

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

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата биологических наук

Москва, 2024

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Государственном научном центре Российской Федерации – Институте медико-биологических проблем Российской академии наук.

Научный
руководитель: доктор медицинских наук
Пономарёв Сергей Алексеевич

Официальные
оппоненты: **Шульженко Андрей Евгеньевич**
Доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное учреждение “Государственный научный центр Институт иммунологии” Федерального медико-биологического агентства России, заведующий отделением аллергологии

Балмасова Ирина Петровна
Доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, зав. лабораторией патогенеза и методов лечения инфекционных заболеваний

Ведущая
организация: Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
"Научно-исследовательский институт медицины труда имени академика Н.Ф. Измерова"

Защита состоится « ____ » _____ 2024 г. в ____ часов
на заседании диссертационного совета 24.1.023.01 в Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Государственном научном центре Российской Федерации – Институте медико-биологических проблем Российской академии наук по адресу: 123007, г. Москва, Хорошёвское шоссе, 76 А.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте Федерального государственного бюджетного учреждения науки Государственного научного центра Российской Федерации – Института медико-биологических проблем Российской академии наук, <http://www.imbp.ru/WebPages/win1251/ScienceN/DisserSov/Shulgina2024/Shulgina.html>

Автореферат разослан « ____ » _____ 2024 г.

Учёный секретарь диссертационного совета,
кандидат биологических наук

Светлана Викторовна Поддубко

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

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).

Одной из наиболее экстремальных сред обитания для человека является космическое пространство. Комплекс таких характерных для космического полёта (КП) стрессовых факторов как физическая и социальная изоляция, монотония, гиподинамия, физический и психологический стресс, микрогравитация и радиация оказывает существенное влияние на состояние здоровья человека, в том числе, на его иммунную систему, 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). 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). 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). 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).

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. Показано, 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, были выявлены случаи реактивации латентных инфекций (Crucian et al. 2009; Reyes et al. 2017; Tingate et al. 1997; Uchakin et al. 2007).

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. В то же время 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. Не смотря на это, влияние отдельных факторов КП на функциональную активность иммунной системы, в том числе, на её способность контролировать течение латентности внутриклеточных патогенов изучено недостаточно. Кроме того, практически нет работ, посвящённых реактивации микст-латентных патогенов человека вирусной и бактериальной природы в условиях КП, Антарктиды и наземных модельных экспериментов.

Цель работы:

Изучить 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.

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

Впервые показана бессимптомная реактивация микст-латентных патогенов вирусной и бактериальной природы в условиях наземных изоляционных экспериментов и моделируемой микрогравитации в эксперименте «сухая» иммерсия.

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

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 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.

Впервые в рамках изоляционных экспериментов и моделируемой микрогравитации в рамках эксперимента «сухая» иммерсия были выявлены корреляционные взаимосвязи 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 и 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 результаты дополняют представление о влиянии таких негативных факторов КП как физическая и психоэмоциональная изоляция, монотония, сенсорная депривация, повышенная психоэмоциональная напряжённость, гипокинезия и микрогравитация на способность иммунной системы контролировать репликацию латентных патогенов. 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 расширяют понимание особенностей адаптации иммунной системы человека к экстремальным условиям. Данные, полученные в ходе наземных экспериментов и полярной зимовки, позволяют оценить риски 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.

Полученные результаты могут лечь в основу комплекса рекомендаций по расширению спектра фоновых обследований космонавтов и добровольцев-испытателей для выявления носительства латентных патогенов и частоты случаев субклинической реактивации. Кроме того, представленные данные демонстрируют важность мониторинга функционального состояния иммунной системы и контроля течения бессимптомных латентных инфекций с целью предотвращения развития клинической картины заболевания и снижения вероятности инфицирования серонегативных членов экипажа в рамках 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.

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 XXVI и XXVII конференциях «Фундаментальная наука и клиническая медицина» (Санкт-Петербург, 2023 и 2024), а также в рамках XVII и XVIII Конференций по космической биологии и авиакосмической медицине (Москва, 2018 и 2023). По теме исследования опубликовано 18 работ, среди которых 13 статей в журналах из перечня ВАК РФ и баз данных Scopus/Web of Science и 5 публикаций в сборниках тезисов.

Связь работы с научными программами

Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ № 18-75-10086 и программы фундаментальных исследований ГНЦ РФ – ИМБП РАН, тема 65.1.

Структура и объём диссертации

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

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы

Объект исследования

В данном исследовании принял участие 31 человек (27 мужчин и 4 женщины), подписавший форму добровольного информированного согласия на участие в исследовании в соответствии с Хельсинской декларацией. Так, были обследованы 11 полярников, участников 64-й Российской антарктической экспедиции на станцию Восток, 6 добровольцев-испытателей, участников 14-суточного изоляционного эксперимента «Эскиз» и 5 участников 240-суточного изоляционного эксперимента «SIRIUS-21», а также 9 испытуемых, участников в 21-суточной «сухой» иммерсии.

Материалы исследования

В образцах плазмы, мочи и слюны испытуемых методом полимеразной цепной реакции в реальном времени была определена концентрация ДНК (МЕ/мл) исследуемых латентных патогенов (Таблица 1). В сыворотке крови методом твердофазного иммуноферментного анализа были измерены титры специфических антител к исследуемым латентным патогенам (е.о.п.), индексы их авидности (%), а также концентрации гормонов стресса (адреналин, норадреналин и кортизол) и ряда цитокинов. Субпопуляционный состав иммунокомпетентных клеток крови был изучен методом проточной цитофлуориметрии на основании поверхностных и внутриклеточных маркеров.

