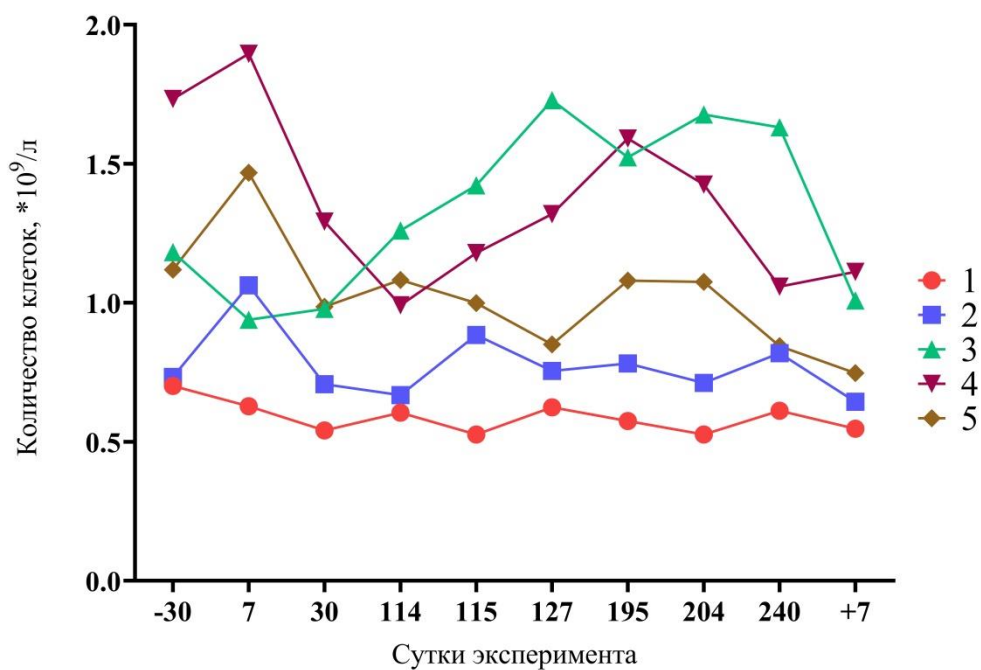
Приложение 9. А. Динамика изменения абсолютного количества Т-лимфоцитов в крови участников 14-суточного изоляционного эксперимента «Эскиз». **Б.** Динамика изменения абсолютного количества Т-хелперов в крови участников 14-суточного изоляционного эксперимента «Эскиз».



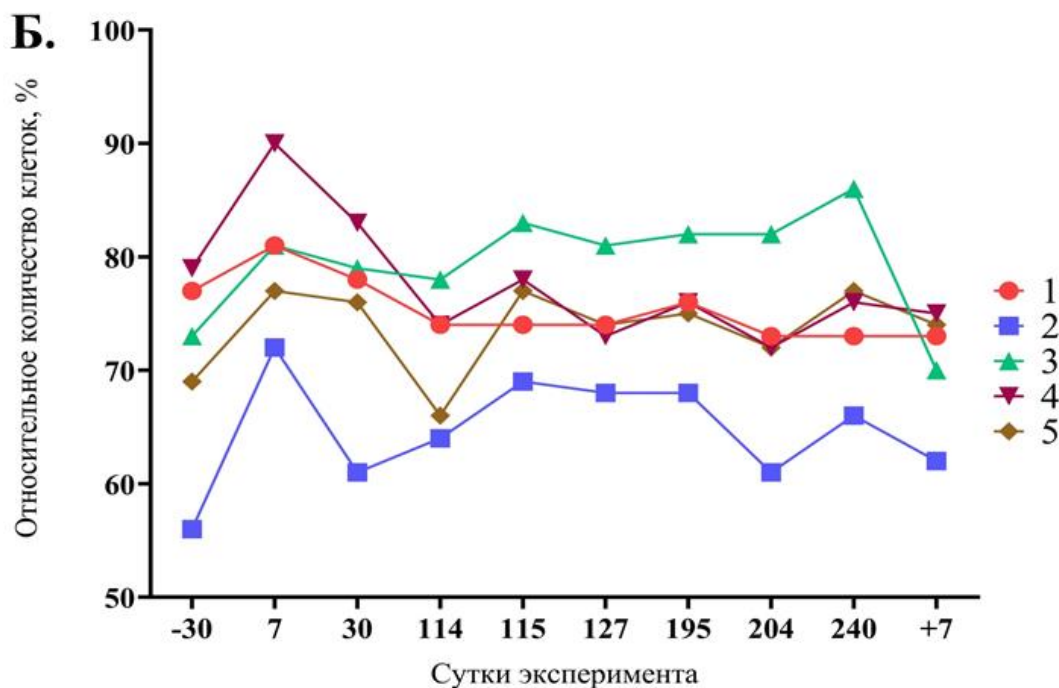
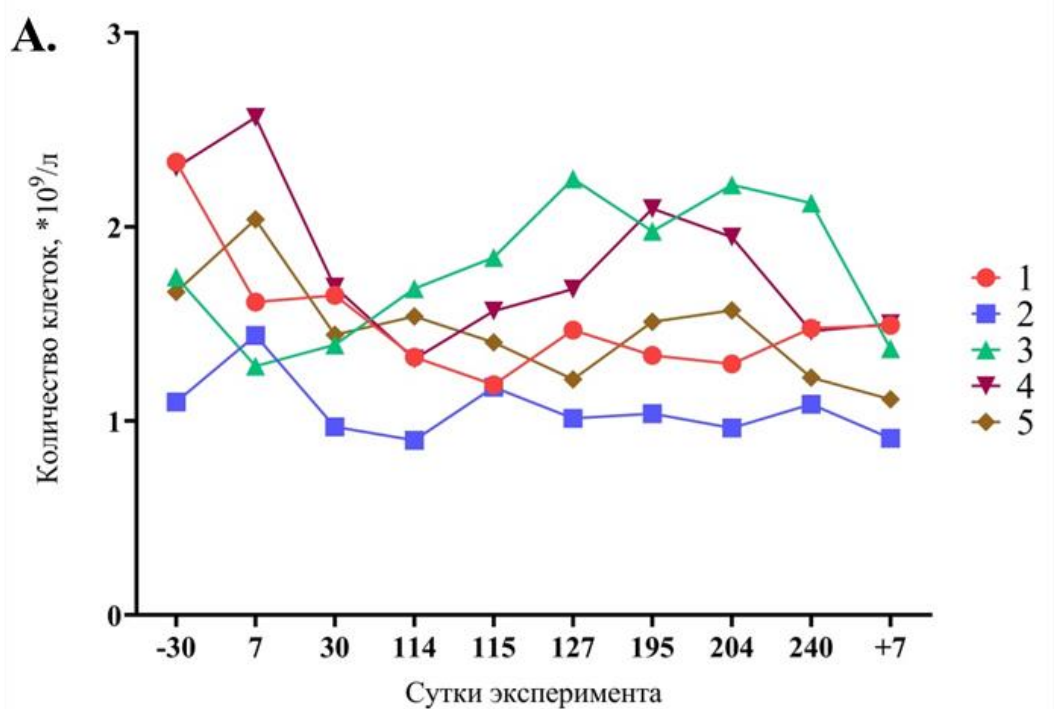
Приложение 10. Динамика изменения абсолютного количества регуляторных Т-лимфоцитов в крови участников 14-суточного изоляционного эксперимента «Эскиз».



