

УДК 612.017.1

## ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ РЕАКТИВАЦИИ ЛАТЕНТНЫХ ИНФЕКЦИЙ В УСЛОВИЯХ КОСМИЧЕСКОГО ПОЛЕТА И АНТАРКТИКИ

© 2023 г. С. М. Шульгина<sup>1</sup>, \*, М. П. Рыкова<sup>1</sup>, О. В. Кутько<sup>1</sup>,  
В. А. Шмаров<sup>1</sup>, Е. Н. Антропова<sup>1</sup>, Э. А. Жирова<sup>1</sup>, Е. А. Лысенко<sup>1,2</sup>,  
К. Д. Орлова<sup>1</sup>, Д. Д. Власова<sup>1</sup>, С. А. Пономарёв<sup>1</sup>, \*\*

<sup>1</sup>ФГБУН ГНЦ РФ – Институт медико-биологических проблем РАН, Москва, Россия

<sup>2</sup>Университет Падуи, Падуя, Италия

\*E-mail: sofya.kayunova@mail.ru

\*\*E-mail: dr.grey@bk.ru

Поступила в редакцию 22.12.2022 г.

После доработки 17.04.2023 г.

Принята к публикации 10.05.2023 г.

Комплекс факторов космического полета (КП) может оказывать негативное влияние на организм человека, в том числе и на системы врожденного и адаптивного иммунитета. Одним из негативных эффектов нарушения функциональной активности иммунной системы является снижение иммунологического контроля латентных инфекций. В ходе кратко- и долгосрочных КП была показана реактивация латентных вирусных агентов, при этом вирус обнаруживался в биологических жидкостях организма и в течение некоторого времени после возвращения на Землю. Несмотря на то, что в большинстве случаев реактивация проявлялась бессимптомно, есть опасения, что во время продолжительных экспедиций в дальний космос реактивация латентных патогенов может привести к развитию заболеваний, опасных для жизни и здоровья экипажа. Имеются довольно обширные сведения о реактивации вирусных патогенов в условиях КП, однако реактивация бактериальных агентов у космонавтов практически не изучена. В связи со сложностью проведения исследований в космических условиях, важную роль приобретают наземные аналоговые эксперименты, моделирующие условия пребывания человека в космосе. Одним из наиболее показательных аналогов КП является долгосрочное пребывание человека в условиях Антарктиды, которое дает возможность получить уникальные сведения о влиянии изоляции, повышенного психического и физиологического стресса на реактивацию латентных инфекций. В настоящее время латентность все чаще рассматривается с точки зрения симбиотического существования патогена и хозяина, в ходе которого организм человека получает дополнительную устойчивость к некоторым инфекционным агентам. Таким образом, важной задачей предстоящих исследований является комплексный анализ иммунологического статуса человека в условиях КП, установление его взаимосвязи с реактивацией латентных инфекций и разработка систем мониторинга, профилактики и лечения негативных последствий реактивации с учетом реалий КП.

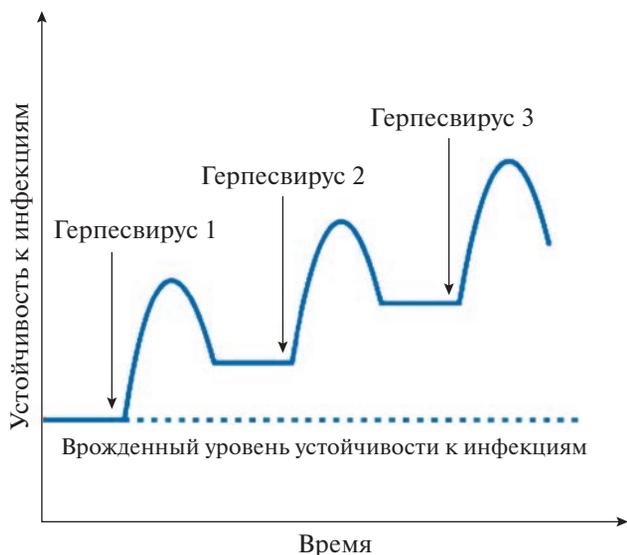
*Ключевые слова:* латентные инфекции, реактивация, космический полет, Антарктида, герпесвирусы, хламидии, аутоиммунитет, цитокины.

**DOI:** 10.31857/S0131164623700418, **EDN:** DIOHNG

В настоящее время основной целью космических исследований является освоение дальнего космоса и реализация полетов к Луне и Марсу. Очевидно, что долгосрочные космические полеты (КП) создают уникальную проблему сохранения здоровья экипажа при ограниченном наборе медицинского оборудования и медикаментов. Одними из основных факторов риска являются инфекционные агенты вирусной и бактериальной природы. И если предполетная изоляция в комплексе с профилактическими процедурами спо-

собна значительно снизить вероятность развития инфекционных заболеваний у космонавтов, то борьба с реактивацией латентных инфекций в настоящий момент является затруднительной.

Латентные инфекции представляют собой длительное бессимптомное взаимодействие патогена с организмом-хозяином, при котором реализуется только часть генетической информации патогена, что способствует поддержанию латентности, но препятствует полноценной репликации. При этом клинические проявления заболевания



**Рис. 1.** Иммуномодулирующая роль герпесвирусов. Все организмы рождаются с базовым уровнем устойчивости к инфекциям. Заражение латентными герпесвирусными инфекциями в первые годы жизни приводит к повышению устойчивости организма к вторичным инфекциям [15].

практически не наблюдаются [1, 2]. У иммунокомпетентных серопозитивных лиц латентная фаза инфекции находится под контролем специфических антител IgG и цитотоксических Т-лимфоцитов [3, 4]. Однако в случае ослабления иммунологического контроля латентные патогены способны к реактивации, что способствует инициации репликации и проявлению клинических симптомов заболевания.

Наличие стадии латентности в жизненном цикле характерно как для некоторых вирусов (в частности, представители семейств *Adenoviridae* и *Herpesviridae*) [1, 5, 6], так и для бактерии (например, это представители семейств *Mycobacteriaceae*, *Mycoplasmataceae* и *Chlamydiaceae*) [7–11]. Одними из наиболее изученных латентных патогенов являются вирусы семейства *Herpesviridae*, представители которого широко распространены в человеческой популяции за счет высокой инфекционности и способности к пожизненной персистенции в организме хозяина. Так, более 90% населения Земли являются носителями как минимум одного герпесвируса [12].

Несмотря на отсутствие симптомов заболевания, латентная фаза жизненного цикла патогена представляет собой период непрерывного и интенсивного взаимодействия между ним и хозяином, в результате чего происходит формирование пула патоген-специфических CD4+ и CD8+ Т-клеток, которые способны сохраняться в течение всей жизни хозяина [13, 14]. Таким образом, латентность оказывает существенное иммуномоду-

лирующее влияние как на врожденный, так и на адаптивный иммунитет, приводя к конститутивной активации иммунных клеток, формированию гетерологичного иммунитета, а также к преждевременному иммунному старению. Кроме того, иммуносупрессия вследствие воздействия на организм человека негативных факторов среды может приводить к ослаблению иммунологического контроля и реактивации латентных патогенов. Таким образом, изучение латентности и факторов среды, способствующих реактивации, имеет большое значение для обеспечения безопасности людей, подвергающихся длительному негативному воздействию окружающей среды: моряков, полярных исследователей, космонавтов и др.

### Новый взгляд на роль латентности в системе патоген—хозяин

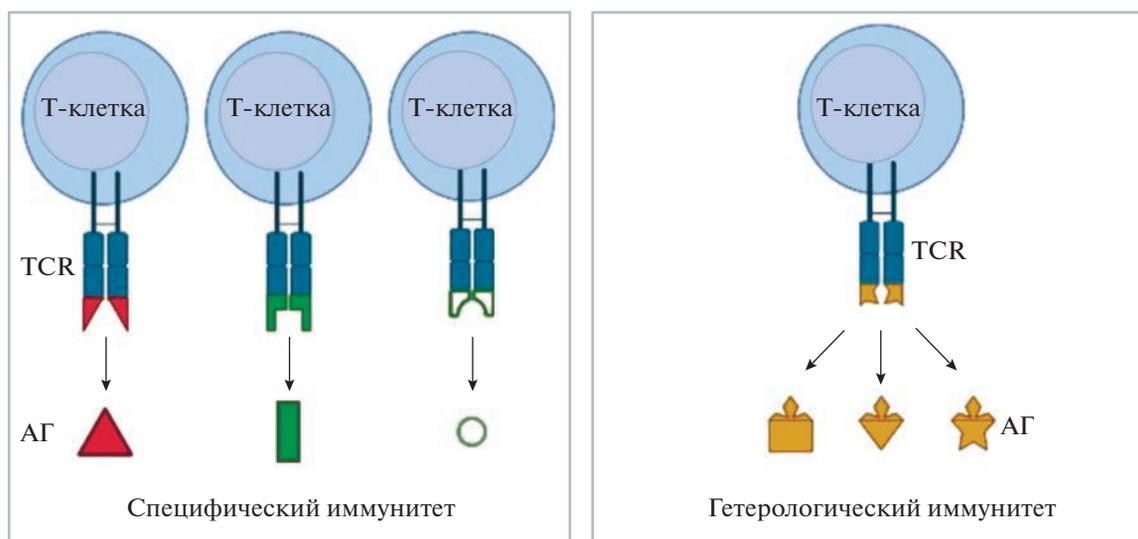
Долгое время для описания взаимодействия латентных инфекций и организма-хозяина использовалась метафора “позиционной войны”, в ходе которой однозначно вредный патоген укрывается от иммунологического надзора организма и реактивируется в случае ослабления иммунологического контроля, приводя к комплексу потенциально опасных последствий для хозяина [15]. В настоящее время взгляд на суть латентности значительно меняется, и все большее распространение получает концепция эволюционно-экологического сосуществования латентного патогена и организма-хозяина [15, 16] (рис. 1).

С этой точки зрения латентные инфекции рассматриваются как симбионты, эволюционирующие совместно с организмом хозяина. При этом эволюционный процесс латентных симбионтов идет в сторону минимизации негативного эффекта для организма-хозяина с целью более длительного сосуществования. Кроме того, растет понимание того, что латентные патогены составляют часть нашего нормального биома, оказывая глубокое, часто положительное, влияние на здоровье.

### Положительные эффекты латентности для организма-хозяина

Говоря о комплексном иммунном ответе организма человека на такие, мало изученные, факторы окружающей среды как гипомагнитная среда и повышенный радиационный фон за пределами пояса Ван Аллена, нельзя не учитывать иммуномодулирующую роль латентных патогенов. В том числе, важно понимать вклад гетерологичного иммунитета в способность организма бороться с инфекционными агентами.

Так, патоген-специфические Т-клетки способны к модуляции гетерологичного иммунного ответа на вирусные и бактериальные инфекции [17]. Преимущественно это связано с антиген-неспе-



**Рис. 2.** Специфическая и гетерологичная реактивность Т-клеток. АГ – антиген, TCR – Т-клеточный рецептор [17–19].

цифичной реакцией, ассоциированной с повышением активности макрофагов и уровня  $TNF\alpha$ ,  $IFN\gamma$  и  $IL-6$  в крови в период латентности [18].

Также важную роль в гетерологичном иммунитете играют герпес-специфические Т-клетки, обеспечивающие перекрестную защиту от вторичных инфекций (рис. 2). Так, в период острого течения заболеваний, вызванных вирусом денге, вирусом гриппа А, аденовирусом и вирусом гепатита В у пациентов, серопозитивных по вирусу Эпштейна-Барр (ВЭБ) и цитомегаловирусу (ЦМВ), наблюдалась активация ВЭБ- и ЦМВ-специфических  $CD8^+$  Т-клеток, инициирующих продукцию противовирусного цитокина  $IFN-\gamma$ . Результатом такой активации было также расширение пула цитотоксических Т-лимфоцитов и усиление их эффекторной функции. Вероятно, этому способствовала выработка  $IL-15$  в ходе острой фазы гетерологической инфекции, что могло обеспечивать активацию герпес-специфических  $CD8^+$  Т-клеток [19].