Таблица 1: 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 гликопротеину gE
Вирус Эпштейна-Барр	ВЭБ	IgG к белку VCA; авидность IgG к белку VCA; IgG к белку EBNA-1; IgG к белку EA
Цитомегаловирус	ЦМВ	IgG; IgG к белку IEA; авидность IgG к ЦМВ
Вирус герпеса человека 6 типа	ВГЧ-6	IgG
Вирус герпеса человека 8 типа	ВГЧ-8	IgG
<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 белкам MOMP и Pgp3 <i>Chlamydia trachomatis</i>

Для расчета достоверности различий средних значений концентрации вирусной ДНК в биологических жидкостях между последовательными этапами экспериментов использовался односторонний критерий ANOVA с множественным апостериорным тестом Tukey (* – $p \leq 0,05$; ** – $p \leq 0,01$). Корреляционный анализ проводился с помощью непараметрического критерия ранговой корреляции Спирмена. Учитывались только достоверные связи ($p < 0,05$), имеющие сильные корреляционные зависимости ($r > 0,65$).

Результаты исследования и обсуждение

Субклиническая реактивация латентных внутриклеточных инфекций человека в условиях годовой экспедиции на российской антарктической станции Восток

В ходе исследования у всех 11 обследованных полярников выявили ДНК хотя бы одного латентного патогена в слюне или плазме. Однако ни в одном из образцов мочи ДНК исследуемых патогенов не была обнаружена. При этом динамика содержания ДНК исследованных патогенов в биоматериале обследованных имела высокую степень индивидуальной вариабельности.

Стоит отметить, что уже на этапе предэкспедиционной подготовки в слюне 10 из 11 членов экспедиции (кроме № 11) была обнаружена ДНК ВЭБ и/или ВГЧ-6 (Рисунок 1 А, Б). До прибытия на станцию вирусная ДНК в плазме крови была выявлена только у 1 участника экспедиции (№ 4) (Рисунок 1 А).

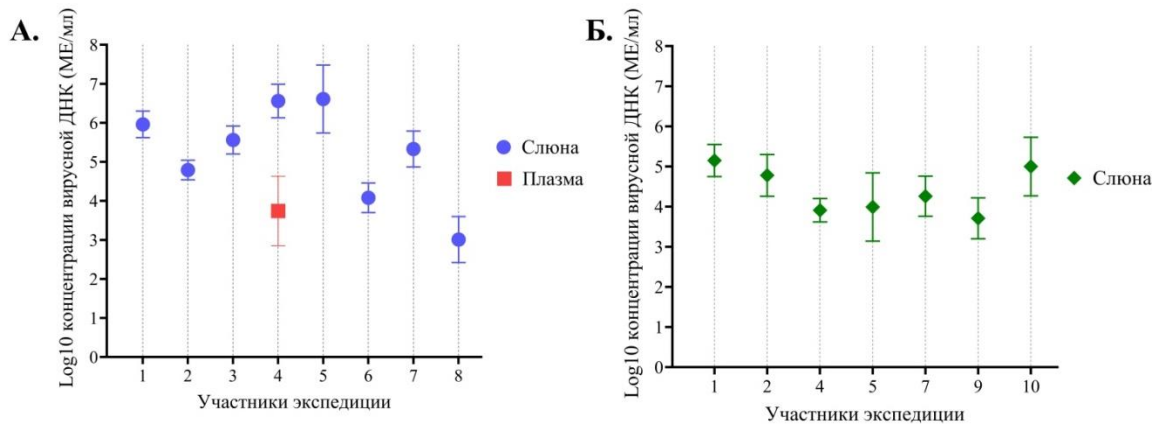


Рисунок 1. А. Фоновые значения содержания ДНК ВЭБ в слюне и плазме участников экспедиции. **Б.** Фоновые значения содержания ДНК ВГЧ-6 в слюне участников экспедиции. Данные представлены в виде log₁₀ средних значений концентрации вирусной ДНК (МЕ/мл).

После прибытия на станцию у всех 11 полярников хотя бы на одном из этапов экспедиции в биообразцах была выявлена ДНК ВГЧ-6 (Рисунок 2). При этом у 2 обследованных (№ 6 и 10) максимальное значение титров вирусной ДНК в слюне наблюдалось на начальных этапах зимовки на фоне стабильно низкого уровня специфических антител (Рисунок 2 Б, Г). В то же время ещё у 5 обследованных (№ 3, 4, 5, 7 и 11) пик значений содержания ДНК ВГЧ-6 приходился на 4-6 месяцы пребывания на станции (Рисунок 2 Б). Причём только у 1 из обследованных (№ 3) в период повышения титров ДНК наблюдалось снижение уровня специфических антител (Рисунок 2 В). Достижение максимального уровня ДНК ВГЧ-6 в слюне на поздних сроках зимовки (10-11 месяцы) было отмечено у 4 полярников (№ 1, 2, 8 и 9) (Рисунок 2 Б). При этом у 1 из обследованных (№ 1) на 11 месяц зимовки вирусная ДНК обнаруживалась не только в слюне, но и в плазме крови на фоне стабильного уровня специфических антител, что может говорить о значительном снижении иммунологического надзора за репликацией ВГЧ-6 на завершающих этапах экспедиции (Рисунок 2 А, В).