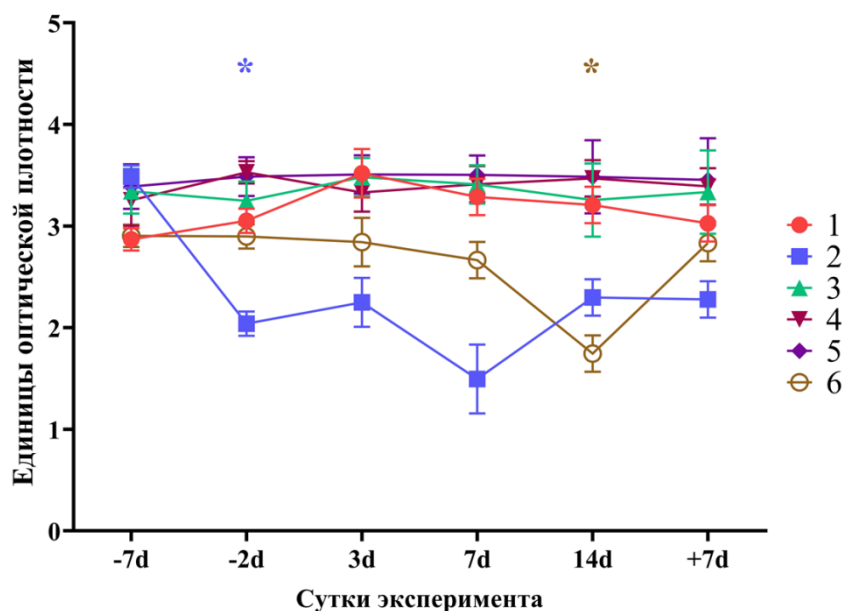
Приложение 11. Динамика изменения абсолютного количества Т-хелперов в крови участников 240-суточного изоляционного эксперимента «SIRIUS-21».



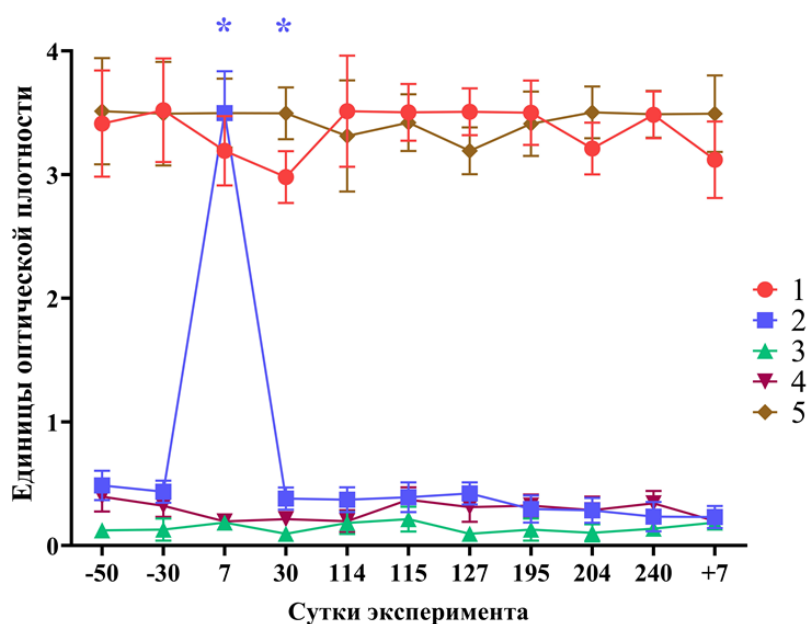
Приложение 12. А. Динамика изменения абсолютного количества Т-лимфоцитов в крови участников 240-суточного изоляционного эксперимента «SIRIUS-21». **Б.** Динамика изменения относительного количества Т-лимфоцитов в крови участников 240-суточного изоляционного эксперимента «SIRIUS-21».



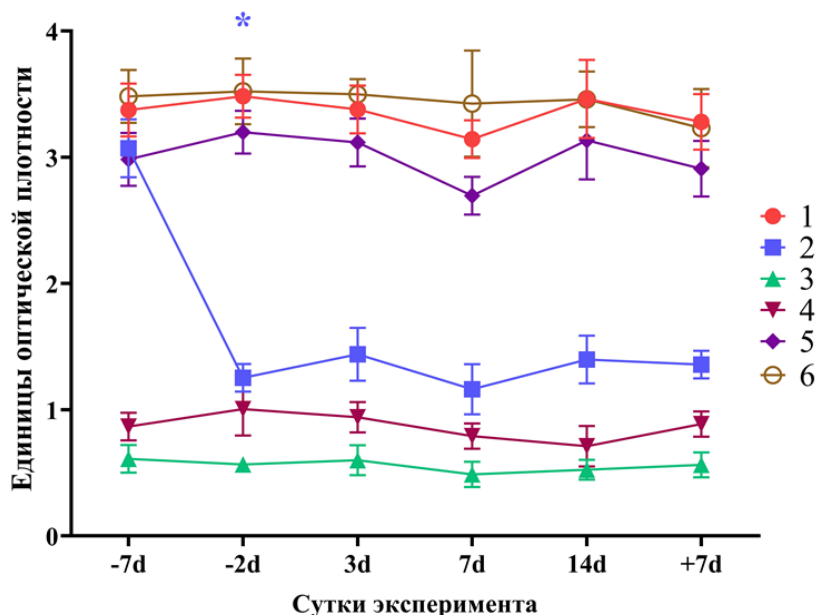
Приложение 13. Динамика изменения титров антител IgG к ЦМВ в крови участников 14-суточного изоляционного эксперимента «Эскиз». Значения представлены в виде единиц оптической плотности (е.о.п.) $\pm$ стандартное отклонение. (*) – значение $p \leq 0,05$ в одностороннем тесте ANOVA с апостериорным тестом Тьюки при парном сравнении