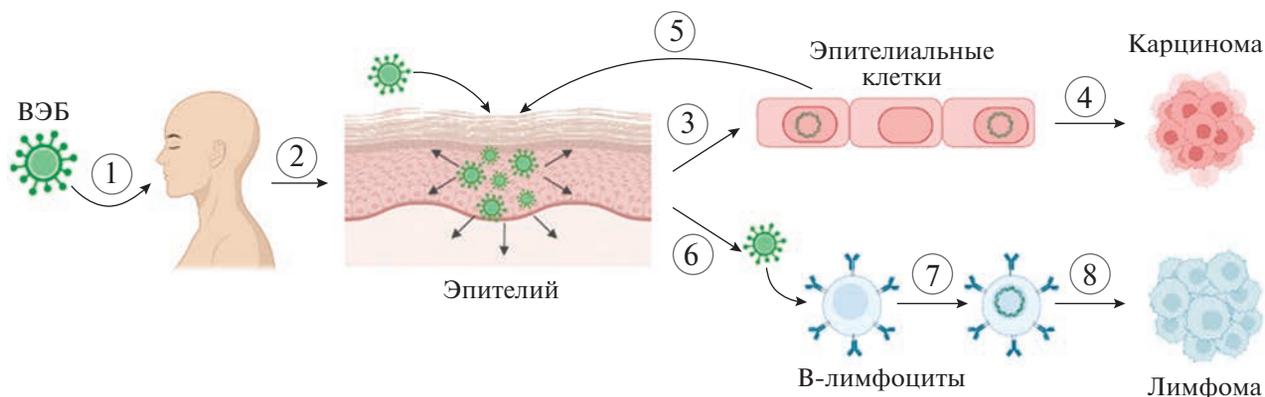
Латентность герпесвирусов может повышать устойчивость организма не только к вирусным, но и бактериальным инфекциям, вероятно, за счет системной активации макрофагов и устойчивого изменения цитокинового профиля (в том числе, повышения уровня  $IFN-\gamma$ ). Так, мыши, латентно инфицированные МНВ-68 или мышинным цитомегаловирусом, генетически близкими к ВЭБ и ЦМВ человека соответственно, проявляли устойчивость к заражению бактериями *Listeria monocytogenes* и *Yersinia pestis* [20]. При этом длительная секреция цитокинов Th-1 в период латентности может ингибировать развитие аллергических реакций, обусловленных Th-2. Так, показано, что заражение ВЭБ в течение первых двух лет жизни

связано со снижением риска сенсibilизации IgE. При этом коинфекция ВЭБ и ЦМВ усиливает этот эффект [21]. Кроме того, есть данные о большей распространенности атопии среди серонегативных к ВЭБ детей в возрасте от нуля до шести лет [22].

Таким образом, латентность способна приводить к устойчивой активации врожденного иммунитета, способствуя повышению защитного потенциала организма против вторичных инфекций. Поэтому в последнее время на смену парадигме исключительно негативного влияния латентных инфекций приходит концепция симбиотических взаимоотношений между латентным патогеном и организмом-хозяином.

### Отрицательные эффекты латентности для организма-хозяина

Несмотря на важную иммуномодулирующую роль латентных патогенов, установление латентности несет в себе и ряд существенных рисков для здоровья человека, особенно в ситуациях, когда оперативное оказание медицинской помощи затруднено. В настоящее время описано значительное число случаев реактивации латентных патогенов в условиях КП. Преимущественно реактивация детектируется по увеличению содержания ДНК латентных патогенов в слюне и моче космонавтов, а также по увеличению титров специфических антител в плазме крови [23, 24]. Также документально подтверждены несколько случаев клинических проявлений реактивации герпесвирусов во время полета, а также зарегистрировано значительное число случаев развития сыпи невы-



**Рис. 3.** Злокачественная трансформация эпителиальных клеток и В-лимфоцитов под влиянием инфекции вируса Эпштейна-Барр (ВЭБ).

1. Проникновение вируса в организм (преимущественно, оральный и половой способы передачи). 2. Латентный цикл вируса в эпителиальных клетках. 3. Установление латентности ВЭБ в части эпителиальных клеток с формированием вирусной эписомы в ядре клетки. 4. Злокачественная трансформация эпителиальных клеток (например, развитие карциномы носоглотки). 5. Реактивация ВЭБ в эпителиальных клетках. 6. Инфицирование В-клеток вирусом, размножившимся в клетках эпителия. 7. Установление латентности ВЭБ в В-клетках. 8. Злокачественная трансформация В-клеток (например, развитие лимфомы Беркитта и лимфомы Ходжкина) [27–30].

ясненной этиологии, причиной которой могут быть, в том числе, и герпесвирусы [25, 26].

В настоящее время в связи с малым размером выборки и биоэтическими проблемами довольно сложно оценить отложенные эффекты влияния КП на здоровье космонавтов. Не смотря на это, важно оценивать риски развития патологий, связанных с реактивацией латентных инфекций, во время и через некоторое время после КП.

**Онкологические заболевания.** Следствием иммуномодуляции, вызванной латентными инфекциями, является снижение иммунологического надзора за трансформированными клетками. Предполагается, что изменение активности натуральных киллеров (NK-клеток) и CD8<sup>+</sup> Т-клеток, а также повышение синтеза провоспалительных цитокинов и IFN $\gamma$  в период латентности может способствовать ускользанию опухоли от иммунологического надзора и выживаемости раковых клеток. Кроме того, экспрессия вирусных белков-онкогенов в период латентности (например, белков латентной фазы ВЭБ EBNA и LMPs) является важным фактором канцерогенеза [27–29]. Так, ВЭБ ассоциирован с такими злокачественными новообразованиями как лимфома Беркитта, болезнь Ходжкина, карцинома носоглотки и посттрансплантационная лимфопролиферативная болезнь [30] (рис. 3).

Также вирус герпеса человека восьмого типа (ВГЧ-8), ассоциированный с саркомой Капоши, кодирует множество белков, которые препятствуют распознаванию инфицированных клеток и формированию иммунного ответа на них. Кроме того, ВГЧ-8 кодирует множество белков и

микроРНК с пролиферативными, антиапоптотическими и ангиогенными свойствами [31, 32].

Таким образом, ВЭБ и ВГЧ-8 инициируют канцерогенез за счет персистенции и непрерывной экспрессии вирусных белков и микроРНК латентной фазы, способствующих ингибированию апоптоза, активации пролиферации и уклонению от противовирусного иммунного ответа [33].

Так, в период с 1959 по 2017 гг. было обследовано 338 астронавтов США, у которых в результате было выявлено 67 случаев возникновения рака и 20 случаев смерти от онкологии. При этом для некоторых видов рака (например, рака легких, молочной железы, толстой кишки, рака крови) ожидаемая вероятность возникновения была значительно выше, чем число реальных случаев развития рака, рассчитанное на основании средней заболеваемости в популяции и с учетом пола и возраста. То же можно сказать и о случаях летальных исходов от этих видов рака. Это, может быть, связано с жесткими критериями отбора астронавтов, с отсутствием вредных привычек и здоровым образом жизни. В то же время число случаев меланомы, рака мозга и рака простаты значительно превышало ожидаемые значения, так же, как и число летальных случаев от этих видов рака [34]. Таким образом, проблема отложенного развития онкологических заболеваний у космонавтов стоит весьма остро, поэтому изучение факторов, повышающих риск канцерогенеза (в том числе латентных инфекций) является важной задачей космических исследований.

**Иммунное старение.** Еще одним отложенным эффектом повышения частоты реактивации латентных патогенов в условиях КП является уве-

личение скорости иммунного старения. Связано это, может быть, в первую очередь с расширением с возрастом пула ЦМВ-специфических Т-клеток памяти и частичного или полного вытеснения Т-клеточных субпопуляций с низкой частотой активации [35]. Одной из причин этого является высокая частота реактивации ЦМВ, способствующая регулярному обогащению пула ЦМВ-специфических Т-клеток, что, в свою очередь, может привести к реактивации других, менее активных латентных инфекций, таких как вирус ветряной оспы (ВВО) и ВЭБ [36, 37]. Исследование на мышах также представило убедительные доказательства того, что клональная экспансия специфических Т-клеток может поставить под угрозу ответ на другие антигены за счет снижения разнообразия клонального состава Т-клеток *in vivo* [38, 39]. Таким образом, негативное влияние серопозитивности ЦМВ на продолжительность жизни космонавтов может быть частично связано с перегрузкой иммунной системы высокодифференцированными ЦМВ-специфическими Т-клетками, которые снижают функциональную активность других клонов Т-клеток для борьбы с инфекциями и опухолями.

*Синдром хронической усталости.* Синдром хронической усталости (СХУ) или миалгический энцефаломиелит представляет собой тяжелое хроническое заболевание, характеризующееся постоянной или рецидивирующей усталостью, длящейся более 6 мес. подряд. И хотя причина развития этого заболевания остается до конца не выясненной, очевидной является роль инфекционного процесса в его появлении и развитии [40]. Так, в настоящее время разными авторами инфекционный процесс рассматривается либо как причина развития СХУ, либо как кофактор болезни, либо как оппортунистическая инфекция, способствующая усугублению симптомов заболевания [41–43].

Так, была показана высокая гетерогенность инфекционных агентов, выявляемых у пациентов с СХУ, однако наличие микст-инфекций хламидий, микоплазм и вируса герпеса человека шестого типа (ВГЧ-6) коррелировало с более тяжелым течением заболевания [44–47].

Таким образом, можно предположить, что реактивация моно- или микст-латентных внутриклеточных инфекций в условиях стресса, в том числе, ассоциированного с КП, и иммуносупрессии является важным фактором риска развития СХУ у генетически предрасположенных космонавтов.

*Аутоиммунные заболевания.* Несмотря на то, что в настоящее время документально не подтверждено ни одного случая развития аутоиммунных заболеваний в условиях КП, есть опасения, что экспедиции в дальний космос могут значитель-

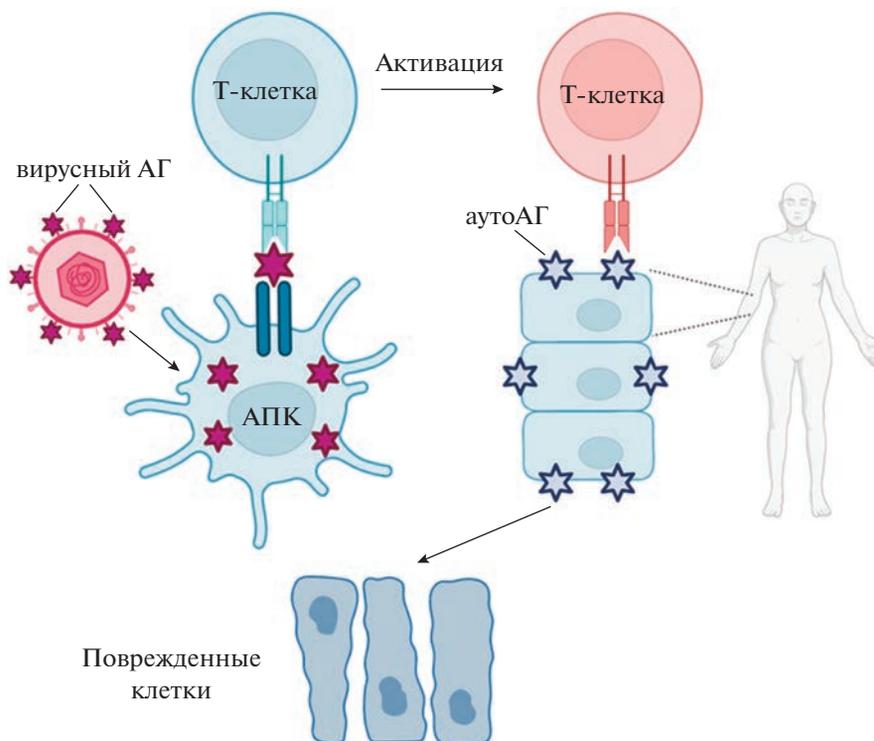
но повысить вероятность развития аутоиммунных патологий у генетически предрасположенных индивидов. Кроме того, есть риск отложенного развития аутореактивности через некоторое время после КП. При этом показано, что латентное течение герпесвирусных инфекций может быть фактором развития воспалительных аутоиммунных заболеваний, таких как системная красная волчанка (СКВ), ревматоидный артрит (РА), атеросклероз и рассеянный склероз (РС).

*Системная красная волчанка (СКВ)* — это системное аутоиммунное заболевание соединительных тканей и их производных, связанное с поражением сосудов микроциркулярного русла. Основной причиной развития СКВ является генетически обусловленное нарушение иммунорегуляторных процессов в организме [48]. При этом спровоцировать развитие заболевания могут как внешние факторы (инфекционные агенты, в том числе, латентные патогены [49–51], ультрафиолет [52], некоторые лекарственные препараты [53], особенности питания [54]), так и внутренние (например, гормональный дисбаланс в период менопаузы [55]).