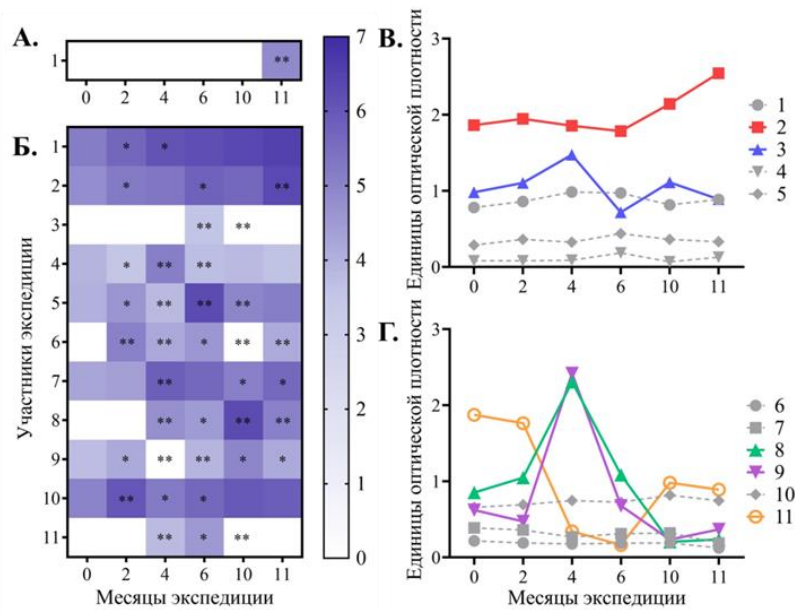


Рисунок 2. Динамика содержания ДНК ВГЧ-6 в плазме (А) и в слюне (Б) участников экспедиции. Данные представлены в виде \log_{10} средних значений концентрации вирусной ДНК (МЕ/мл). В. Динамика изменения титров антител IgG к ВГЧ-6 в плазме участников экспедиции № 1 – 5. Г. Динамика изменения титров антител IgG к ВГЧ-6 в плазме участников экспедиции № 6 – 11. * – $p \leq 0,05$. ** – $p \leq 0,01$.

В отличие от ВГЧ-6, ВЭБ характеризуется преимущественно двухфазной кривой содержания вирусной ДНК, при этом у 7 из 11 обследованных (№ 1, 5, 6, 7, 9, 10, 11) первый пик приходится на середину зимовки, а второй – на её завершающий этап (Рисунок 3 Б).

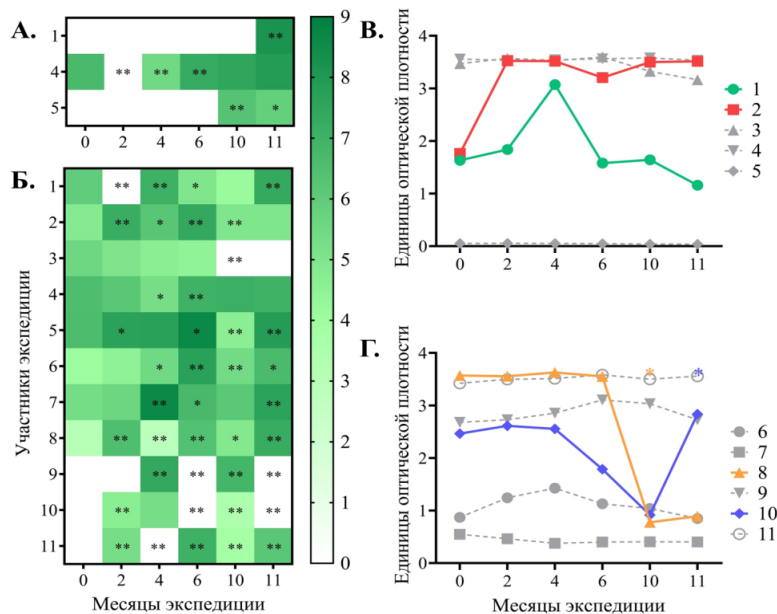


Рисунок 3. А. Динамика содержания ДНК ВЭБ в плазме участников экспедиции. Б. Динамика содержания ДНК ВЭБ в слюне участников экспедиции. Данные представлены в виде \log_{10} средних значений концентрации вирусной ДНК (МЕ/мл). В. Динамика изменения титров антител IgG к белку NA ВЭБ в крови участников экспедиции № 1 – 5. Г. Динамика изменения титров антител IgG к белку NA ВЭБ в крови участников экспедиции № 6 – 11. * – $p \leq 0,05$, ** – $p \leq 0,01$.

Ещё у 2 человек (№ 3 и 4) пик концентрации вирусной ДНК в слюне приходился на предэкспедиционный период (Рисунок 3 Б). При этом у обоих обследованных динамика концентрации ДНК ВЭБ в слюне наблюдалась на фоне стабильно высоких титров антител к ядерному антигену (NA IgG) (Рисунок 3 В). Ещё у 2 членов экспедиции (№ 2 и 8) первый пик концентрации ДНК ВЭБ пришёлся на 2 месяц зимовки (Рисунок 3 Б). В то же время у 3 полярников (№ 1, 4 и 5) вирусная ДНК была выявлена и в плазме крови (Рисунок 3 А). У 2 из них (№ 1 и 5) ДНК ВЭБ в плазме обнаруживалась на завершающем этапе экспедиции. Ещё у 1 участника (№4) вирусная ДНК присутствовала и в слюне, и в плазме на протяжении всей экспедиции за исключением 2 месяца пребывания на станции, когда вирусная ДНК обнаруживалась только в слюне, что может свидетельствовать об истощении иммунной системы у некоторых полярников к концу экспедиции (Рисунок 3 А, Б).