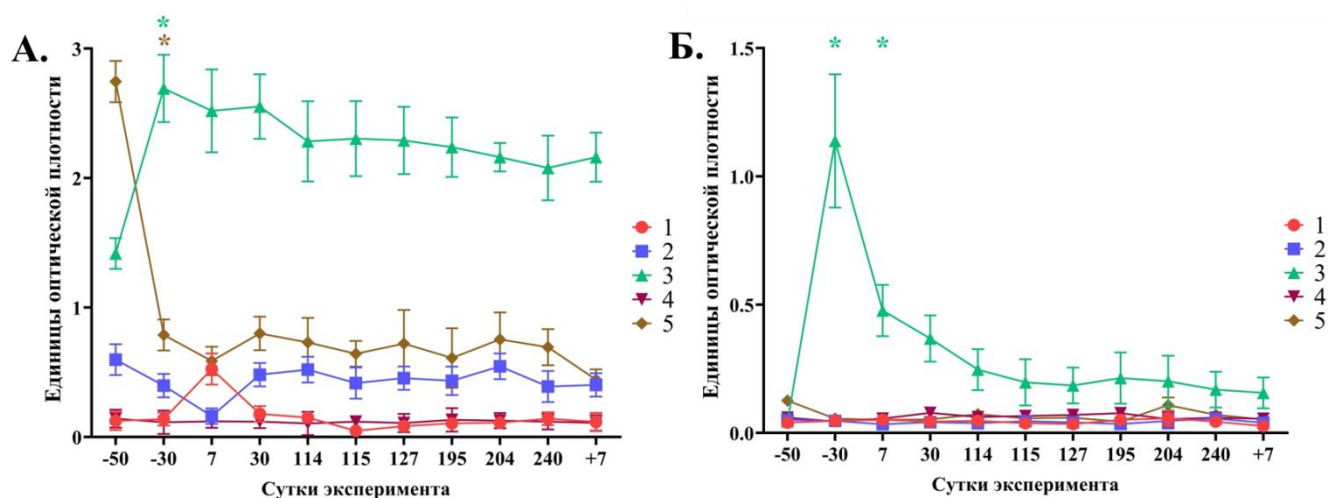
Приложение 14. Динамика изменения титров антител IgG к ЦМВ в крови участников 240-суточного изоляционного эксперимента «SIRIUS-21». Значения представлены в виде единиц оптической плотности (е.о.п.) $\pm$ стандартное отклонение. (*) – значение $p \leq 0,05$ в одностороннем тесте ANOVA с апостериорным тестом Тьюки при парном сравнении.



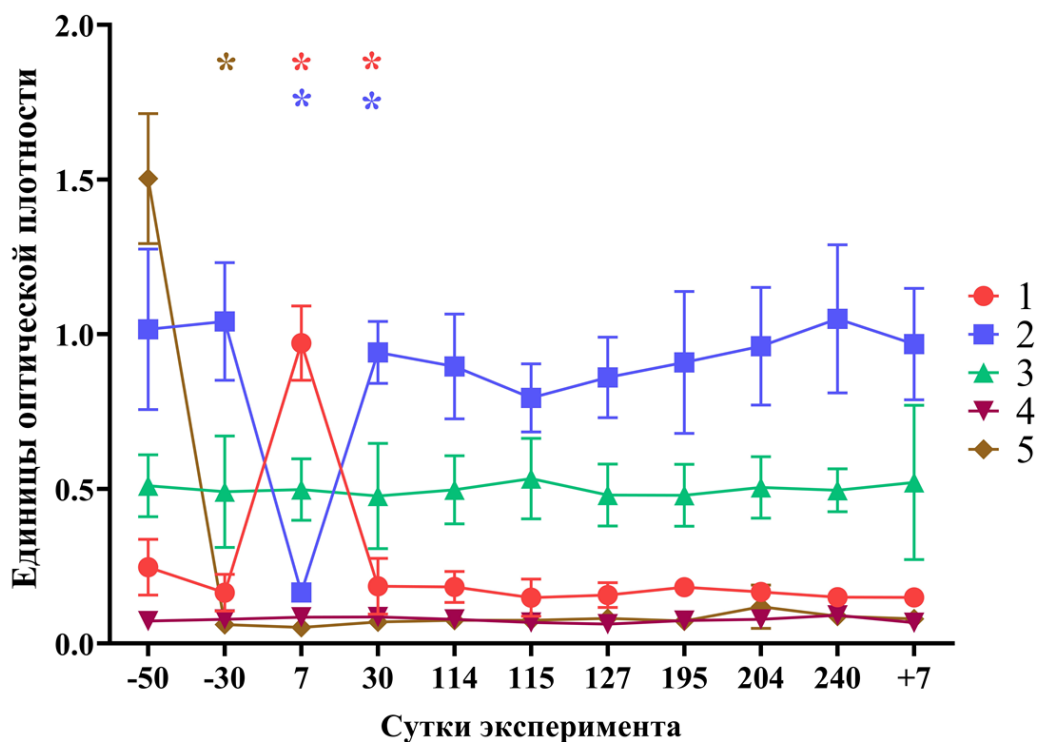
Приложение 15. Динамика изменения титров антител IgG к BBO в крови участников 14-суточного изоляционного эксперимента «Эскиз». Значения представлены в виде единиц оптической плотности (е.о.п.) $\pm$ стандартное отклонение. (*) – значение $p \leq 0,05$ в одностороннем тесте ANOVA с апостериорным тестом Тьюки при парном сравнении