Одним из механизмов, обеспечивающих связь инфекционных агентов с развитием СКВ, является молекулярная мимикрия ВЭБ — перекрестная реактивность между вирусными антигенами и собственными антигенами организма [56] (рис. 4). В ходе литической инфекции ВЭБ продуцирует вирусный ядерный антиген-1 (EBNA-1), антитела против которого способны перекрестно реагировать с аутоантигенами, ассоциированными с волчанкой [57].

Еще одним механизмом взаимосвязи латентности ВЭБ и СКВ является активация экспрессии позднего вирусного гена *BCRF-1* во время литической фазы инфекции ВЭБ, в том числе и после реактивации. Продуктом экспрессии *BCRF-1* является *vIL-10* — белок-гомолог человеческого *IL-10* (*hIL-10*). Благодаря высокой гомологии, *vIL-10* выполняет некоторые функции *hIL-10*, такие как активация пролиферации и дифференцировки В-клеток, а также нарушение нормальных регуляторных механизмов, контролирующих выработку всех типов антител. Недавно было показано, что в отличие от *hIL-10*, *vIL-10* может индуцировать провоспалительный фенотип в моноцитах, что в комплексе со снижением эффективности поглощения продуктов апоптоза инфицированных клеток может приводить к увеличению презентации антигена дендритными клетками. Результатом может быть развитие аутоиммунных реакций у генетически предрасположенных индивидов [58, 59].

Однако, несмотря на то, что серопозитивность ВЭБ рассматривается как фактор риска при развитии СКВ, высокая частота реактивации ВЭБ



**Рис. 4.** Модель молекулярной мимикрии при активации индуцированного вирусами аутоиммунитета. Презентация вирусных эпитопов антиген-презентирующими клетками (АПК) приводит к активации аутореактивных Т-клеток, которые связываются как с вирусными антигенами, так и с аутоантигенами хозяина, приводя к повреждению тканей [56, 67].

улиц, предрасположенных к СКВ, может быть следствием генетических дефектов некоторых подмножеств Т-лимфоцитов, в том числе, CD8 +Т – клеток памяти, и снижения продукции ими IFN- $\gamma$  по сравнению со здоровыми индивидами [60, 61]. Таким образом, можно предположить, что инфекция ВЭБ не является непосредственной причиной развития СКВ, а именно Т-клеточная иммунная дисфункция обеспечивает высокую частоту реактивации ВЭБ и повышает риск развития аутоиммунных реакций. Аналогично Т-клеточная функциональная активность может нарушаться при иммуносупрессии, вызванной влиянием на организм комплекса факторов КП, который в данном случае может рассматриваться как потенциальный фактор риска развития СКВ.

*Ревматоидный артрит (РА)* является хроническим воспалительным заболеванием соединительных тканей, характеризующимся воспалением синовиальной оболочки суставов, поражением костей и хрящей. Развитие РА может приводить к нарушениям работы сердечно-сосудистой системы, остеопорозу, фиброзу легких и инвалидности [62]. У пациентов с РА формируются аутоантитела к собственным белкам организма, например, к посттрансляционно модифицированным (цитруллинированным, карбамилированным, ацети-

лированным) белкам [63]. Этиология РА обычно связана с генетической предрасположенностью к аутоиммунным реакциям, однако существенную роль играют внешние факторы, такие как сопутствующие инфекции парамиксовирусов, герпесвирусов, ретровирусов, гепатовирусов [64–67].

Так, показано, что ВЭБ играет важную роль в этиологии ревматоидного артрита за счет молекулярной мимикрии при инициации РА и хронической рецидивирующей инфекции клеток эпителия суставов и синовиальных В-клеток [67].

*Рассеянный склероз (РС)* представляет собой хроническое демиелинизирующее заболевание центральной нервной системы. Развитие РС, чаще всего, генетически обусловлено, однако внешние факторы, такие как бактериальные (*Chlamydia pneumoniae* [68]) и вирусные (HHV-6A [69] и ВЭБ [70]) инфекции могут быть факторами риска при инициации РС.

Хламидии представляют собой грамотрицательные облигатные внутриклеточные патогены позвоночных, проникающие в различные клетки организма, в том числе в клетки нейроглии и астроциты [71]. В состав внешней мембраны *Chlamydia pneumoniae* входит около четырех процентов сфинголипидов, однако собственного ферментативного аппарата для их синтеза бактерия

не имеет. Клетка-хозяин является источником мембранных сфинголипидов для бактерии-паразита [72]. Таким образом, в ходе развития РС запускается механизм молекулярной мимикрии за счет выработки антител к миелиновым сфинголипидам.

Кроме того, показано, что почти 100% взрослых с РС являются серопозитивными по ВЭБ, в то время как РС редко встречается у серонегативных лиц [70]. У пациентов с РС также наблюдаются более высокие титры IgM и IgG к ВГЧ-6 по сравнению с контрольной группой [73, 74], при этом в период острого течения РС происходит увеличение вирусной нагрузки [75]. Также наблюдается корреляция между снижением титров антител к ВГЧ-6, уменьшением частоты рецидивов и снижением скорости прогрессии РС [76, 77].

*Атеросклероз* представляет собой тяжелое хроническое заболевание, сопровождающееся отложением холестерина и липопротеинов в виде бляшек в просветах сосудов. Особую роль в формировании атеросклеротических бляшек играют дендритные клетки, лимфоциты и моноциты, мигрирующие в интиму сосудов и поглощающие избыток липидов. В результате преимущественно макрофаги преобразуются в пенные клетки, что приводит к развитию хронического воспаления за счет продукции ими липидных медиаторов и повышением вероятности апоптоза [78, 79].

Показана значительная роль субклинического воспаления на доклинической стадии развития атеросклероза [80, 81]. Так, хроническое воспаление, индуцированное латентностью некоторых герпесвирусов, локализованных системно или непосредственно в стенке сосуда, может быть причиной развития атеросклероза [82–84].

Также есть основания предполагать влияние хламидий на развитие атеросклероза у предрасположенных индивидов. Так, в гладкомышечных клетках эндотелия сосудов, инфицированных *Chlamydia pneumoniae*, наблюдается гиперэкспрессия мРНК образ-распознающего Toll-подобного рецептора 2 (TLR-2) [85]. Ранее было показано влияние снижения экспрессии TLR-2 на уменьшение скорости прогрессии атеросклероза у мышей. Таким образом, повышение экспрессии TLR-2 в клетках эндотелия сосудов может способствовать высвобождению провоспалительных цитокинов, привлечению моноцитов к месту воспаления и формированию пенных клеток [86, 87]. Коинфекция *Chlamydia pneumoniae* и *Mycoplasma pneumoniae* в клетках эндотелия сосудов повышает риск аневризмы сосудов и разрыва бляшек при атеросклерозе за счет стимуляции адвентициального воспаления [88, 89].

Таким образом, есть основания предполагать, что присутствие латентных патогенов и их периодическая реактивация в условиях дальнего КП

способны индуцировать аутоиммунные нарушения у генетически предрасположенных индивидов как непосредственно в ходе экспедиции, так и в дальней перспективе. Также реактивация латентных инфекций в комплексе с повышенным радиационным фоном способна повышать риск развития онкологических заболеваний и восприимчивость организма к другим инфекциям. Наибольшему риску развития негативных последствий латентности подвергаются люди, не имеющие постоянного доступа к регулярным системам мониторинга состояния здоровья и квалифицированной медицинской помощи, например, жители отдаленных регионов, участники полярных экспедиций, моряки, а также космонавты.

### Факторы риска космического полета

В ходе КП организм человека подвергается воздействию специфических факторов среды (физическая и психологическая изоляция, замкнутая среда обитания, радиация и микрогравитация), способных оказать негативное воздействие на здоровье и работоспособность членов экипажа (рис. 5). Мониторинг состояния здоровья и условий среды обитания на космическом корабле позволяет выявить основные риски КП, а также дает возможность смоделировать эти условия в наземных экспериментах. Полученные данные позволяют предсказать возможные последствия воздействия факторов КП на здоровье человека, а также разработать меры профилактики и, при необходимости, купирования симптомов возможных заболеваний.

Однако результаты долгосрочных наблюдений показали, что иммунная дисрегуляция у космонавтов на Международной космической станции (МКС) в настоящее время менее выражена, чем у более ранних экипажей, не практикующих того комплекса мер профилактики, который применяется в современных полетах. Улучшение показателей иммунной системы может быть связано с совершенствованием МКС как замкнутой среды обитания экипажа и разработкой новых, более эффективных мер профилактики негативного воздействия комплекса факторов КП [90].

Таким образом, совершенствование систем профилактики негативных последствий КП на организм человека видится крайне важной задачей дальнейших исследований. Особенно актуальной эта задача становится в рамках предстоящих долгосрочных миссий на Луну и Марс.

*Стресс и КП.* Стресс часто рассматривают в качестве одного из возможных факторов, опосредствующих нарушение функционирования иммунной системы. Хотя острый стресс может повышать функциональную активность иммунитета, хронически высокий уровень гормонов стресса

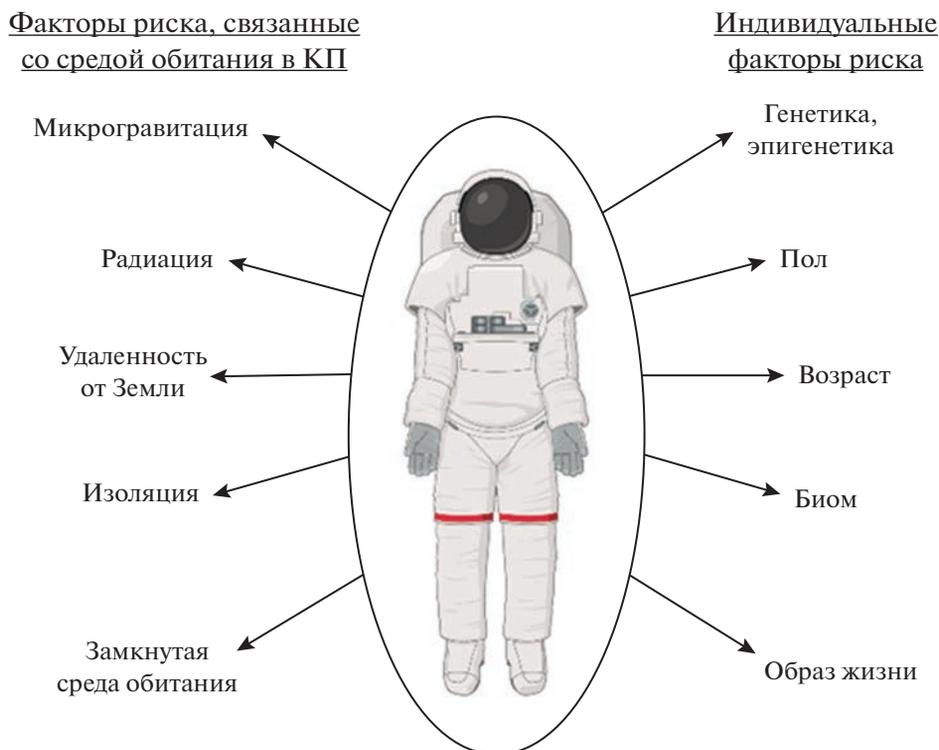


Рис. 5. Факторы риска космического полета [23, 25, 112].

может негативно повлиять на работу иммунной системы.

Так, во время КП у человека показано повышение уровня гормонов стресса, таких как кортизол, дегидроэпиандростерон (ДГЭА), адреналин и норадреналин в слюне, моче и плазме крови. Кортизол и ДГЭА являются глюкокортикоидными стероидными гормонами, выделяемыми надпочечниками в ответ на стресс. Кортизол обладает противовоспалительным и иммуносупрессивным действием, а ДГЭА является его антагонистом. По этой причине молярное соотношение кортизола к ДГЭА [C]/[D] является важным показателем функционирования иммунной системы [91]. Кроме того, следствием увеличения [C]/[D] может быть реактивация латентных вирусов [92]. Недавние исследования на МКС и в рамках программы *Space Shuttle* показали, что суточные показатели кортизола слюны были значительно выше, а уровень ДГЭА значительно ниже во время полета, чем до него. В конечном счете, это привело к увеличению молярного соотношения [C]/[D] в ходе КП, что потенциально указывает на нарушение регуляции иммунной системы и повышало риск реактивации латентных патогенов [93, 94].

Одна из гипотез состоит в том, что ДГЭА может противодействовать иммуномодулирующей роли кортизола. Потенциальным эффектом уве-

личения [C]/[D] может быть реактивация латентных вирусов.