Важно отметить, что ни у одного из обследованных не обнаружено повышения титров антител IgG к раннему антигену ВЭБ EA, свидетельствующему об остром течении заболевания, в том числе. Кроме того, снижение индекса avidности антител к вирусному капсидному белку VCA 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 2 полярных исследователей из 11 (№ 6 и 11) на завершающем этапе пребывания на станции Восток наблюдалась субклиническая реактивация ВПГ-1/2 (Рисунок 4).

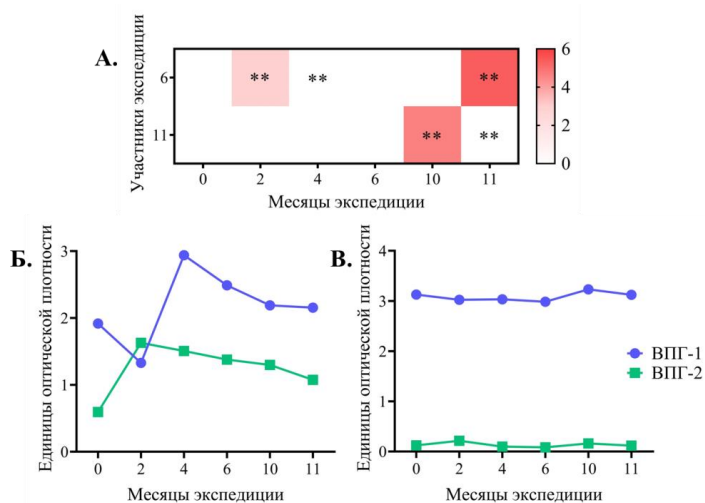


Рисунок 4. А. Динамика содержания ДНК ВПГ-1/2 в слюне у участников № 6 и 11. Значения представлены в виде log10 средних значений концентрации вирусной ДНК (МЕ/мл). Б. Динамика изменения титров антител IgG к ВПГ-1 и ВПГ-2 в плазме участника экспедиции № 6. В. Динамика изменения титров антител IgG к ВПГ-1 и ВПГ-2 в плазме участника экспедиции № 11. * – $p \leq 0,05$, ** – $p \leq 0,01$.

При этом у 1 из полярников (№ 6) отмечалось 2 раунда субклинической реактивации ВПГ-1/2 на фоне изменения титров специфических антител (Рисунок 4 А, Б). У другого участника экспедиции (№ 11) субклиническая реактивация была отмечена только на 10 месяце зимовки на фоне высоких титров антител к ВПГ-1 и отсутствия антител к ВПГ-2 (Рисунок 4 В).

Несмотря на то, что ДНК ВВО, ЦМВ, 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 инфекциям. 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.

Полученные данные позволяют выдвинуть предположения о том, что условия многомесячного пребывания на российской антарктической станции Восток оказывают существенное влияние на иммунную систему человека, вызывая ослабление иммунологического контроля латентных инфекций.

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

В рамках изоляционных экспериментов в гермообъекте с искусственной средой обитания ДНК латентных патогенов была обнаружена только в образцах слюны, в то время как в моче и плазме искомая ДНК не выявлялась. Так, в слюне 5 из 6 участников 14-суточного изоляционного эксперимента «Эскиз» (№ 1, 2, 3, 4, 5) была обнаружена ДНК ВГЧ-6. При этом у 4 испытуемых (№ 1, 2, 3, 4) максимальная концентрация вирусной ДНК была показана во второй половине периода изоляции, в то время как у 1 испытуемого (№ 5) пики содержания ДНК патогена в слюне пришлось на -7 и +7 сутки эксперимента (Рисунок 5 А). В то же время только у 1 испытуемого (№ 2) было отмечено значимое снижение титров IgG антител к ВГЧ-6 на -2 сутки эксперимента (Рисунок 5 В).

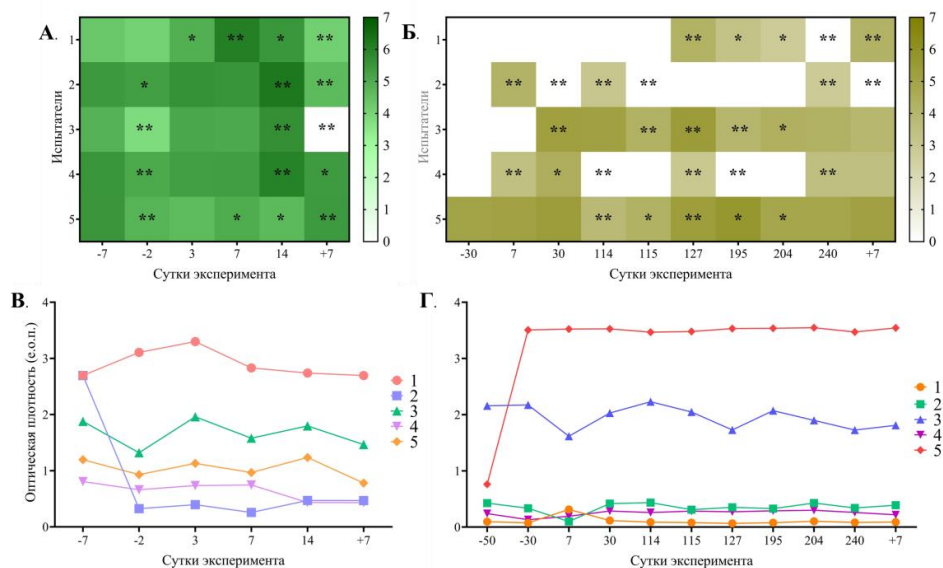


Рисунок 5. А. Динамика содержания ДНК ВГЧ-6 в слюне участников краткосрочной изоляции. Б. Динамика содержания ДНК ВГЧ-6 в слюне участников долгосрочной изоляции. Значения представлены в виде log₁₀ средних значений концентрации вирусной ДНК (МЕ/мл). В. Динамика изменения титров антител IgG к ВГЧ-6 в сыворотке участников эксперимента «Эскиз». Г. Динамика изменения титров антител IgG к ВГЧ-6 в сыворотке участников эксперимента «SIRIUS-21». * – $p \leq 0,05$, ** – $p \leq 0,01$.