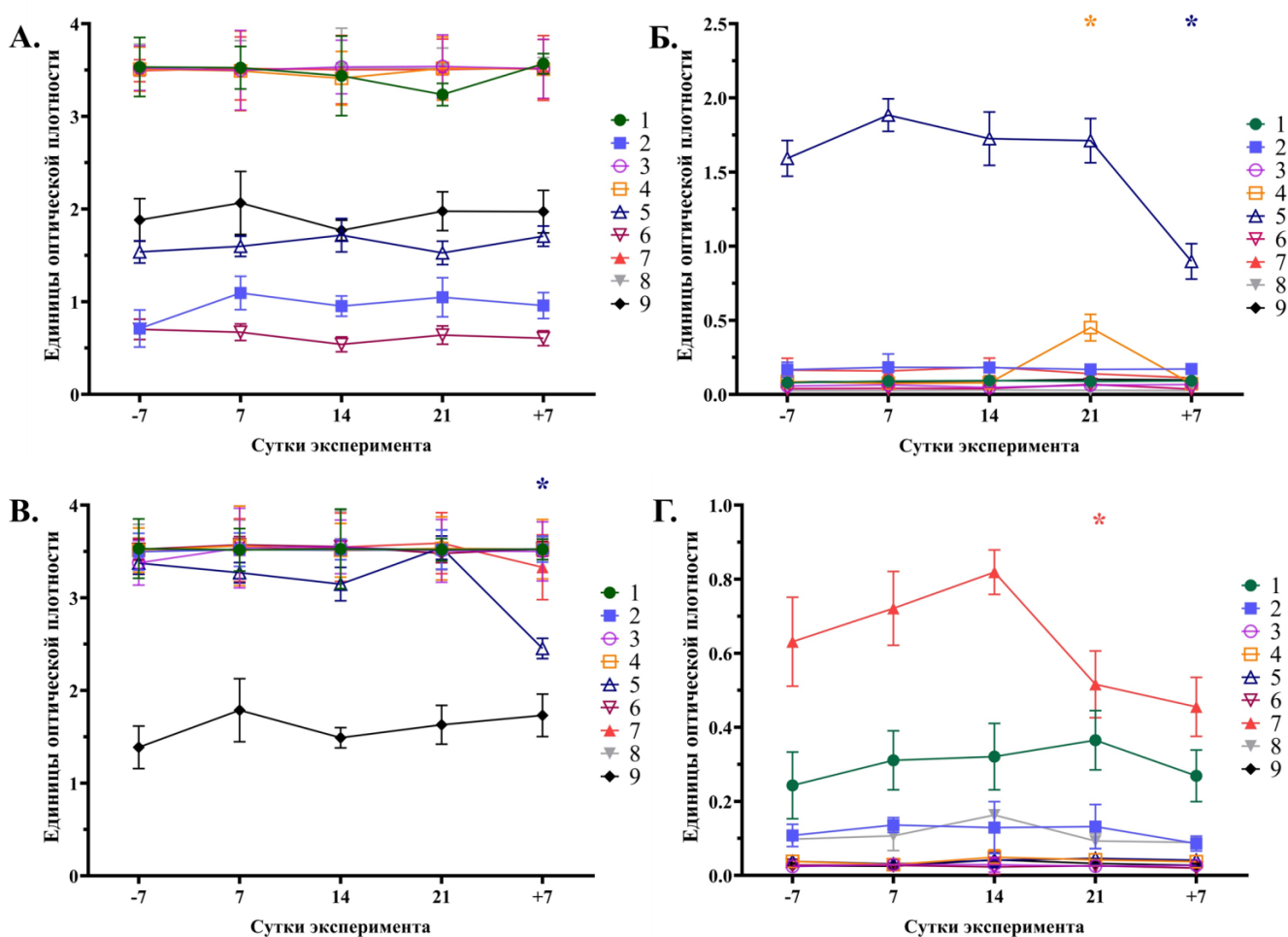
Приложение 16. А. Динамика изменения титров антител IgG к BBO в крови участников 240-суточного изоляционного эксперимента «SIRIUS-21». **Б.** Динамика изменения титров антител IgG к белку gE BBO в крови участников 240-суточного изоляционного эксперимента «SIRIUS-21». Значения представлены в виде единиц оптической плотности (е.о.п.) $\pm$ стандартное отклонение. (*) – значение $p \leq 0,05$ в одностороннем тесте ANOVA с апостериорным тестом Тьюки при парном сравнении



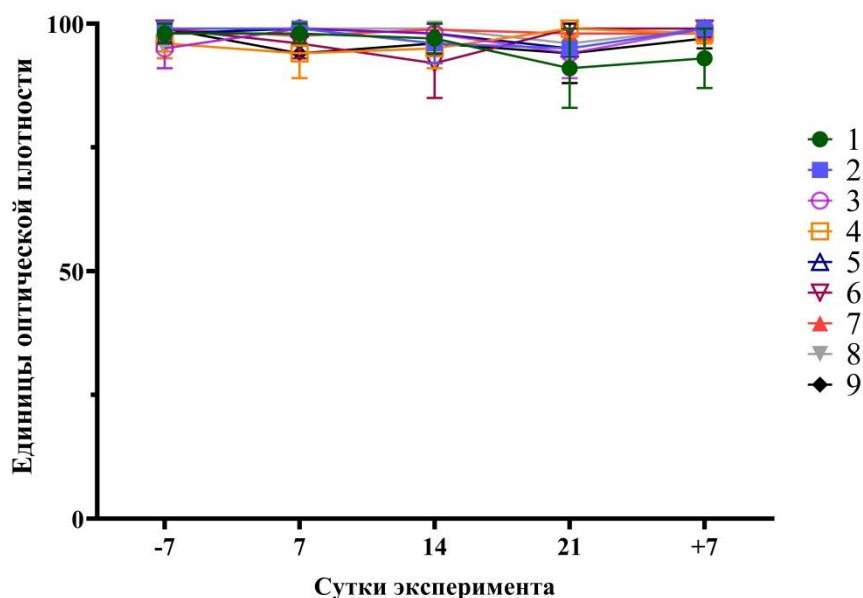
Приложение 17. Динамика изменения титров антител IgG к белкам MOMP и pgp3 *Chlamydia trachomatis* в крови участников 240-суточного изоляционного эксперимента «SIRIUS-21». Значения представлены в виде единиц оптической плотности (е.о.п.) $\pm$ стандартное отклонение. (*) – значение $p \leq 0,05$ в одностороннем тесте ANOVA с апостериорным тестом Тьюки при парном сравнении