Кроме того, комплексный анализ 12 космонавтов до и после длительных КП показал значительное повышение уровня эндоканнабиноидов в ходе КП и его снижение после приземления, что может свидетельствовать о роли эндоканнабиноидной системы в развитии хронических, но не острых стрессовых реакций [95]. Эндоканнабиноидная система принимает участие в развитии различного спектра реакций, включающих стресс [96], изменение метаболизма [97] и режима активности [98]. В комплексе с иммунной активацией и системным воспалением активация эндоканнабиноидной системы в ответ на стрессовые условия КП может повышать риск развития ассоциированных с воспалением заболеваний, в том числе аутоиммунных патологий [97].

*Антимикробные белки слюны в условиях КП.* Повышенный уровень стресса в комплексе с иммунным дисбалансом в условиях КП делает организм человека более восприимчивым к инфекционным агентам. По статистике, входными воротами около 95% всех инфекций являются слизистые оболочки глаз, рта и дыхательных путей [99]. При этом основную защитную функцию на слизистых выполняют антимикробные белки (АМР), к которым относятся  $\alpha$ -дефензины (HNP 1–3), лактоферрин и LL-37, лизоцим,  $\alpha$ -амилаза и другие

[100]. Так, есть данные, указывающие на участие АМР в защите как от вирусных (аденовирусы, ЦМВ, ВПГ-1, респираторно-синцитиальный вирус), так и от бактериальных (стрептококки) патогенов [101–105]. Несмотря на то, что в норме их концентрация в слюне не велика, уровень АМР может значительно повышаться в ответ на стресс, физические упражнения и проникновение инфекций [106]. Несмотря на важную роль этих белков в первичной защите организма, их функциональная активность в условиях КП изучена слабо.

Показано, что во время и после шестимесячного КП на МКС у космонавтов были значительно повышены уровни  $\alpha$ -амилазы, лизоцима и LL-3, а уровень sIgA был понижен. Причем наиболее значимые изменения наблюдались у космонавтов, совершавших первый КП, по сравнению с космонавтами, ранее уже участвовавшими в КП. Есть предположение, что наблюдаемые изменения связаны с повышением уровня стресса и реактивацией латентных инфекций. Так, в ходе КП у четырех из восьми исследованных космонавтов была обнаружена ДНК одного или нескольких герпесвирусов. При этом эти четверо космонавтов еще до начала полета были серопозитивными по обнаруженным вирусам. Важно заметить, что именно эти космонавты участвовали во внекорабельной деятельности (ВКД), в то время как остальные члены экипажа не выходили в открытый космос. Вероятно, ВКД выступила как дополнительный стрессовый фактор, снизивший иммунологический контроль и способствовавший реактивации латентных герпесвирусов. При этом, несмотря на длительное нахождение в замкнутом объеме станции, не было зарегистрировано ни одного случая первичного инфицирования серонегативных лиц. Это может указывать на важную роль АМР в предотвращении первичных инфекций в условиях КП [93].

*Изменение цитокинового профиля в условиях КП.* Важным следствием дисрегуляции иммунной системы в ходе КП может быть изменение цитокинового профиля организма [107]. Цитокины представляют собой широкую группу секретируемых сигнальных белков, которые оказывают влияние на функциональную активность и соотношение популяций иммунных клеток. Однако цитокиновый профиль характеризуется высокой степенью вариабельности, что объясняет значительный разброс данных о влиянии факторов КП на уровень цитокинов в крови [108]. Так, в ходе долгосрочных КП на МКС (128–195 дней) у девяти российских космонавтов не было обнаружено значительных изменений уровня IL-4, участвующего в регуляции иммунного ответа, опосредованного Т-хелперами второго типа, а также иммуноглобулинов IgG, IgA, IgM, IgE [109].

Однако в других исследованиях было показано, что за 10 дней до старта у космонавтов значительно повышался уровень ряда провоспалительных цитокинов плазмы по сравнению с отдаленными фоновыми показателями, взятыми за 180 дней до полета [23]. Также, значительные изменения в цитокиновом профиле наблюдаются и в период ранней адаптации в ходе наземных изоляционных экспериментов. Так, в ответ на стимуляцию моноцитов *ex vivo* происходит значительная активация синтеза цитокинов, что может свидетельствовать о значительной роли таких факторов как изоляция, гиподинамия и психологический стресс в модуляции иммунного ответа [110].

Количество некоторых цитокинов также демонстрировало значительные изменения в ходе КП и сразу после возвращения на Землю. Так, уровень IL-4 увеличивался в 35 раз во время полета и в 21 раз сразу после приземления по сравнению со значениями за 10 дней до старта [111]. При этом важно отметить, что после КП у космонавтов наблюдается снижение продукции IFN- $\gamma$  и повышение IL-10, что может указывать на значительный сдвиг в сторону Th2-иммунного ответа [108, 112].

Наблюдаемый сдвиг баланса цитокинов может обеспечивать активацию клеточного иммунитета, опосредованного Т-хелперами второго типа, и развитие хронического воспаления, что в комплексе со снижением функциональной активности лейкоцитов в ходе КП может значительно повышать риск субклинической реактивации латентных инфекций [111].

*Клеточный иммунитет в условиях КП.* Изменение цитокинового профиля в комплексе с воздействием факторов КП могут стать причиной снижения эффективности работы клеток иммунной системы. Так, показано снижение функциональной активности моноцитов, лейкоцитов и гранулоцитов космонавтов во время краткосрочных и долгосрочных КП [113–115]. Кроме того, как в кратко-, так и в долгосрочных КП наблюдалось значительное снижение цитотоксичности НК-клеток – основных эффекторов врожденного звена иммунитета, осуществляющих контроль за латентными вирусными и бактериальными инфекциями, а также участвующих в противоопухолевой защите организма [116–119]. Таким образом, снижением противоопухолевой активности НК-клеток в сочетании с ускоренным онкогенезом под воздействием повышенного радиационного фона может привести к увеличению риска развития онкологических заболеваний у космонавтов [116, 120]. Особенно это актуально для долгосрочных КП, в том числе для участников предстоящих миссий в дальний космос. Так, в ходе долгосрочных экспедиций на борту МКС (128–215 сут) у 12 космонавтов наблюдалось сни-

жение функциональной активности фагоцитов, Т- и NK-клеток [121].

Однако уровень выработки интерферона и цитотоксическая активность изолированных NK-клеток, измеренная на культуре клеток *in vitro* во время полета, не показали значительных изменений по сравнению с наземным контролем, что позволяет предположить наличие сложных механизмов иммунной регуляции внутри организма [122].

Так, показано, что CD4<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup> Т-лимфоциты, взятые у космонавтов во время полета, менее эффективно реагируют на стимуляцию, чем в наземных условиях. Также, цитотоксичность NK-клеток снижается из-за уменьшения выработки ферментов перфорина и гранзима В, без которых эти клетки становятся неэффективными против патогенов. Данное нарушение может сохраняться до 60 дней после полета [95, 116, 123]. Также у космонавтов, участвующих в долгосрочных полетах на советских пилотируемых станциях “Салют-6”, “Салют-7” и “Мир”, а также на МКС в течение 7 дней после возвращения наблюдалось снижение способности лимфоцитов к активации в ответ на стимуляцию фитогемагглютина (ФГА), понижалась активность Т-хелперов, а также способность NK-клеток распознавать и уничтожать мишени. В дальнейшем эти показатели возвращались к дополетным значениям [124]. Интересно отметить, что в рамках наземных стендовых экспериментов, в том числе в 21-суточном эксперименте “сухая” иммерсия, были показаны аналогичные изменения в системе адаптивного иммунитета [125].

Также у некоторых российских космонавтов после длительных полетов на МКС повышался процент активированных CD3<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> Т-лимфоцитов. Кроме того, повышалось количество регуляторных CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Bright Т-клеток, подавляющих пролиферацию, активацию и функциональную активность широкого спектра иммунных клеток, а также повышающих толерантность иммунной системы к аутоантигенам. Возможно, именно активация CD3<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> Т-лимфоцитов в комплексе с увеличением числа иммунных клеток-супрессоров может быть причиной снижения митоген-индуцированного ответа Т-лимфоцитов *in vitro* [108]. Также снижение функциональной активности Т- и NK-клеток может приводить к неспособности иммунной системы подавлять вирусную реактивацию латентных патогенов человека.

Существенным изменениям в условиях длительного КП подвергается также система сигнальных образ-распознающих рецепторов (TLR) моноцитов и гранулоцитов, ответственная за распознавание бактериальных и вирусных патогенов. Так, на первые сутки после приземления у

космонавтов наблюдается значительное повышение содержания в периферической крови моноцитов и гранулоцитов, несущих на своей поверхности TLR2 и TLR4, а также моноцитов, экспрессирующих внутриклеточные рецепторы TLR8 и TLR9. В то же время наблюдается снижение содержания гранулоцитов, экспрессирующих внутриклеточные рецепторы TLR3, TLR8 и TLR9. При этом концентрация эндогенных лигандов TLR2 и TLR4 – HSP60, HSP 70 и HMGB1 на первые сутки после приземления повышалась [126]. Аналогичные изменения профиля TLR были показаны у испытуемых в наземных модельных экспериментах, таких как изоляция и “сухая” иммерсия [127–129]. Таким образом, изменение профиля клеток врожденного иммунитета, несущих на себе сигнальные образ-распознающие рецепторы, может способствовать нарушению эффективности борьбы организма с патогенами вирусной и бактериальной природы.

Таким образом, основными индукторами литического цикла герпесвирусных инфекций и реактивации латентных бактериальных инфекций в условиях КП является иммуносупрессия и изменение цитокинового профиля, вызванные изоляцией и стрессом, что делает изучение риска реактивации герпесвирусов актуальным направлением исследований в рамках предстоящих долгосрочных миссий на Луну и Марс.

### Реактивация латентных инфекций в условиях КП

Практика КП в рамках МКС показывает, что человек может успешно адаптироваться к условиям чужеродной среды, вести активную физическую и умственную деятельность, а после приземления в относительно короткие сроки реадаптироваться к земным условиям. Однако иммунологические исследования последних десятилетий показывают, что комплекс стрессовых факторов, связанных с КП, вызывает изменения в параметрах иммунной системы космонавтов, что может стать фактором риска для развития вторичных иммунодефицитных состояний и, как следствие, привести к снижению иммунологического контроля за латентными инфекциями.

Масштабные исследования изменений иммунологического статуса космонавтов в ходе кратко- и долгосрочных КП выявили влияние длительности КП на функционирование всех звеньев иммунитета [24, 123]. Так, краткосрочные КП оказывали менее существенное влияние на иммунный статус человека, а наблюдаемые изменения быстро возвращались к дополетному уровню после приземления. Однако было показано, что даже краткосрочное воздействие комплекса факторов КП оказывает на иммунную систему человека значимое воздействие, приводя к дисбалансу иммунной системы, снижению иммунологиче-

ского контроля и, как следствие, реактивации латентных инфекций [94, 123]. Так, у 53% астронавтов в ходе миссии *Space Shuttle* и 61% астронавтов в ходе миссии на МКС обнаруживалась реактивация одного или несколько вирусов герпеса в образцах слюны или мочи. Эти показатели коррелируют с существенными изменениями в клеточном звене иммунитета, наблюдаемыми у этих астронавтов [113]. При этом в долгосрочных миссиях на МКС реактивация герпесвирусов наблюдалась значительно чаще, чем в краткосрочных миссиях по программе *Space Shuttle*. Таким образом, актуальной остается задача мониторинга иммунного статуса космонавтов как в краткосрочных, так и в долгосрочных КП.

*Реактивация латентных инфекций в краткосрочных КП.* Исследования реактивации герпесвирусов в условиях краткосрочных полетов по программе *Space Shuttle* показали, что у 9 из 17 обследованных астронавтов наблюдалось повышение в крови титров антител к ЦМВ, ВЭБ и ВВО в комплексе с повышением в плазме крови уровня некоторых цитокинов (IL-1 $\alpha$ , 4, 6, 8, 10, 12, 13, IFN- $\gamma$ , IP-10, эотаксин). В то же время в отсутствие антител к исследуемым герпесвирусам наблюдалось повышение уровня только IL-4 и IP-10. У лиц с реактивацией герпесвирусов в день приземления наблюдалось повышение плазматического IL-4 (цитокин Th2-клеток) в 21 раз, в то время как IFN- $\gamma$  (цитокин Th1-клеток) повышался только в два раза, что демонстрирует смещение иммунного ответа в сторону Th2-ответа [111]. Следствием подобного смещения может быть повышение риска развития инфекций, реактивации латентных инфекций, аллергии, гиперчувствительности и ряда других патологических состояний, ассоциированных с нарушением иммунного ответа [23, 111].