Стоит отметить, что у 3 из 5 участников 240-суточного изоляционного эксперимента «SIRIUS-21» (№ 2, 3, 4) первичное обнаружение ДНК ВГЧ-6 в слюне произошло в течение

первого месяца пребывания в гермообъекте, причём у 2 испытуемых (№ 2, 4) – уже на 7 сутки эксперимента. У 1 из участников (№ 1) первичное обнаружение ДНК ВГЧ-6 в слюне пришлось на середину пребывания в условиях изоляции, в то время как у ещё 2 участников (№ 3, 4) на данный период пришёлся второй пик содержания вирусной ДНК в слюне (Рисунок 5 Б). Такая динамика концентрации вирусной ДНК в слюне на фоне высоких титров специфических антител может свидетельствовать о сохранении функциональной активности иммунной системы на фоне периодов иммуносупрессии, вызванных периодом ранней адаптации и истощением резервных возможностей организма во второй половине изоляции (Рисунок 5 Г).

Для установления взаимосвязей 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. Важно отметить, что в ходе экспериментов менялись как количество, так и направление наблюдаемых корреляций.

Так, в рамках краткосрочной изоляции отмечалось значительное количество отрицательных корреляций концентрации ДНК ВГЧ-6 в слюне с абсолютным и относительным количеством моноцитов и гранулоцитов, несущих различные Toll-подобные рецепторы (TLR), а также уровнем экспрессии генов *TLR* в данных клетках, что может свидетельствовать о снижении функциональной активности врождённого иммунитета в борьбе с латентными патогенами (Рисунок 6 Б, В). В то же время наличие положительных корреляций с гуморальными факторами и Т-клеточным звеном иммунитета на фоне отсутствия клинической картины герпесвирусной инфекции может указывать на сохранение функциональной активности адаптивного иммунитета в условиях краткосрочной изоляции (Рисунок 6 А, Г).

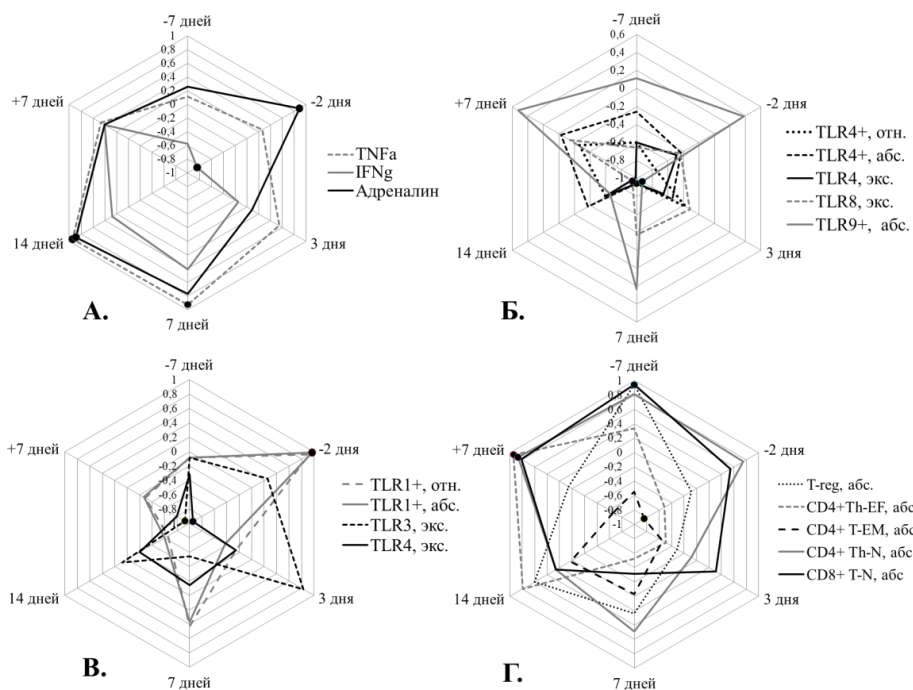


Рисунок 6. Динамика корреляций концентрации ДНК ВГЧ-6 в слюне участников краткосрочной изоляции с иммунологическими показателями крови. **А.** Корреляции уровня ДНК ВГЧ-6 с гуморальными факторами. **Б.** Корреляции уровня ДНК ВГЧ-6 с количеством моноцитов, несущих TLR, а также с уровнем экспрессии генов *TLR* в моноцитах. **В.** Корреляции уровня ДНК ВГЧ-6 с количеством гранулоцитов, несущих TLR, а также с

уровнем экспрессии генов *TLR* в гранулоцитах. Г. Корреляции уровня ДНК ВГЧ-6 с количеством клеток различных субпопуляций Т-лимфоцитов. Чёрными точками отмечены достоверные ($p \leq 0,05$) значения коэффициентов корреляции. Отн. - относительное количество клеток. Абс. - абсолютное количество клеток. Экс. – экспрессия гена. Th – Т-хелперы. ЕФ – эффекторные Т-клетки. ЕМ – клетки эффекторной памяти. N – наивные клетки.