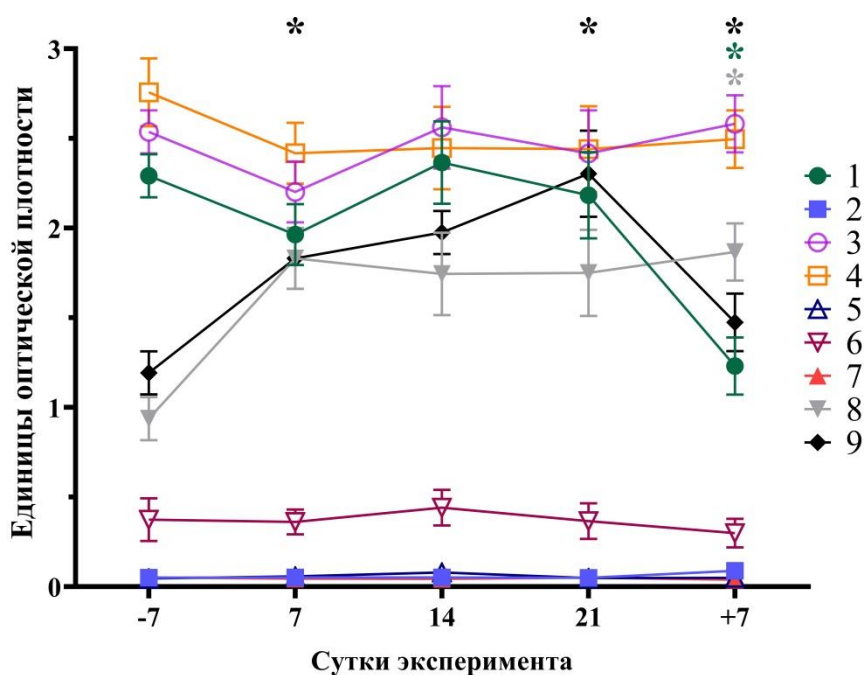
Приложение 18. А. Динамика изменения титров антител IgG к белку NA ВЭБ в крови участников 21-суточной «сухой» иммерсии. **Б.** Динамика изменения титров антител IgG к белку EA ВЭБ в крови участников 21-суточной «сухой» иммерсии. **В.** Динамика изменения титров антител IgG к белку VCA ВЭБ в крови участников 21-суточной «сухой» иммерсии. **Г.** Динамика изменения титров антител IgM к белку VCA ВЭБ в крови участников 21-суточной «сухой» иммерсии. Значения представлены в виде единиц оптической плотности (е.о.п.) $\pm$ стандартное отклонение. (*) – значение $p \leq 0,05$ в одностороннем тесте ANOVA с апостериорным тестом Тьюки при парном сравнении



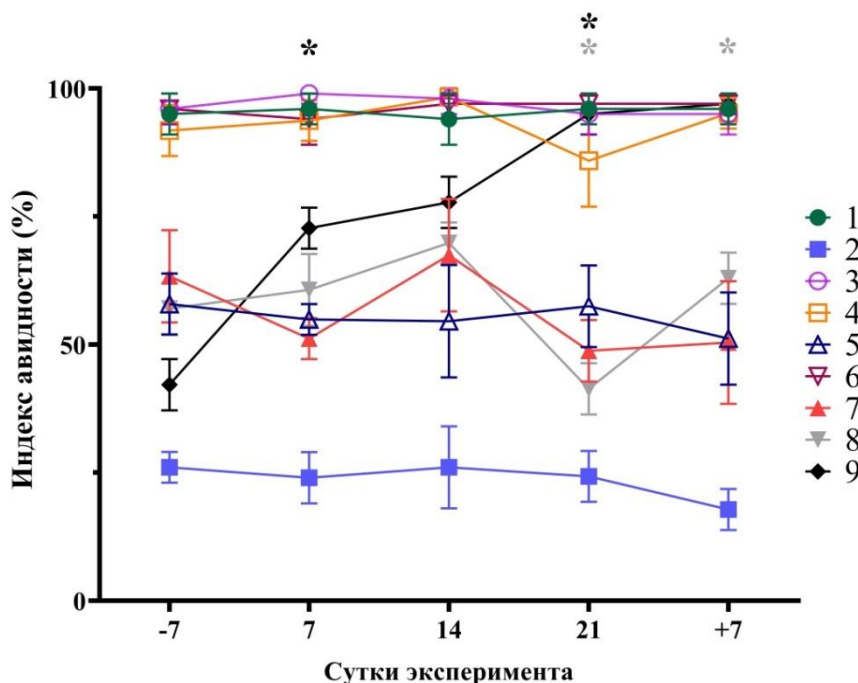
Приложение 19. Динамика изменения avidности антител IgG к белку VCA ВЭБ в крови участников 21-суточной «сухой» иммерсии. Значения представлены в виде индекса avidности, выраженного в процентах. (*) – значение $p \leq 0,05$ в одностороннем тесте ANOVA с апостериорным тестом Тьюки при парном сравнении



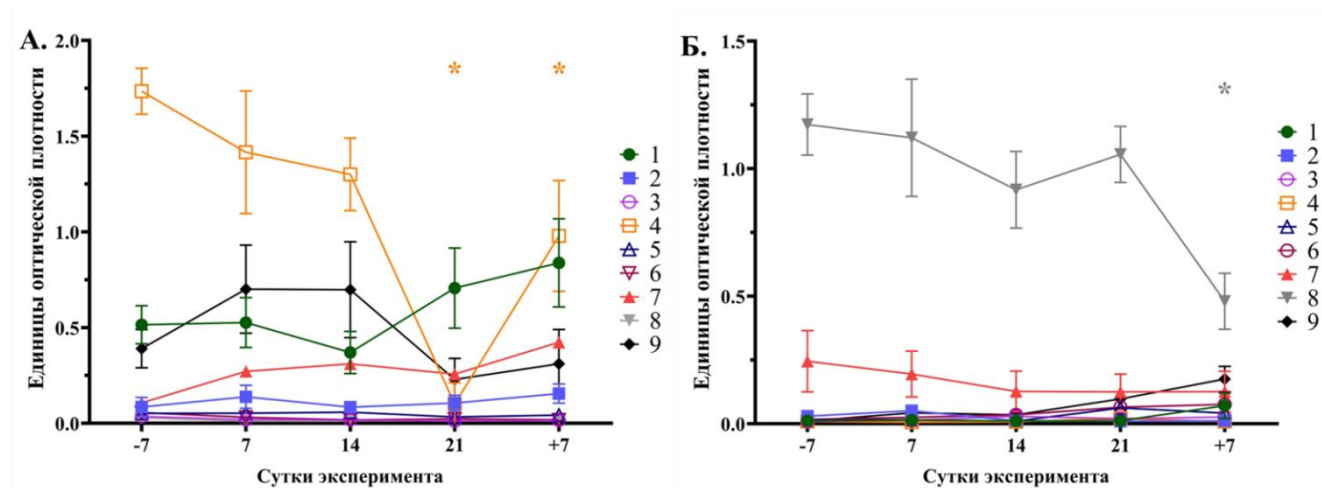
Приложение 20. Динамика изменения титров антител IgG к ВПГ-1 в крови участников 21-суточной «сухой» иммерсии. Значения представлены в виде единиц оптической плотности (е.о.п.) $\pm$ стандартное отклонение. (*) – значение $p \leq 0,05$ в одностороннем тесте ANOVA с апостериорным тестом Тьюки при парном сравнении