Однако ПЦР анализ биоматериала 32 астронавтов, совершивших в сумме 10 краткосрочных полетов продолжительностью от пяти до 14 сут показал, что частота реактивации герпесвирусных инфекций в 10 раз выше, чем у группы контроля. При этом среднее количество копий ВЭБ в образцах слюны повышалось по мере увеличения продолжительности полета. Все исследованные астронавты при этом были серопозитивными по ВЭБ. Кроме того, приблизительно у половины астронавтов с реактивацией ВЭБ в образцах слюны во время и после КП также обнаруживали и ДНК-копии других герпесвирусов, в том числе ВВО и ЦМВ. При этом примерно у 40% из них все три вируса реактивировались в ходе одной миссии [23].

*Реактивация латентных инфекций в долгосрочных КП.* Исследование реактивации герпесвирусов, проведенное на образцах плазмы, мочи и слюны 23 астронавтов до, во время и после дли-

тельных КП продолжительностью от 60 до 180 дней на борту МКС, показало независимую реактивацию ВЭБ, ВВО и ЦМВ у 8 из 23 испытуемых. Полученные значения были значительно выше по частоте, продолжительности обнаружения и числу вирусных копий по сравнению с краткосрочными полетами. При этом реактивация ВПГ-1, ВПГ-2 и ВГЧ-6 не наблюдалась. В то же время у контрольной группы ДНК ВЭБ была обнаружена только в трех процентах случаев, а ДНК ВВО и ЦМВ не обнаруживалась. При этом изоляция и даже полный карантин членов экипажа перед полетом никак не повлияли на реактивацию латентных вирусов [24].

Кроме того, было показано, что комплекс иммунологических нарушений космонавтов, у которых в слюне обнаруживался ВВО, схож с иммунным профилем, наблюдаемым у пациентов с опоясывающим лишаем на Земле. Таким образом, есть основание предполагать у космонавтов доклиническую фазу развития заболевания, ассоциированного с ВВО. Однако в условиях дальних КП за пределы пояса Ван Аллена может происходить усугубление иммунной дисфункции под воздействием повышенной радиации и, как следствие, развитие клинической картины заболевания, вызванного ВВО [130].

В течение 30 сут после завершения долгосрочных миссий на МКС в биообразцах космонавтов детектировались ВВО и ЦМВ. В то же время после краткосрочных полетов вирус не обнаруживался в образцах космонавтов уже после трех-пяти дней после приземления [24, 131]. Продолжительное выделение инфекционных агентов после полета может быть результатом глубоких нарушений в работе иммунной системы и представлять потенциальный риск как для членов экипажа с иммуносупрессией, вызванной комплексом факторов КП, так и для серонегативных лиц или лиц с ослабленным иммунитетом как среди членов экипажа, так и среди персонала на Земле.

В то время как влияние комплекса факторов КП на реактивацию латентных герпесвирусных инфекций изучено достаточно подробно, данных о реактивации латентных бактериальных инфекций в условиях КП практически нет.

*Реактивация микст-латентных инфекций в условиях КП.* Дисрегуляция иммунной системы и снижение иммунологического контроля за латентными инфекциями может стать причиной не только реактивации латентных патогенов, но и развития микст-инфекционного процесса в организме человека. Поскольку в настоящее время реактивация бактериальных инфекций в условиях КП практически не изучена, рассмотрение влияния факторов КП на латентные инфекции с точки зрения микст-латентного инфекционного процесса представляется наиболее перспектив-

ным подходом. Так, показано, что первичная инфекция и реактивация *Chlamydia trachomatis* как *in vivo* (в крови и в эпителиальных клетках шейки матки), так и *in vitro* (в клеточных культурах Т-лимфоцитов, несущих встроенный геном ВГЧ-6) способствует инициации реактивации ВГЧ-6 [132]. Кроме того, литические инфекции ВГЧ-6, ВПГ-1, ВПГ-2 и ЦМВ способствуют развитию персистенции хламидий в клеточных культурах [133–135]. Хламидийная инфекция также сильно повышает чувствительность клеток к инфекции ВГЧ-6, которая, в свою очередь, тормозит жизненный цикл хламидии и вызывает ее персистенцию [134]. Таким образом, важной задачей предстоящих исследований должно стать изучение влияния факторов КП в условиях наземных стендовых экспериментов, полярной зимовки, а также в реальном КП разной длительной на реактивацию латентных бактериальных инфекций (микоплазмы, уреоплазмы, хламидии).

#### Последствия реактивации латентных инфекций в условиях КП

Реактивация латентных инфекций в условиях КП способна привести не только к развитию специфических заболеваний, но и повысить восприимчивость клеток человека к космическому излучению. Так, было показано, что в культуре ВЭБ-инфицированных клеток белок ZEBRA (литический активатор репликации ВЭБ) экспрессируется чаще после воздействия  $\gamma$ -излучения, чем после роста клеток в контрольных условиях или условиях с моделируемой микрогравитацией [136, 137]. Это может свидетельствовать о том, что космическое излучение является одним из наиболее важных факторов КП, способствующим реактивации и повышенной литической активности герпесвирусов.

В ходе длительных КП и экспериментов по моделированию космической радиации и микрогравитации в земных условиях наблюдается повышение восприимчивости ДНК человека к воздействию повреждающих факторов и подавление эффективности работы системы репарации. Так, иницированная реактивацией экспрессия ядерного антигена ВЭБ EBNA1 способна увеличивать частоту повреждения ядерной ДНК В-лимфоцитов за счет активации синтеза активных форм кислорода [138]. При этом экспрессия вирусного белка VHRF1, имеющего антиапоптотическую активность, увеличивает потенциал инфицированных ВЭБ клеток выживать в неблагоприятных условиях повышенной радиации и моделированной микрогравитации [136]. Следовательно, повреждение ДНК в комплексе с уменьшением апоптоза и нарушением репарации ДНК потенциально может привести к повышенному риску

развития ВЭБ-ассоциированных патологий при длительных КП.

Несмотря на то что большинство случаев реактивации в условиях КП носит субклинический характер, длительное воздействие негативных факторов среды на иммунитет человека в сочетании с индивидуальными особенностями иммунной системы могут приводить к развитию клинической картины заболевания, вызванной реактивацией латентных инфекций. Так, среди 46 членов экипажа 38 долгосрочных миссий (в среднем, 6 мес.) на МКС было выявлено 6 случаев клинических оральных проявлений вируса простого герпеса, что в среднем соответствует 0.3 событиям на год полета. При этом 3 из 6 зарегистрированных случаев произошло в первый месяц полета. Кроме того, было зарегистрировано 23 случая кожной сыпи невыясненной этиологии, что соответствует частоте около 1.1 события на год полета [25]. В то же время частота появления сыпи среди населения США составляет около 0.044 случаев в год, что в 25 раз меньше, чем в условиях КП [83]. Среди возможных причин сыпи называют нарушение гигиены, атипичную герпесвирусную инфекцию (в том числе, опоясывающий лишай), фотодерматит или кожную декомпрессионную болезнь [139].

Также недавно был описан случай развития стойкого дерматита, вызванного ВПГ-1, у астронавта, участвующего в долгосрочной миссии на МКС, на фоне повышения продукции ряда провоспалительных цитокинов и отсутствия существенных изменений функций клеточного иммунитета. ДНК вируса была обнаружена на 82-й день полета в образцах слюны и пораженной кожи, при этом до полета в слюне генетический материал вируса не обнаруживался. После приземления образцы слюны также проявляли высокую вирусную нагрузку [26].

При этом, если вероятность развития инфекционных заболеваний бактериальной и вирусной природы можно снизить введением предполетного карантина, то на реактивацию латентных патогенов в условиях КП повлиять очень сложно [140]. Реальный уровень клинических проявлений латентных инфекций установить весьма затруднительно из-за конфиденциальности медицинских показателей космонавтов. Таким образом, несмотря на высокие требования к состоянию здоровья и тщательный отбор членов экипажа, можно говорить о существенной вероятности развития клинических проявлений реактивации латентных инфекций в условиях КП.

### Реактивация латентных инфекций в условиях Антарктики

В связи со сложностью оценки динамики показателей иммунной системы в КП, а также относительно малой выборкой испытуемых возникает необходимость обращаться к наземным экспериментам, моделирующим различные факторы КП, такие как изоляция, микрогравитация, повышенный радиационный фон, стресс, депривация сна и другие. Такими наземными моделями могут быть Антарктические исследовательские станции (Конкордия, Галлей VI, Ноймайер, Восток и другие), а также наземные аналоговые изоляционные эксперименты (*Mars 500*, *HERA*, *HiSEAS*, *NEEMO*) [23].

Многочисленные исследования показали, что у персонала, работающего в изолированных регионах, включая Антарктиду, может изменяться уровень гормонов стресса, меняться цитокиновый профиль, а также повышаться экспрессия ряда провоспалительных маркеров [141–144].

Так, у участников Японской антарктической исследовательской экспедиции в период ранней адаптации наблюдалось резкое снижение уровня провоспалительных цитокинов TNF- $\alpha$ , IL-1Ra, IL-6 и IL-1 $\beta$  и значительное увеличение процентного содержания NKT-клеток [142]. В дальнейшем уровни цитокинов оставались низкими вплоть до окончания экспедиции, что согласуется с более ранними данными, полученными в ходе Австралийской антарктической экспедиции. Кроме того, у участников Австралийской экспедиции была снижена пролиферативная способность Т-лимфоцитов в ответ на стимуляцию ФГА. Также была обнаружена новая по сравнению с исходной популяцией моноцитов периферической крови с пониженной экспрессией HLA-DR и повышенной экспрессией CD64. Авторами исследования было выдвинуто предположение, что атипичные моноциты могут подавлять пролиферацию Т-клеток посредством модуляции провоспалительного цитокинового ответа [145]. Вероятно, следствием этого может быть подавление иммунологического контроля латентных инфекций и инициация репликации герпесвирусов. Так, у ряда испытуемых было выявлено увеличение популяции клеток, латентно инфицированных ВЭБ, а также выросли титры антител к белкам литического цикла ВЭБ. В комплексе с двукратным повышением содержания вирусной ДНК в слюне это может свидетельствовать об инициации репликации ВЭБ в ответ на условия антарктической зимовки [145, 146].

Также, за восемь месяцев зимовки на американских полярных станциях *McMurdo*, *Palmer*, и станции Амундсена-Скотта среди 204 чел. было зарегистрировано пять случаев клинических проявлений реактивации ВВО, что соответствует

33.3 случаям на 1000 чел. в год. По сравнению со средней заболеваемостью в США полученные значения выше примерно в 10 раз. Причем четыре из пяти случаев были зарегистрированы в возрастной группе 30–39 лет, в основном характеризующейся высокими показателями иммунной защиты. Эти данные особенно показательны, поскольку участники полярных зимовок, как и космонавты, проходят жесткий медицинский отбор [147].

Актуальным и мало изученным остается вопрос, будут ли у участников полярных зимовок проявляться отложенные эффекты иммуносупрессии? Например, у членов экспедиции на китайскую антарктическую станцию *Great Wall* остаточные эффекты иммуносупрессии, преимущественно ассоциированной с подавлением функциональной активности клеточного звена иммунитета, наблюдались на протяжении двух месяцев после возвращения [148].

Таким образом, вследствие изолированной среды обитания, ограничений в диагностике и доступности лечения исследователи во время полярных зимовок могут подвергаться повышенному риску развития осложнений из-за реактивации латентных инфекций. Кроме того, те сотрудники, которые до прибытия на станцию были серонегативными по какому-либо из герпесвирусов, подвергаются риску первичного инфицирования из-за снижения функциональной активности иммунной системы.