При этом в ходе долгосрочной изоляции была выявлена всего 1 достоверная корреляция уровня ДНК ВГЧ-6 в слюне с относительным количеством Т-лимфоцитов на середине эксперимента (Рисунок 7).

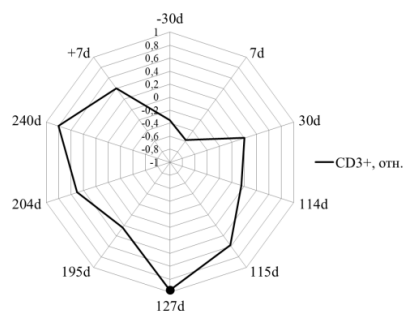


Рисунок 7. Динамика корреляции концентрации ДНК ВГЧ-6 в слюне участников долгосрочной изоляции с относительным количеством Т-лимфоцитов. Чёрной точкой отмечено достоверное ($p \leq 0,05$) значение коэффициента корреляции.

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 8).

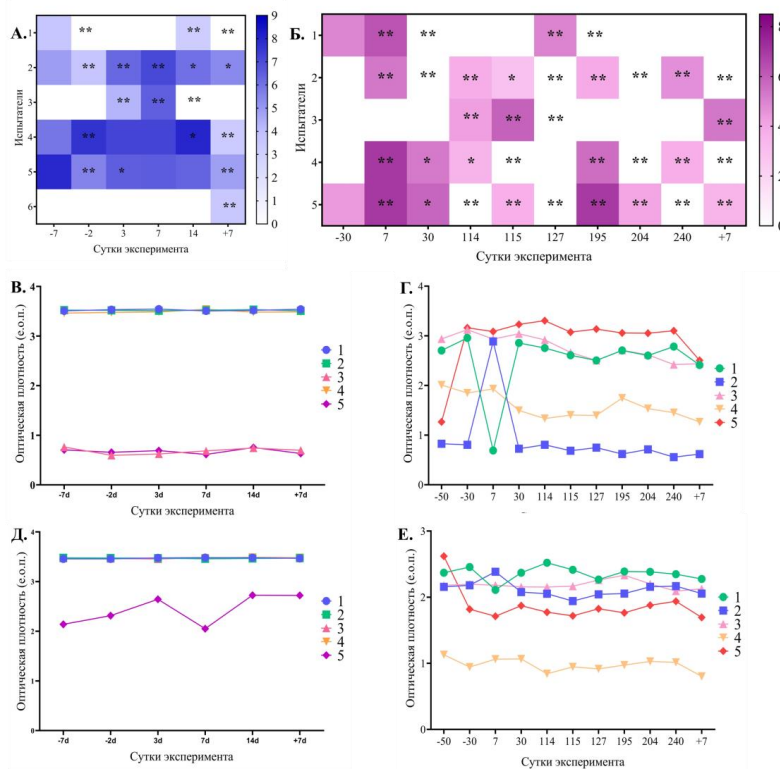


Рисунок 8. А. Динамика содержания ДНК ВЭБ в слюне участников краткосрочной изоляции Б. Динамика содержания ДНК ВЭБ в слюне участников долгосрочной изоляции. Значения представлены в виде \log_{10} средних значений концентрации вирусной ДНК

(МЕ/мл). В. Динамика изменения титров антител IgG к белку NA ВЭБ в сыворотке участников краткосрочной изоляции. Г. Динамика изменения титров антител IgG к белку NA ВЭБ в сыворотке участников долгосрочной изоляции. Д. Динамика изменения титров антител IgG к белку VCA ВЭБ в сыворотке участников краткосрочной изоляции. Е. Динамика изменения титров антител IgG к белку VCA ВЭБ в сыворотке участников долгосрочной изоляции. * $-p \leq 0,05$, ** $-p \leq 0,01$.

При этом у 3 из 6 испытуемых (№ 2, 3, 4) в рамках краткосрочной изоляции максимальное значение концентрации вирусной ДНК было выявлено во второй половине периода изоляции, а ещё у 2 испытуемых (№ 5, 6) – до и после пребывания в гермообъекте. Также у 1 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 8 А). Стоит отметить, что в ходе краткосрочной изоляции система адаптивного иммунитета более значимо влияла на динамику литического цикла ВЭБ, чем ВГЧ-6, что можно заметить по числу положительных и отрицательных корреляций концентрации вирусной ДНК с различными субпопуляциями Т-лимфоцитов (Рисунок 9).