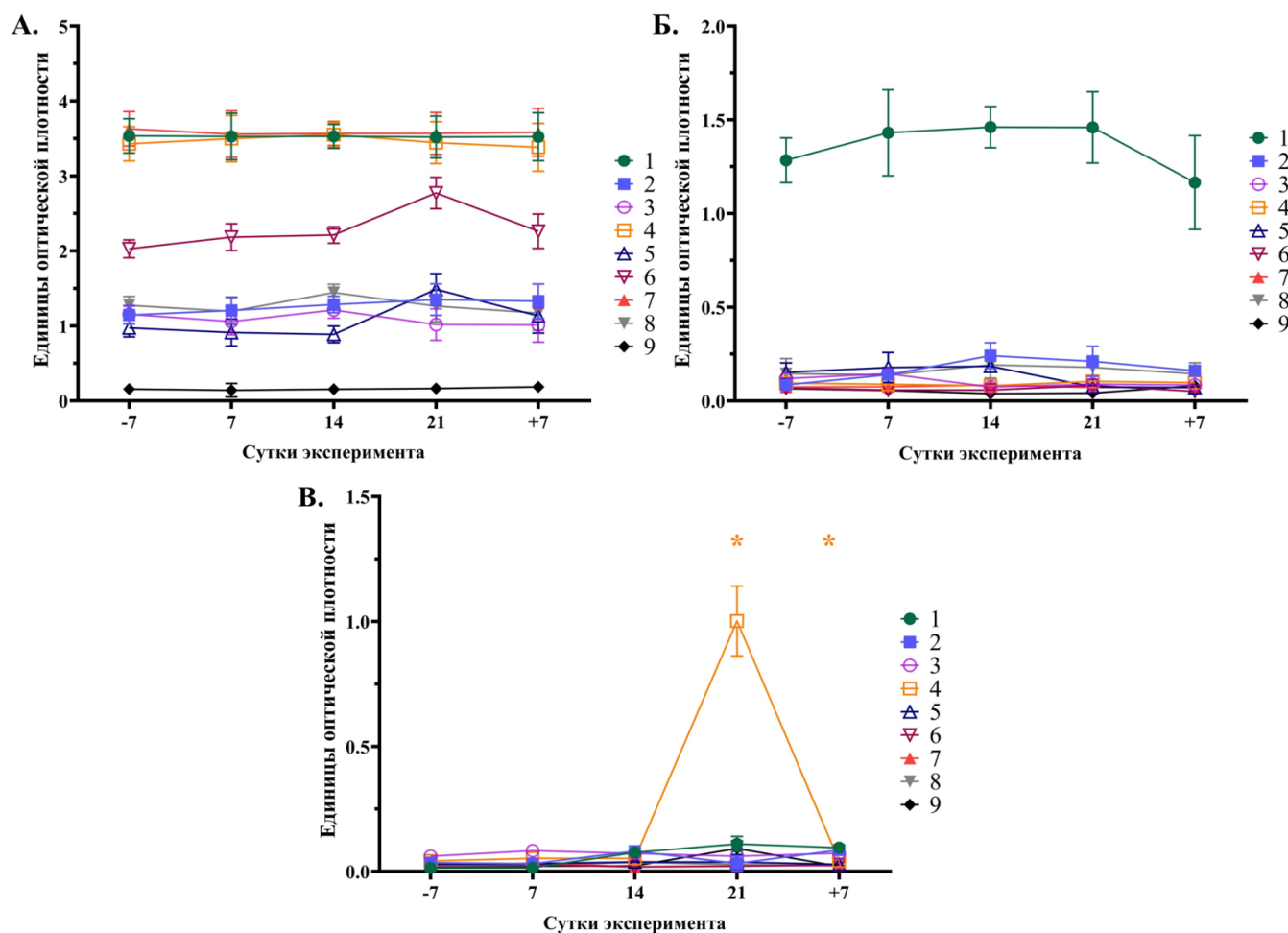
Приложение 21. Динамика изменения avidности антител IgG к ВПГ-1 в крови участников 21-суточной «сухой» иммерсии. Значения представлены в виде индекса avidности, выраженного в процентах. (*) – значение $p \leq 0,05$ в одностороннем тесте ANOVA с апостериорным тестом Тьюки при парном сравнении