При этом данные, полученные в ходе полярных зимовок, представляют значительный интерес в рамках прогнозирования реактивации латентных инфекций в условиях долгосрочных КП. Кроме того, требуется дальнейший набор статистического материала, расширение профиля исследуемых инфекционных агентов и включение в него не только вирусных, но и бактериальных патогенов.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Комплекс стрессовых факторов, ассоциированных с КП и полярными зимовками, оказывает существенное влияние на иммунную систему. Несмотря на то, что наблюдается значительная вариабельность иммунного ответа между испытуемыми, в общем виде есть основания говорить о развитии иммуносупрессии, вызванной изоляцией, физическим и психологическим стрессом, повышенной радиацией и микрогравитацией. Результатом иммунного дисбаланса может быть ослабление контроля за латентными вирусными и бактериальными инфекциями с их последующей реактивацией. В результате может проявиться целый комплекс симптомов, способных вызвать у человека дискомфорт и снижение рабо-

тоспособности, а также привести к серьезным системным поражениям, требующим медицинского вмешательства. И если подобную симптоматику в наземных условиях можно купировать на ранних этапах, провести комплексное обследование и лечение, то в условиях КП, особенно в рамках предстоящих исследовательских экспедиций в дальний космос, это представляется затруднительным. Таким образом, крайне важной задачей является изучение механизмов реактивации латентных инфекций в условиях как КП, так и наземных экспериментов, в том числе в условиях полярных зимовок на Антарктических станциях. Результатом такой работы может стать как возможность предсказания на основе фоновых показателей индивидуальной предрасположенности потенциальных членов экипажа к реактивации латентных инфекций, так и формирование рекомендаций по мониторингу, предотвращению и купированию симптомов реактивации в условиях КП.

**Финансирование работы.** Статья выполнена в рамках базовой тематики ГНЦ РФ-ИМБП РАН (Москва) 65.1.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией данной статьи.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Jordan M.C. Latent Infection and the Elusive Cytomegalovirus // *Rev. Infect. Dis.* 1983. V. 5. № 2. P. 205.
2. Stevens J.G. Latent characteristics of selected herpesviruses // *Adv. Cancer Res.* 1978. V. 26. P. 227.
3. Babel N., Brestrich G., Gondek L.P. et al. Clonotype analysis of cytomegalovirus-specific cytotoxic T lymphocytes // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2009. V. 20. № 2. P. 344.
4. Glaser R., Strain E.C., Tarr K.L. et al. Changes in Epstein-Barr virus antibody titers associated with aging // *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 1985. V. 179. № 3. P. 352.
5. Ison M.G., Hayden R.T. Adenovirus // *Microbiol. Spectr.* 2016. V. 4. № 4. <https://doi.org/10.1128/microbiolspec.DMIH2-0020-2015>
6. Neumann R., Genersch E., Eggers H.J. Detection of adenovirus nucleic acid sequences in human tonsils in the absence of infectious virus // *Virus Res.* 1987. V. 7. № 1. P. 93.
7. Herten L.C. Role of persistent infection in the control and severity of asthma: focus on Chlamydia pneumonia // *Eur. Respir. J.* 2002. V. 19. № 3. P. 546.
8. Mackowiak P.A. Microbial latency // *Rev. Infect. Dis.* 1984. V. 6. № 5. P. 649.
9. Mansel J.K., Rosenow E.C., Smith T.F., Martin J.W. Mycoplasma pneumoniae pneumonia // *Chest.* 1989. V. 95. № 3. P. 639.
10. McCune R.M., McDermott W., Tompsett R. The fate of Mycobacterium tuberculosis in mouse tissues as determined by the microbial enumeration technique II. The conversion of tuberculous infection to the latent state by the administration of pyrazinamide and a companion drug // *J. Exp. Med.* 1956. V. 104. № 5. P. 763.
11. Parrish N.M., Dick J.D., Bishai W. Mechanism of latency in Mycobacterium tuberculosis // *Trends Microbiol.* 1998. V. 6. № 3. P. 107.
12. Jordan M.C., Jordan G.W., Stevens J.G., Miller G. Latent herpesviruses of humans // *Ann. Intern. Med.* 1984. V. 100. № 6. P. 866.
13. Laing K.J., Ouwendijk W.J., Koelle D.M., Verjans G.M. Immunobiology of Varicella-Zoster Virus Infection // *J. Infect. Dis.* 2018. V. 218. № 2. P. 68
14. Steain M., Sutherland J.P., Rodriguez M. et al. Analysis of T cell responses during active varicella-zoster virus reactivation in human ganglia // *J. Virol.* 2014. V. 88. № 5. P. 2704.
15. White D.V., Beard R.S., Barton E.S. Immune Modulation During Latent Herpesvirus Infection // *Immunol. Rev.* 2012. V. 245. № 1. P. 189.
16. Virgin H.W., Wherry E.J., Ahmed R. Redefining chronic viral infection // *Cell.* 2009. V. 138. № 1. P. 30.
17. Selin L.K., Brehm M.A., Naumov Y.N. Memory of mice and men: CD8+ T-cell cross-reactivity and heterologous immunity // *Immunol. Rev.* 2006. V. 211. № 1. P. 164.
18. Barton E.S., Rajkarnikar S., Langston P.K. et al. Gamma-herpesvirus Latency Differentially Impacts the Generation of Primary versus Secondary Memory CD8+ T Cells during Subsequent Infection // *J. Virol.* 2014. V. 88. № 21. P. 12740.
19. 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.* 2010. V. 6. № 8. P. e1001051.
20. Barton E.S., White D.W., Cathelyn J.S. et al. Herpesvirus latency confers symbiotic protection from bacterial infection // *Nature.* 2007. V. 447. № 7142. P. 326.
21. Nilsson C., Linde A., Montgomery S.M. et al. Does early EBV infection protect against IgE sensitization? // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2005. V. 116. № 2. P. 438.
22. Calvani M., Alessandri C., Paolone G. et al. Correlation between Epstein Barr virus antibodies, serum IgE and atopic disease // *Pediatr. Allergy Immunol.* 1997. V. 8. № 2. P. 91.
23. Crucian B., Simpson R.J., Mehta S. et al. Terrestrial stress analogs for spaceflight associated immune system dysregulation // *Brain Behav. Immun.* 2014. V. 39. P. 23.
24. Mehta S.K., Laudenslager M.L., Stowe R.P. et al. Latent virus reactivation in astronauts on the international space station // *NPJ Microgravity.* 2017. V. 3. P. 11.
25. Crucian B., Babiak-Vazquez A., Johnston S. et al. Incidence of clinical symptoms during long-duration orbital spaceflight // *Int. J. Gen. Med.* 2016. V. 9. P. 383.
26. Mehta S.K., Szpara M.L., Rooney B.V. et al. Dermatitis during Spaceflight Associated with HSV-1 Reactivation // *Viruses.* 2022. V. 14. № 4. P. 789.

27. *AlQarni S., Al-Sheikh Y., Campbell D. et al.* Lymphomas driven by Epstein–Barr virus nuclear antigen-1 (EBNA1) are dependent upon Mdm2 // *Oncogene*. 2018. V. 37. № 29. P. 3998.
28. *Tsai M.-H., Lin X., Shumilov A. et al.* The biological properties of different Epstein–Barr virus strains explain their association with various types of cancers // *Oncotarget*. 2017. V. 8. № 6. P. 10238.
29. *Zhang B., Kracker S., Yasuda T. et al.* Immune surveillance and therapy of lymphomas driven by Epstein–Barr virus protein LMP1 in a mouse model // *Cell*. 2012. V. 148. № 4. P. 739.
30. *Balfour H.H., Dunmire S.K., Hogquist K.A.* Infectious mononucleosis // *Clin. Transl. Immunol.* 2015. V. 4. № 2. P. e33.
31. *Dittmer D., Lagunoff M., Renne R. et al.* A cluster of latently expressed genes in Kaposi’s sarcoma-associated herpesvirus // *J. Virol.* 1998. V. 72. № 10. P. 8309.
32. *Sin S.-H., Dittmer D.P.* Viral latency locus augments B-cell response in vivo to induce chronic marginal zone enlargement, plasma cell hyperplasia, and lymphoma // *Blood*. 2013. V. 121. № 15. P. 2952.
33. *Jha H.C., Banerjee S., Robertson E.S.* The Role of Gammaherpesviruses in Cancer Pathogenesis // *Pathogens*. 2016. V. 5. № 1. P. 18.
34. *Reynolds R., Little M.P., Day S. et al.* Cancer incidence and mortality in the USA Astronaut Corps, 1959–2017 // *Occup. Environ. Med.* 2021. V. 78. P. 869.
35. *Akbar A.N., Fletcher J.M.* Memory T cell homeostasis and senescence during aging // *Curr. Opin. Immunol.* 2005. V. 17. № 5. P. 480.
36. *Berger R., Florent G., Just M.* Decrease of the lymphoproliferative response to varicella-zoster virus antigen in the aged // *Infect. Immun.* 1981. V. 32. № 1. P. 24.
37. *Khan N., Hislop A., Gudgeon N. et al.* Herpesvirus-specific CD8 T cell immunity in old age: cytomegalovirus impairs the response to a coresident EBV infection // *J. Immunol.* 2004. V. 173. № 12. P. 7481.
38. *Mekker A., Tchang V.S., Haerberli L. et al.* Immune Senescence: Relative Contributions of Age and Cytomegalovirus Infection // *PLoS Pathog.* 2012. V. 8. № 8. P. e1002850.
39. *Messaoudi I., Lemaoult J., Guevara-Patino J.A. et al.* Age-related CD8 T cell clonal expansions constrict CD8 T cell repertoire and have the potential to impair immune defense // *J. Exp. Med.* 2004. V. 200. № 10. P. 1347.
40. *Fukuda K., Straus S.E., Hickie I. et al.* The chronic fatigue syndrome, a comprehensive approach to its definition and study // *Ann. Intern. Med.* 1994. V. 121. № 12. P. 953.
41. *Iwakami E., Arashima Y., Kato K. et al.* Treatment of chronic fatigue syndrome with antibiotics: a pilot study assessing the involvement of *Coxiella burnetii* // *Intern. Med.* 2005. V. 44. № 12. P. 1258.
42. *Loebel M., Eckey M., Sotzny F. et al.* Serological profiling of the EBV immune response in Chronic Fatigue Syndrome using a peptide microarray // *PLoS One*. 2017. V. 12. № 6. P. e0179124.
43. *Walch C.M., Zainal N.Z., Middleton S.J. et al.* A family history study of chronic fatigue syndrome // *Psychiatr. Genet.* 2001. V. 11. № 3. P. 123.
44. *Ariza M.E.* Myalgic Encephalomyelitis / Chronic Fatigue Syndrome: The Human Herpesviruses Are Back! // *Biomolecules*. 2021. V. 11. № 2. P. 185.
45. *Chia J.K., Chia L.Y.* Chronic Chlamydia pneumoniae infection: a treatable cause of chronic fatigue syndrome // *Clin. Infect. Dis.* 1999. V. 29. № 2. P. 452.
46. *Nicolson G.L., Gan R., Haier J.* Multiple co-infections (Mycoplasma, Chlamydia, human herpes virus-6) in blood of chronic fatigue syndrome patients: association with signs and symptoms // *APMIS*. 2003. V. 111. № 5. P. 557.
47. *Nijs J., Nicolson G.L., Becker P.D. et al.* High prevalence of Mycoplasma infections among European chronic fatigue syndrome patients. Examination of four Mycoplasma species in blood of chronic fatigue syndrome patients // *FEMS Immunol. Med. Microbiol.* 2002. V. 34. № 3. P. 209.
48. *Cooper G.S., Dooley M.A., Treadwell E.L. et al.* Hormonal, environmental, and infectious risk factors for developing systemic lupus erythematosus // *Arthritis Rheum.* 1998. V. 41. № 10. P. 1714.
49. *Iliopoulos A.G., Tsokos G.C.* Immunopathogenesis and spectrum of infections in systemic lupus erythematosus // *Semin. Arthritis Rheum.* 1996. V. 25. № 5. P. 318.
50. *Kalden J.R., Gay S.* Retroviruses and autoimmune rheumatic diseases // *Clin. Exp. Immunol.* 1984. V. 98. № 1. P. 1.
51. *Sabbatini A., Bombardieri S., Migliorini P.* Autoantibodies from patients with systemic lupus erythematosus bind a shared sequence of SmD and Epstein-Barr virus-encoded nuclear antigen EBNA I // *Eur. J. Immunol.* 1993. V. 23. № 5. P. 1146.
52. *Zamansky G.B.* Sunlight-induced pathogenesis in systemic lupus erythematosus // *J. Invest. Dermatol.* 1985. V. 85. № 3. P. 179.
53. *Utrecht J.P.* Mechanism of drug-induced lupus // *Chem. Res. Toxicol.* 1988. V. 1. № 3. P. 133.
54. *Shah M., Adams-Huet B., Kavanaugh A. et al.* Nutrient intake and diet quality in patients with systemic lupus erythematosus on a culturally sensitive cholesterol lowering dietary program // *J. Rheumatol.* 2004. V. 31. № 1. P. 71.
55. *Ansar A.S., Penhale W.J., Talal N.* Sex hormones, immune responses, and autoimmune diseases: mechanisms of sex hormone action // *Am. J. Pathol.* 1985. V. 121. № 3. P. 531.
56. *Poole B.D., Scofield R.H., Harley J.B., James J.A.* Epstein–Barr virus and molecular mimicry in systemic lupus erythematosus // *Autoimmunity*. 2006. V. 39. № 1. P. 63.
57. *Munroe M.E., Anderson J.R., Gross T.F. et al.* Epstein–Barr Functional Mimicry: Pathogenicity of Oncogenic Latent Membrane Protein-1 in Systemic Lupus Erythematosus and Autoimmunity // *Front. Immunol.* 2020. V. 11. P. 606936.
58. *Jog N.J., Chakravarty E.F., Guthridge J.M., James J.A.* Epstein Barr Virus Interleukin 10 Suppresses Anti-inflammatory Phenotype in Human Monocytes // *Front. Immunol.* 2018. V. 9. P. 2198.
59. *Sairenji T., Ohnishi E., Inouye S., Kurata T.* Induction of Interleukin-10 on Activation of Epstein-Barr Virus