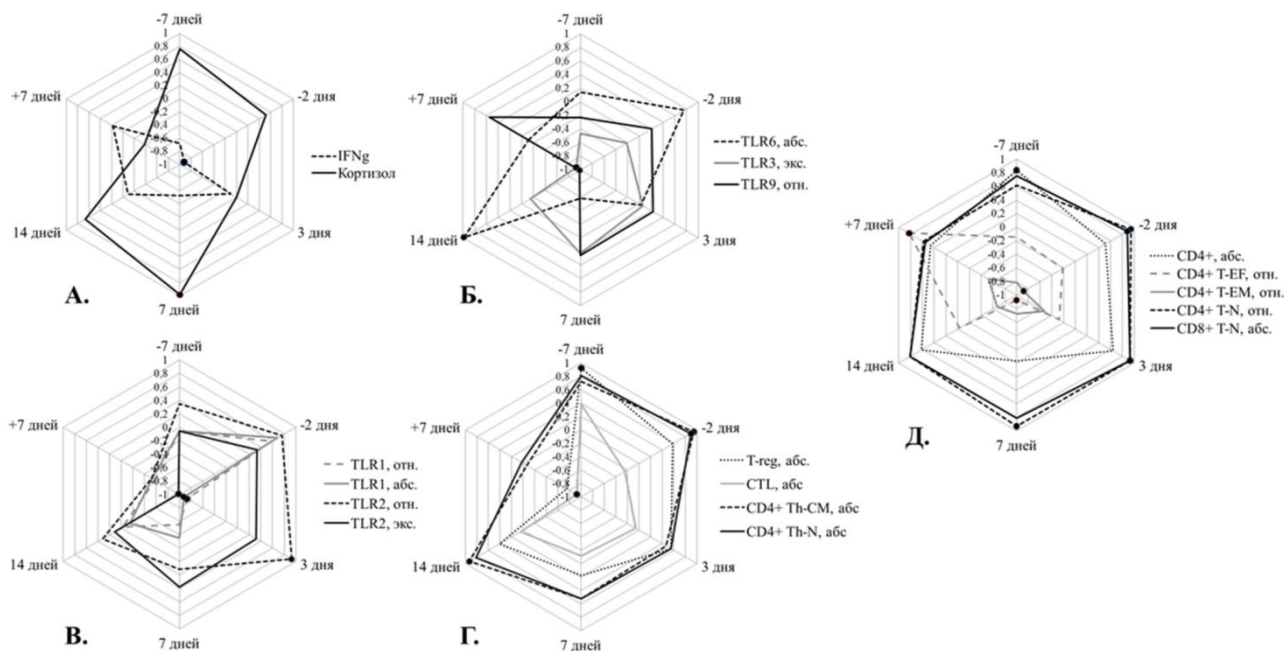


Рисунок 9. Динамика корреляций концентрации ДНК ВЭБ в слюне участников краткосрочной изоляции с иммунологическими показателями крови. А. Корреляции уровня ДНК ВЭБ с концентрацией гуморальных факторов в сыворотке крови. Б. Корреляции уровня ДНК ВЭБ с количеством моноцитов, несущих TLR, а также с уровнем экспрессии генов *TLR* в моноцитах. В. Корреляции уровня ДНК ВЭБ с количеством гранулоцитов, несущих TLR, а также с уровнем экспрессии генов *TLR* 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. Отн. - относительное количество клеток. Абс. - абсолютное количество клеток. Экс. – экспрессия гена. Th – Т-хелперы. CTL –

цитотоксические Т-лимфоциты. СМ – клетки центральной памяти. ЕF – эффекторные Т-клетки. ЕМ – клетки эффекторной памяти. N – наивные клетки.

В то же время у 2 из 5 участников долгосрочной изоляции инициация бессимптомной реактивации ВЭБ, как и в случае ВГЧ-6, пришлась на период ранней адаптации к условиям гермообъекта, а ещё у 1 – на середину эксперимента. Кроме того, на период ранней адаптации также пришлись пики содержания вирусной ДНК в слюне 2 участников эксперимента «SIRIUS-21», у которых вирусная ДНК была выявлена ещё в фоновом периоде (Рисунок 8 Б).

Важно отметить, что в рамках долгосрочной изоляции корреляционные взаимодействия уровня ДНК ВЭБ в слюне были выявлены с эффекторами именно адаптивного иммунитета (Рисунок 10).

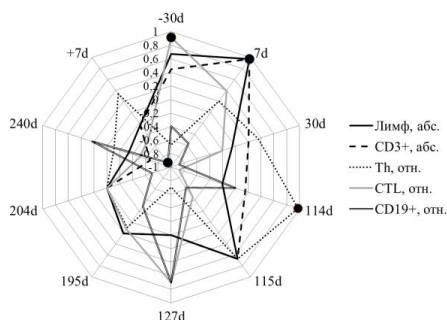


Рисунок 10. Динамика корреляций концентрации ДНК ВЭБ в слюне участников долгосрочной изоляции с иммунологическими показателями крови. Чёрными точками отмечены достоверные ($p \leq 0,05$) значения коэффициентов корреляции. Отн. - относительное количество клеток. Абс. - абсолютное количество клеток. Лимф. – лимфоциты. Th – Т-хелперы. CTL – цитотоксические Т-лимфоциты.

Кроме того, у 2 участников краткосрочной изоляции (№ 1, 5) была отмечена субклиническая реактивация ВПГ-1/2 на 3 и 7 сутки эксперимента, соответственно (Рисунок 11 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 11 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 2 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 11 Б). Кроме того, ещё у 2 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 11 Г, Д).