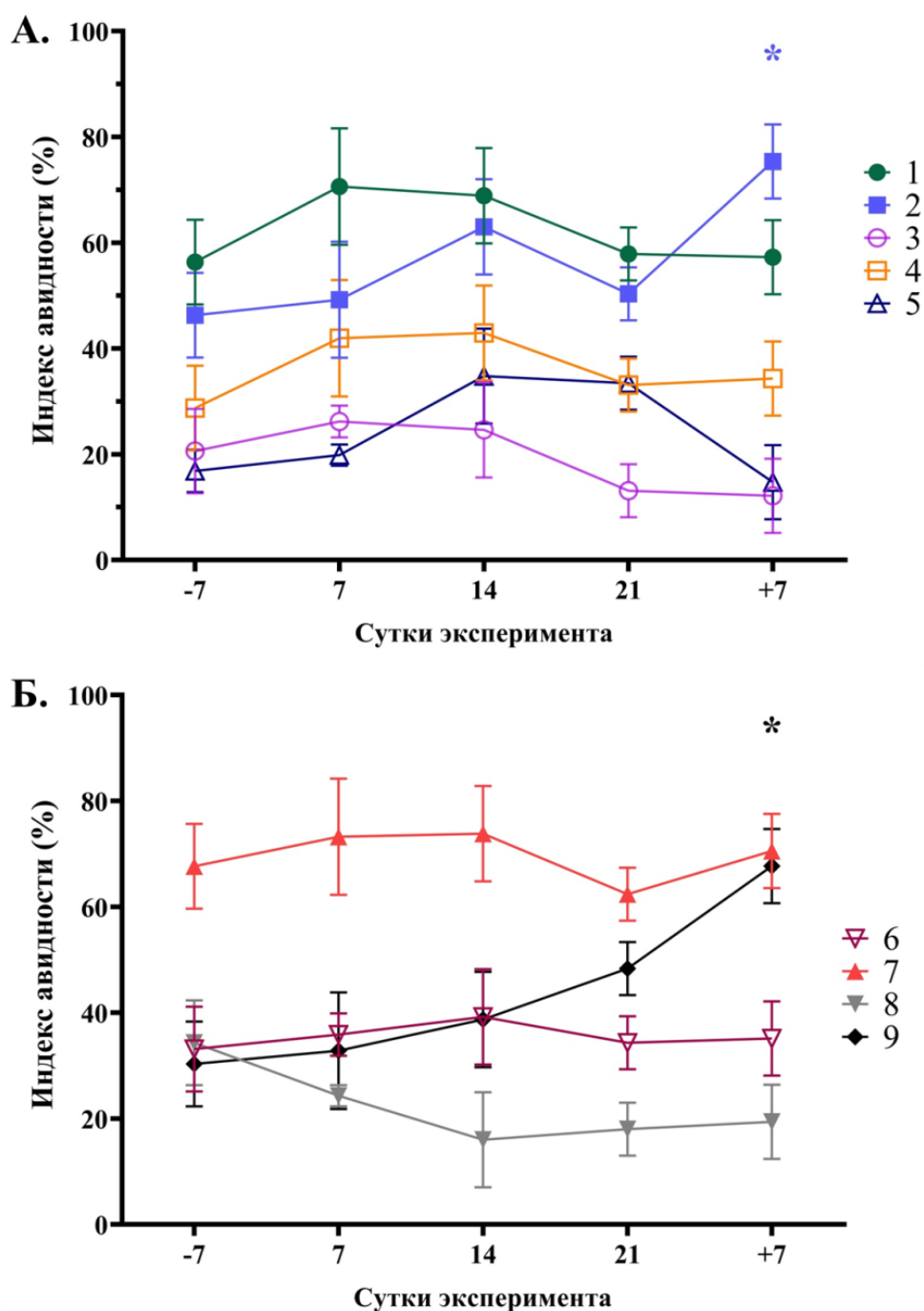
Приложение 22. А. Динамика изменения титров антител IgG к *Ureaplasma urealiticum* в крови участников 21-суточной «сухой» иммерсии. **Б.** Динамика изменения титров антител IgA к *Ureaplasma urealiticum* в крови участников 21-суточной «сухой» иммерсии. Значения представлены в виде единиц оптической плотности (е.о.п.) $\pm$ стандартное отклонение. (*) – значение $p \leq 0,05$ в одностороннем тесте ANOVA с апостериорным тестом Тьюки при парном сравнении



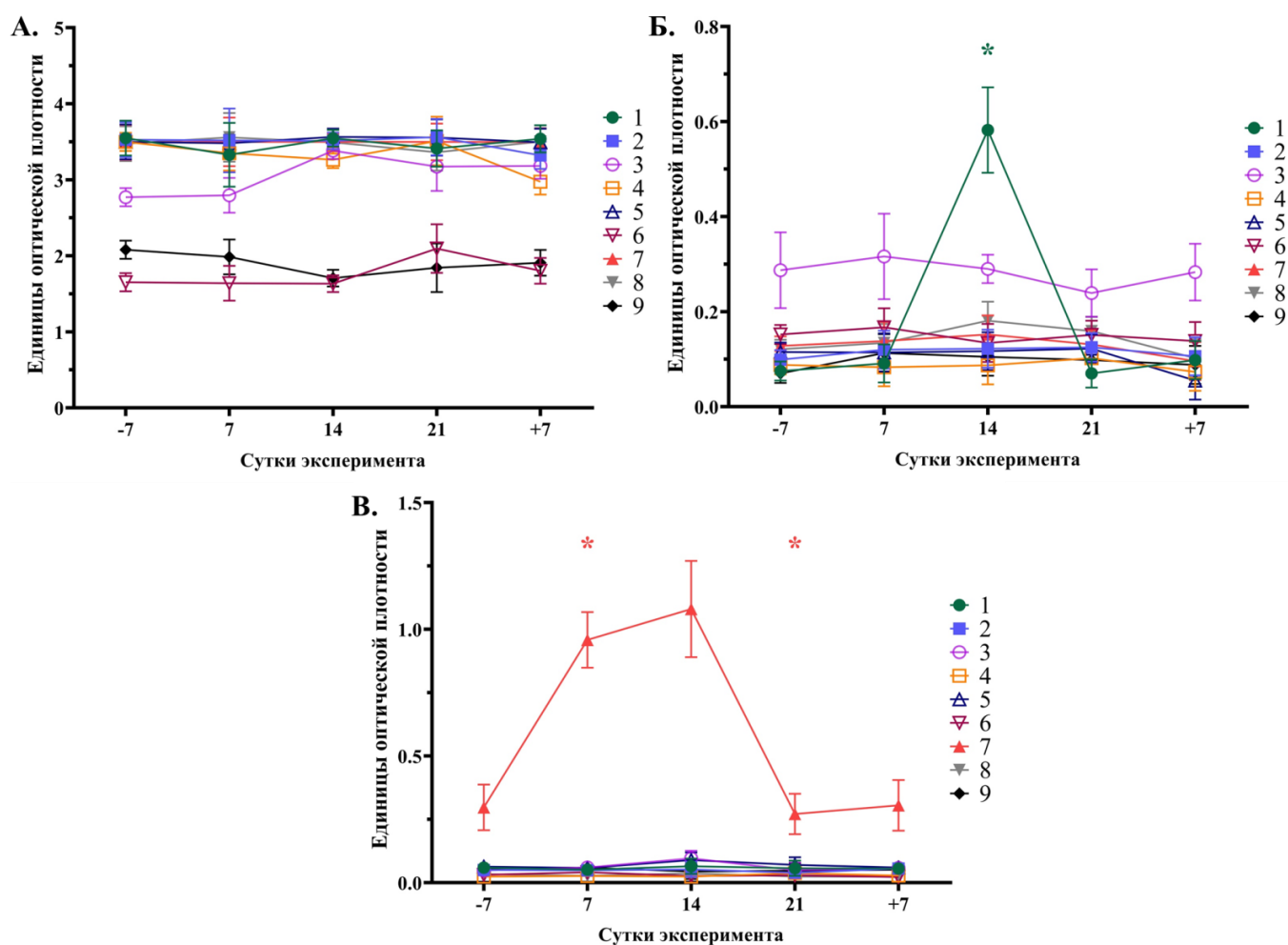
Приложение 23. А. Динамика изменения титров антител IgG к ЦМВ в крови участников 21-суточной «сухой» иммерсии. **Б.** Динамика изменения титров антител IgM к ЦМВ в крови участников 21-суточной «сухой» иммерсии. **В.** Динамика изменения титров антител IgG к белку IEA ЦМВ в крови участников 21-суточной «сухой» иммерсии. Значения представлены в виде единиц оптической плотности (е.о.п.) $\pm$ стандартное отклонение. (*) – значение $p \leq 0,05$ в одностороннем тесте ANOVA с апостериорным тестом Тьюки при парном сравнении