- in EBV-Infected B-Cell Lines // *Viral Immunol.* 1998. V. 11. № 4. P. 221.
60. *Berner B.R., Tary-Lehmann M., Yonkers N.L. et al.* Phenotypic and functional analysis of EBV-specific memory CD8 cells in SLE // *Cell. Immunol.* 2005. V. 235. P. 29.
61. *Tsokos G.C., Magrath I.T., Balow J.E.* Epstein-Barr virus induces normal B cell responses but defective suppressor T cell responses in patients with systemic lupus erythematosus // *J. Immunol.* 1983. V. 131. № 4. P. 1797.
62. *McInnes I.B., Schett G.* The pathogenesis of rheumatoid arthritis // *N. Engl. J. Med.* 2011. V. 365. № 23. P. 2205.
63. *Volkov M., van Schie K.A., van der Woude D.* Autoantibodies and B Cells: The ABC of rheumatoid arthritis pathophysiology // *Immunol. Rev.* 2020. V. 294. № 1. P. 148.
64. *Beck H.W., Clausen J.* An epidemiological study on paramyxovirus antibody titers in multiple sclerosis, systemic lupus erythematosus, and rheumatoid arthritis // *Zentralbl. Bakteriol. Orig. A.* 1977. V. 238. № 4. P. 431.
65. *Freimanis G., Hooley P., Ejtehadi H.D. et al.* A role for human endogenous retrovirus-K (HML-2) in rheumatoid arthritis: investigating mechanisms of pathogenesis // *Clin. Exp. Immunol.* 2010. V. 160. № 3. P. 340.
66. *Tamori A., Koike T., Goto H. et al.* Prospective study of reactivation of hepatitis B virus in patients with rheumatoid arthritis who received immunosuppressive therapy: evaluation of both HBsAg-positive and HBsAg-negative cohorts // *J. Gastroenterol.* 2011. V. 46. № 4. P. 556.
67. *Toussiroit E., Roudier J.* Pathophysiological links between rheumatoid arthritis and the Epstein-Barr virus: an update // *Joint Bone Spine.* 2007. V. 74. № 5. P. 418.
68. *Sriram S., Stratton C.W., Yao S. et al.* Chlamydia pneumoniae infection of the central nervous system in multiple sclerosis // *Ann. Neurol.* 1999. V. 46. № 1. P. 6.
69. *Dunn N., Kharlamova N., Fogdell-Hahn A.* The role of herpesvirus 6A and 6B in multiple sclerosis and epilepsy // *Scand. J. Immunol.* 2020. V. 92. № 6. P. e12984.
70. *Bjornevik K., Cortese M., Healy B.C. et al.* Longitudinal analysis reveals high prevalence of Epstein-Barr virus associated with multiple sclerosis // *Science.* 2022. V. 375. № 6578. P. 296.
71. *Вайншенкер Ю.И., Нуралова И.В., Онищенко Л.С.* Хламидиоз центральной нервной системы. Лабораторная диагностика и клинико-морфологические особенности // *Архив Патологии.* 2014. Т. 76. № 1. С. 57.  
*Vaïshenker Iu.I., Nuralova I.V., Onishenko L.S.* [Chlamydial infection of the central nervous system. Laboratory diagnosis and clinic and morphological features] // *Arkhiv Patologii.* 2014. V. 76. № 1. P. 57.
72. *Hackstadt T., Rockey D.D., Heinzen R.A., Scidmore M.A.* Chlamydia trachomatis interrupts an exocytic pathway to acquire endogenously synthesized sphingomyelin in transit from the Golgi apparatus to the plasma membrane // *EMBO J.* 1996. V. 15. № 5. P. 964
73. *Khaki M., Ghazavi A., Ghasami K. et al.* Evaluation of viral antibodies in Iranian multiple sclerosis patients // *Neurosciences.* 2011. V. 16. № 3. P. 224.
74. *Ramroodi N., Sanadgol N., Ganjali Z. et al.* Monitoring of active human herpes virus 6 infection in Iranian patients with different subtypes of multiple sclerosis // *J. Pathog.* 2013. V. 2013. P. 194932.
75. *Behzad-Behbahani A., Mikaeili M.H., Entezam M. et al.* Human herpesvirus-6 viral load and antibody titer in serum samples of patients with multiple sclerosis // *J. Microbiol. Immunol. Infect.* 2011. V. 44. № 4. P. 247.
76. *Ortega-Madueno I., Garcia-Montojo M., Dominguez-Mozo M.I. et al.* Anti-Human Herpesvirus 6A/B IgG Correlates with Relapses and Progression in Multiple Sclerosis // *PLoS One.* 2014. V. 9. № 8. P. e104836.
77. *Simpson S., Taylor B., Dwyer D.E. et al.* Anti-HHV-6 IgG titer significantly predicts subsequent relapse risk in multiple sclerosis // *Mult. Scler.* 2012. V. 18. № 6. P. 799.
78. *Paulson K.E., Zhu S.N., Chen M. et al.* Resident intimal dendritic cells accumulate lipid and contribute to the initiation of atherosclerosis // *Circ. Res.* 2010. V. 106. № 2. P. 383.
79. *Tabas I., Lichtman A.H.* Monocyte-Macrophages and T Cells in Atherosclerosis Immunity // *Immunity.* 2017. V. 47. № 4. P. 621.
80. *Алекперов Э.З., Наджанов П.Н.* Современные концепции о роли воспаления при атеросклерозе // *Кардиология.* 2010. Т. 50. № 6. С. 88.  
*Alekperov É.Z., Nadzhafov R.N.* [Contemporary concepts of the role of inflammation in atherosclerosis] // *Kardiologija.* 2010. V. 50. № 6. P. 88.
81. *Spagnoli L.G., Bonanno E., Sangiorgi G., Mauriello A.* Role of Inflammation in atherosclerosis // *J. Nucl. Med.* 2007. V. 48. № 11. P. 1800.
82. *Blum A., Peleg A., Weinberg M.* Anti-Cytomegalovirus (CMV) IgG Antibody Titer in Patients with Risk Factors to Atherosclerosis // *Clin. Exp. Med.* 2003. V. 3. № 3. P. 157.
83. *Cherry D.K., Burt C.W., Woodwell D.A.* National ambulatory medical care survey: 2001 summary // *Adv. Data.* 2003. V. 337. P. 1.
84. *Guetta E., Scarpati E.M., DiCorleto P.E.* Effect of cytomegalovirus immediate early gene products on endothelial cell gene activity // *Cardiovasc. Res.* 2001. V. 50. № 3. P. 538.
85. *Wang B., Zhang L., Zhang T. et al.* Chlamydia pneumoniae infection promotes vascular smooth muscle cell migration through a Toll-like receptor 2-related signaling pathway // *Infect. Immun.* 2013. V. 81. № 12. P. 4583.
86. *Chukkapalli S.S., Ambadapadi S., Varkoly K. et al.* Impaired innate immune signaling due to combined Toll-like receptor 2 and 4 deficiency affects both periodontitis and atherosclerosis in response to polybacterial infection // *Pathog. Dis.* 2018. V. 76. № 8. P. fty076.
87. *Lee G.-L., Yeh C.-C., Wu J.-Y. et al.* TLR2 Promotes Vascular Smooth Muscle Cell Chondrogenic Differ-

- entiation and Consequent Calcification via the Concerted Actions of Osteoprotegerin Suppression and IL-6-Mediated RANKL Induction // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2019. V. 39. № 3. P. 432.
88. *Higuchi M.d.L., Reis M.M., Sambiasi N.V. et al.* Coinfection with *Mycoplasma Pneumoniae* and *Chlamydia Pneumoniae* in ruptured plaques associated with acute myocardial infarction // *Arq. Bras. Cardiol.* 2003. V. 81. № 1. P. 12.
  89. *Roggerio A., Sambiasi N.V., Palomino S.A.P. et al.* Correlation of Bacterial Coinfection Versus Matrix Metalloproteinase 9 and Tissue Inhibitor of Metalloproteinase 1 Expression in Aortic Aneurysm and Atherosclerosis // *Ann. Vasc. Surg.* 2013. V. 27. № 7. P. 964.
  90. *Crucian B., Makedonas G., Sams C.F.* 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.* 2020. V. 115. P. 68.
  91. *Christeff N., Gherbi N., Mammes O. et al.* Serum cortisol and DHEA concentrations during HIV infection // *Psychoneuroendocrinology.* 1997. V. 22. Suppl 1. P. S11.
  92. *Padgett D.A., Loria R.M., Sheridan J.F.* Steroid hormone regulation of antiviral immunity // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2000. V. 917. P. 935.
  93. *Agha N.H., Baker F.L., Kun H.E. et al.* Salivary antimicrobial proteins and stress biomarkers are elevated during a 6-month mission to the International Space Station // *J. Appl. Physiol.* 2020. V. 128. № 2. P. 264.
  94. *Mehta S.K., Laudenslager M.L., Stowe R.P. et al.* Multiple latent viruses reactivate in astronauts during Space Shuttle missions // *Brain Behav. Immun.* 2014. V. 41. P. 210.
  95. *Buchheim J.-I., Matzel S., Rykova M. et al.* Stress Related Shift Toward Inflammaging in Cosmonauts After Long-Duration Space Flight // *Front. Physiol.* 2019. V. 10. P. 85.
  96. *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.* 2013. V. 8. № 5. P. e62741.
  97. *Campolongo P., Roozendaal B., Trezza V. et al.* Fat-induced satiety factor oleoylethanolamide enhances memory consolidation // *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2009. V. 106. № 19. P. 8027.
  98. *Feuerecker M., Hauer D., Toth R. et al.* Effects of exercise stress on the endocannabinoid system in humans under field conditions // *Eur. J. Appl. Physiol.* 2012. V. 112. № 7. P. 2777.
  99. *Amerongen A.V., Bolscher J.G.M., Veerman E.C.* Salivary mucins: protective functions in relation to their diversity // *Glycobiology.* 1995. V. 5. № 8. P. 733.
  100. *Fábián T.K., Hermann P., Beck A. et al.* Salivary defense proteins: their network and role in innate and acquired oral immunity // *Int. J. Mol. Sci.* 2012. V. 13. № 4. P. 4295.
  101. *Bastian A., Schäfer H.* Human alpha-defensin 1 (HNP-1) inhibits adenoviral infection in vitro // *Regul. Pept.* 2001. V. 101. № 1–3. P. 157.
  102. *Daher K.A., Selsted M.E., Lehrer R.I.* Direct inactivation of viruses by human granulocyte defensins // *J. Virol.* 1986. V. 60. № 3. P. 1068.
  103. *Dorschner R.A., Pestonjamas V.K., Tamakuwala S. et al.* Cutaneous injury induces the release of cathelicidin anti-microbial peptides active against group A *Streptococcus* // *J. Invest. Dermatol.* 2001. V. 117. № 1. P. 91.
  104. *Radek K., Gallo R.* Antimicrobial peptides: natural effectors of the innate immune system // *Semin. Immunopathol.* 2007. V. 29. № 1. P. 27.
  105. *Tenovuo J.* Antimicrobial agents in saliva—protection for the whole body // *J. Dent. Res.* 2002. V. 81. № 12. P. 807.
  106. *Allgrove J.E., Gomes E., Hough J., Gleeson M.* Effects of exercise intensity on salivary antimicrobial proteins and markers of stress in active men // *J. Sports Sci.* 2008. V. 26. № 6. P. 653.
  107. *Crucian B.E., Zwart S.R., Mehta S.K. et al.* Plasma cytokine concentrations indicate that in vivo hormonal regulation of immunity is altered during long-duration spaceflight // *J. Interferon Cytokine Res.* 2014. V. 34. № 10. P. 778.
  108. *Morukov B.V., Rykova M.P., Antropova E.N. et al.* T-cell immunity and cytokine production in cosmonauts after long-duration space flights // *Acta Astronautica.* 2011. V. 68. № 7–8. P. 739.
  109. *Рыкова М.П., Герцик Ю.Г., Антропова Е.Н., Буравкова Л.Б.* Уровень сывороточных иммуноглобулинов, аллерген-специфических IgE-антител и интерлейкина-4 у космонавтов до и после космических полетов на международной космической станции // *Физиология человека.* 2006. Т. 32. № 4. С. 97.
  - Рыков М.П., Гертсик И.Г., Антропова Е.Н., Буравкова Л.Б.* Serum levels of immunoglobulins, allergen-specific IgE antibodies, and interleukin-4 in cosmonauts before and after short flights on the international space station // *Human Physiology.* 2006. V. 32. № 4. P. 457.
  110. *Ponomarev S.A., Sadova A.A., Rykova M.P. et al.* The impact of short-term confinement on human innate immunity // *Sci. Rep.* 2022. V. 12. № 1. P. 8372.
  111. *Mehta S.K., Crucian B.E., Stowe R.P. et al.* Reactivation of latent viruses is associated with increased plasma cytokines in astronauts // *Cytokine.* 2013. V. 61. № 1. P. 205.
  112. *Crucian B.E., Stowe R.P., Pierson D.L., Sams C.F.* Immune system dysregulation following short- vs long-duration spaceflight // *Aviat. Space Environ. Med.* 2008. V. 72. № 9. P. 835.
  113. *Crucian B., Stowe R.P., Mehta S. et al.* Alterations in adaptive immunity persist during long-duration spaceflight // *NPJ Microgravity.* 2015. V. 1. P. 15013.
  114. *Kaur I., Simons E.R., Castro V.A. et al.* Changes in monocyte functions of astronauts // *Brain Behav. Immun.* 2005. V. 19. № 6. P. 547.
  115. *Stowe R.P., Sams C.F., Mehta S.K. et al.* Leukocyte subsets and Neutrophil function after short-term spaceflight // *J. Leukoc. Biol.* 1999. V. 65. № 2. P. 179.