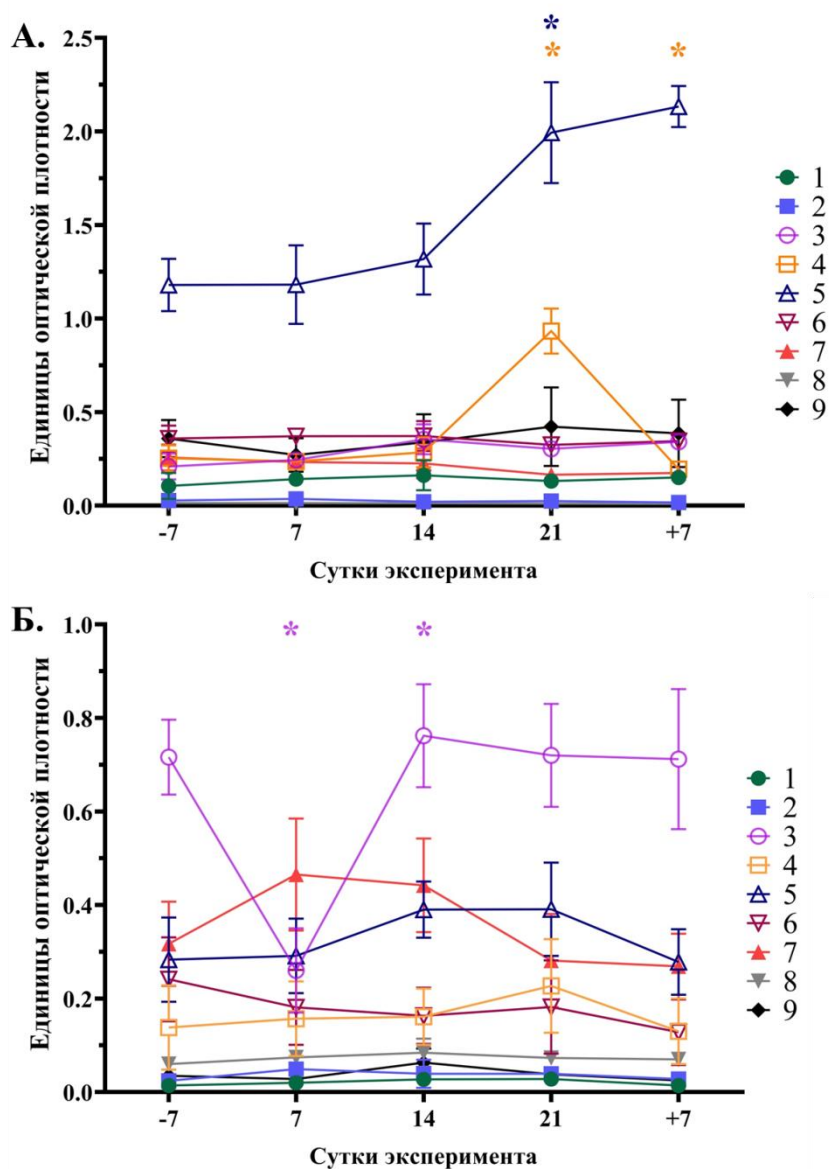
Приложение 24. А. Динамика изменения avidности антител IgG к ЦМВ в крови участников 21-суточной «сухой» иммерсии № 1 – 5. **Б.** Динамика изменения avidности антител IgG к ЦМВ в крови участников 21-суточной «сухой» иммерсии № 6 – 9. Значения представлены в виде индекса avidности, выраженного в процентах. (*) – значение $p \leq 0,05$ в одностороннем тесте ANOVA с апостериорным тестом Тьюки при парном сравнении



Приложение 25. А. Динамика изменения титров антител IgG к ВВО в крови участников 21-суточной «сухой» иммерсии. **Б.** Динамика изменения титров антител IgM к ВВО в крови участников 21-суточной «сухой» иммерсии. **В.** Динамика изменения титров антител IgG к белку gE ВВО в крови участников 21-суточной «сухой» иммерсии. Значения представлены в виде единиц оптической плотности (е.о.п.) $\pm$ стандартное отклонение. (*) – значение $p \leq 0,05$ в одностороннем тесте ANOVA с апостериорным тестом Тьюки при парном сравнении



Приложение 26. А. Динамика изменения титров антител IgG к *Mycoplasma hominis* в крови участников 21-суточной «сухой» иммерсии. **Б.** Динамика изменения титров антител IgA к *Mycoplasma hominis* в крови участников 21-суточной «сухой» иммерсии. Значения представлены в виде единиц оптической плотности (е.о.п.) $\pm$ стандартное отклонение. (*) – значение $p \leq 0,05$ в одностороннем тесте ANOVA с апостериорным тестом Тьюки при парном сравнении



Приложение 27. А. Динамика изменения абсолютного количества Т-лимфоцитов в крови участников 21-суточной «сухой» иммерсии № 2 и № 5. **Б.** Динамика изменения абсолютного количества Т-хелперов в крови участников 21-суточной «сухой» иммерсии № 2 и № 5.