116. *Bigley A.B., Agha N.H., Baker F.L. et al.* NK cell function is impaired during long-duration spaceflight // *J. Appl. Physiol.* 2019. V. 126. № 4. P. 842.
117. *Konstantinova I.V., Rykova M.P., Lesnyak A.T., Antropova E.A.* Immune changes during long duration missions // *J. Leukoc. Biol.* 1993. V. 54. № 3. P. 189.
118. *Konstantinova I.V., Rykova M., Meshkov D. et al.* Natural killer cells after ALTAIR mission // *Acta Astronaut.* 1995. V. 36. № 8–12. P. 713.
119. *Meshkov D., Rykova M.* The natural cytotoxicity in cosmonauts on board space stations // *Acta Astronaut.* 1995. V. 36. № 8–12. P. 719.
120. *Barcellos-Hoff M.H., Park C., Wright E.G.* Radiation and the microenvironment – tumorigenesis and therapy // *Nat. Rev. Cancer.* 2005. V. 5. № 11. P. 867.
121. *Морукوف 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.  
*Morukov B.V., Rykova M.P., Antropova E.N. et al.* Parameters of the innate and adaptive immunity in cosmonauts after long-term space flight on board the international space station // *Human Physiology.* 2010. V. 36. № 3. P. 264.
122. *Buravkova L.B., Rykova M.P., Grigorieva V., Antropova E.N.* Cell interactions in microgravity: cytotoxic effects of natural killer cells in vitro // *J. Gravit. Physiol.* 2004. V. 11. № 2. P. 177.
123. *Crucian B., Stowe R., Mehta S. et al.* Immune system dysregulation occurs during short duration spaceflight on board the space shuttle // *J. Clin. Immunol.* 2013. V. 33. № 2. P. 456.
124. *Konstantinova I.V.* Immune resistance of man in space flights // *Acta Astronaut.* 1991. V. 23. P. 123.
125. *Горностаева А.Н., Ратушный А.Ю., Буравкова Л.Б.* Восприимчивость к МСК-опосредованной иммуномодуляции клеток адаптивного иммунитета здоровых добровольцев, подвергавшихся воздействию длительной “сухой” иммерсии // *Физиология человека.* 2022. Т. 48. № 2. С. 51.  
*Gornostaeva A.N., Ratushnyi A.Y., Buravkova L.B.* Susceptibility of Healthy Volunteers’ Adaptive Immune Cells to MSC-Mediated Immunomodulation in Long-Term “Dry” Immersion Experiment // *Human Physiology.* 2022. V. 48. № 2. P. 152.
126. *Пономарёв С.А., Берендеева Т.А., Калинин С.А., Муранова А.В.* Состояние системы сигнальных образ-распознающих рецепторов моноцитов и гранулоцитов периферической крови космонавтов до и после длительных полетов на международную космическую станцию // *Авиакосм. и эколог. мед.* 2016. Т. 50. № 5. С. 18.  
*Ponomarev S.A., Berendeeva T.A., Kalinin S.A., Muranova A.V.* [Status of the system of signalling pattern recognition receptors of monocytes and granulocytes in cosmonauts’ peripheral blood before and after long-duration mission to the International Space Station] // *Aviakosm. Ekolog. Med.* 2016. V. 50. № 5. P. 18.
127. *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 // *Авиакосм. и эколог. мед.* 2022. Т. 56. № 2. С. 11.  
*Vlasova D.D., Sadova A.A., Galina V.S. et al.* [Effect of 21-day dry immersion on expression of inborn immunity genes associated with the Toll-like receptors’ signalling pathways] // *Aviakosm. Ekolog. Med.* 2022. V. 56. № 2. P. 11.
128. *Пономарев С.А., Рыкова М.П., Антропова Е.Н. и др.* Состояние системы врожденного иммунитета человека в условиях 5-суточной “сухой” иммерсии // *Авиакосм. и эколог. мед.* 2011. Т. 45. № 3. С. 17.  
*Ponomarev S.A., Rykova M.P., Antropova E.N. et al.* [Congenital human immunity during 5-day dry immersion] // *Aviakosm. Ekolog. Med.* 2011. V. 45. № 3. P. 17.
129. *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.* 2020. V. 166. P. 89.
130. *Kunz H.E., Makedonas G., Mehta S.K. et al.* Zoster patients on earth and astronauts in space share similar immunologic profiles // *Life Sci. Space Res.* 2020. V. 25. P. 119.
131. *Pierson D.L., Stowe R.P., Phillips T.M. et al.* Epstein-Barr virus shedding by astronauts during space flight // *Brain Behav. Immun.* 2005. V. 19. № 3. P. 235.
132. *Prusty B.K., Siegl C., Hauck P. et al.* Chlamydia trachomatis Infection Induces Replication of Latent HHV-6 // *PLoS One.* 2013. V. 8. № 4. P. e61400.
133. *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.* 2006. V. 8. № 1. P. 149.
134. *Prusty B.K., Bohme L., Bergmann B. et al.* Imbalanced Oxidative Stress Causes Chlamydial Persistence during Non-Productive Human Herpes Virus Co-Infection // *PLoS One.* 2012. V. 7. № 10. P. e47427.
135. *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.* 2008. V. 154. Pt. 3. P. 971.
136. *Brinley A.A., Theriot C.A., Nelman-Gonzalez M. et al.* Characterization of Epstein-Barr virus reactivation in a modeled spaceflight system. // *J. Cell. Biochem.* 2013. V. 114. № 3. P. 616.
137. *Long J.P., Pierson S., Hughes J.H.* Suppression of Epstein-Barr virus reactivation in lymphoblastoid cells cultured in simulated microgravity // *In Vitro Cell. Dev. Biol.* 1999. V. 35. № 1. P. 49.
138. *Wang J., Nagy N., Masucci M.G.* The Epstein-Barr virus nuclear antigen-1 upregulates the cellular antioxidant defense to enable B-cell growth transformation and immortalization // *Oncogene.* 2020. V. 39. № 3. P. 603.
139. *Ilscus L.S., Johnston S.L., Moynihan S. et al.* Rashes and exanthems on long duration space flights / 80th Annual Scientific Meeting of the Aerospace Medical

- Association. May 3–7. 2009. Los Angeles, California, USA.
140. *Wooley B.C., McCollum G.W.* Flight crew health stabilization program / Biomedical Results of Apollo // Ed. Jones W.L. SP-368. Houston (TX): BioTechnology Inc. NASA, 1975. P. 141.
141. *Feuerecker M., Crucian B., Salam A.P. et al.* Early adaption to the antarctic environment at dome C: Consequences on stress-sensitive innate immune functions // High Alt. Med. Biol. 2014. V. 15. № 3. P. 341.
142. *Shirai T., Magara K.K., Motohashi S. et al.* TH1-biased immunity induced by exposure to Antarctic winter // J. Allergy Clin. Immunol. 2003. V. 111. № 6. P. 1353.
143. *Strewe C., Moser D., Buchheim J.-I. et al.* Sex differences in stress and immune responses during confinement in Antarctica // Biol. Sex Differ. 2019. V. 10. № 1. P. 20.
144. *Williams D.L., Climie A., Muller H.K., Lugg D.J.* Cell-mediated immunity in healthy adults in Antarctica and the sub-Antarctic // J. Clin. Lab. Immunol. 1986. V. 20. № 1. P. 43.
145. *Tingate T.R., Lugg D.J., Muller H.K. et al.* Antarctic isolation: immune and viral studies // Immunol. Cell Biol. 1997. V. 75. № 3. P. 275.
146. *Mehta S.K., Pierson D.L., Cooley H. et al.* Epstein-Barr Virus Reactivation Associated With Diminished Cell-Mediated Immunity in Antarctic Expeditioners // J. Med. Virol. 2000. V. 61. № 2. P. 235.
147. *Reyes D.P., Brinley A.A., Blue R.S. et al.* Clinical Herpes Zoster in Antarctica as a Model for Spaceflight // Aerosp. Med. Hum. Perform. 2017. V. 88. № 8. P. 784.
148. *Yu Y.Z., Wang Z.H., Zhang W., Wu W.* Effect of the environment in Antarctica on immune function and electroencephalogram // Chinese J. Polar Res. 1994. V. 5. № 2. P. 45.

## Immunological Aspects of Reactivation of Latent Infections in Space Flight and Antarctica

**S. M. Shulgina<sup>a, \*</sup>, M. P. Rykova<sup>a</sup>, O. V. Kutko<sup>a</sup>, V. A. Shmarov<sup>a</sup>, E. N. Antropov<sup>a</sup>, E. A. Zhirova<sup>a</sup>,  
E. A. Lysenko<sup>a, b</sup>, K. D. Orlova<sup>a</sup>, D. D. Vlasova<sup>a</sup>, S. A. Ponomarev<sup>a, \*\*</sup>**

<sup>a</sup>*Institute of Biomedical Problems of the RAS, Moscow, Russia*

<sup>b</sup>*University of Padua, Padua, Italy*

<sup>\*</sup>*E-mail: sofya.kayunova@mail.ru*

<sup>\*\*</sup>*E-mail: dr.grey@bk.ru*

The complex of space flight (SF) factors can have a negative impact on the human organism, including the innate and adaptive immunity. One of the negative effects of impaired functional activity of the immune system is a decrease of latent infections immunological control. During short- and long-term SF, reactivation of latent viruses was shown, while the virus was detected in body fluids for some time after returning to Earth. Despite the fact that in most cases reactivation was asymptomatic, there are fears that during long expeditions into deep space, reactivation of latent pathogens can lead to the development of diseases that are dangerous to the crewmembers health. There is a lot of data about the viral pathogens reactivation in SF, but the reactivation of bacterial agents in cosmonauts has received almost no attention. Due to the complexity of conducting research in space, an important role is played by ground-based analog experiments that simulate the space station conditions. One of the most significant analogues of SF is the long-term Antarctic expedition, which makes it possible to obtain unique information about the effect of isolation, increased mental and physiological stress on the latent pathogens reactivation. Currently, latency is increasingly considered as a symbiotic existence of a pathogen and host, during which the human body acquires additional resistance to certain infectious agents. Thus, an important task of the upcoming research is a comprehensive analysis of the personal immunological status in the SF, establishing its relationship with the latent infections reactivation and developing systems for monitoring, preventing and treating the negative consequences of reactivation.

*Keywords:* latent infections, reactivation, space flight, Antarctica, herpesviruses, chlamydia, autoimmunity, cytokines.