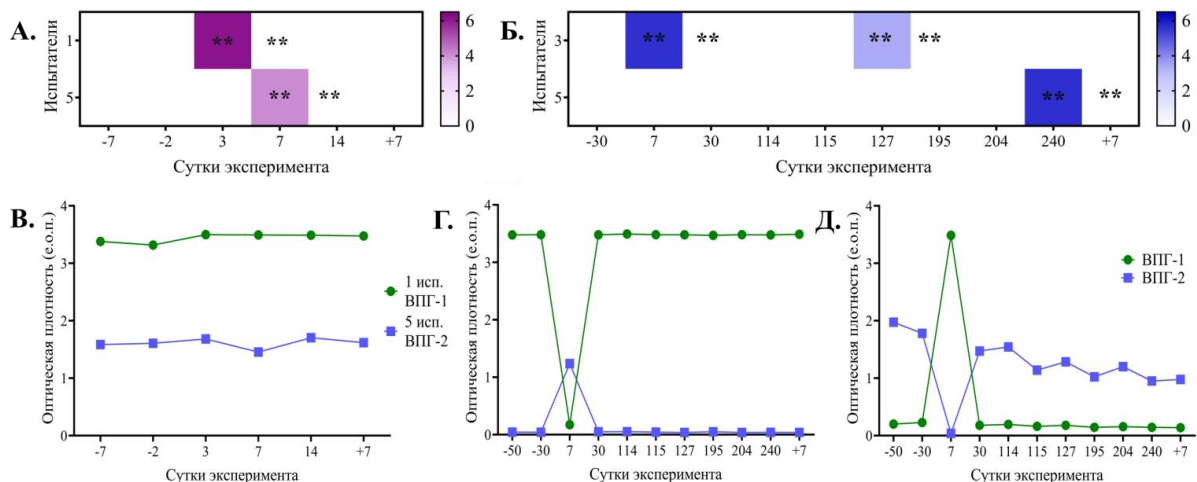


Рисунок 11. А. Динамика содержания ДНК ВПГ-1/2 в слюне участников краткосрочной изоляции. Б. Динамика содержания ДНК ВПГ-1/2 в слюне участников долгосрочной изоляции. Значения представлены в виде log₁₀ концентрации вирусной ДНК (МЕ/мл). В. Динамика изменения титров антител IgG к ВПГ-1 и ВПГ-2 в сыворотке участников краткосрочной изоляции № 1 и №5. Г. Динамика изменения титров антител IgG к ВПГ-1 и ВПГ-2 в сыворотке участника №1 долгосрочной изоляции. Д. Динамика изменения титров антител IgG к ВПГ-1 и ВПГ-2 в сыворотке участника №2 долгосрочной изоляции. * – $p \leq 0,05$, ** – $p \leq 0,01$.

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 пришлось на -2 и 14 сутки изоляции на фоне стабильно низкой концентрации специфических антител (Рисунок 12).

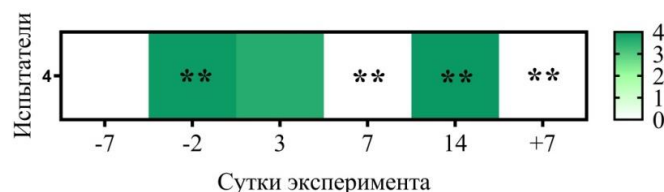


Рисунок 12. Динамика содержания ДНК *Mycoplasma hominis* в слюне участника краткосрочной изоляции №4. Значения представлены в виде log₁₀ концентрации вирусной ДНК (МЕ/мл).

Однако отсутствие реактивации других исследуемых бактериальных патогенов может свидетельствовать о сохранении функциональной активности иммунной системы.

В рамках эксперимента «SIRIUS-21» у одного из участников (№ 3) была выявлена бессимптомная реактивация бактериального патогена *Ureaplasma urealyticum* (Рисунок 13). Первичное обнаружение ДНК патогена в слюне пришлось на 7 сутки изоляции – период ранней адаптации, а повторное её появление – на середину эксперимента и на +7 сутки после его завершения. Полученные данные представляют существенный интерес, поскольку ранее субклиническая реактивация латентных бактериальных инфекций человека в условиях изоляционных экспериментов показана не была.

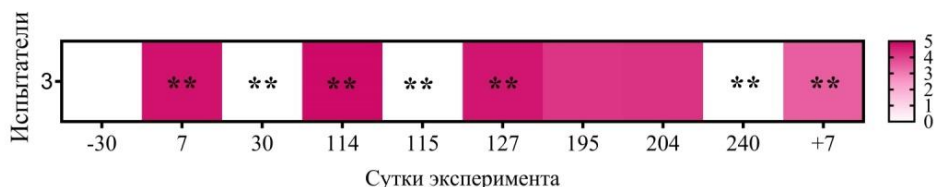


Рисунок 13. Динамика содержания ДНК *Ureaplasma urealyticum* в слюне участника долгосрочной изоляции №3. Значения представлены в виде log₁₀ концентрации вирусной ДНК (МЕ/мл).

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.

Таким образом, полученные данные позволяют сделать вывод о том, что комплекс факторов, ассоциированных с пребыванием человека в условиях гермообъекта с искусственной средой обитания, может способствовать ослаблению иммунологического контроля латентных инфекций и приводить к субклинической реактивации патогенов не только вирусной, но и бактериальной природы. При этом наиболее значимые изменения в динамике уровня ДНК латентных патогенов отмечаются в период ранней адаптации к условиям изоляции. Кроме того, наблюдаемые случаи субклинической реактивации на фоне изменения эфффекторов иммунной системы в условиях гермообъекта указывают на существенный риск развития микст-латентного инфекционного процесса, что представляет опасность как для испытуемых в наземных изоляционных экспериментах, так и для членов экипажа в КП.

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

В рамках данного этапа работы ДНК исследуемых патогенов была обнаружена в образцах слюны и плазмы испытуемых, но в моче исследуемая ДНК выявлена не была. Так, у 8 из 9 обследованных ДНК ВГЧ-6 была обнаружена в слюне хотя бы на одном из этапов эксперимента (№ 1, 2, 3, 4, 5, 7, 8, 9) (Рисунок 14 А). Причём только у 1 испытуемого первичное обнаружение вирусной ДНК пришлось на 7 сутки пребывания в иммерсионной ванне на фоне незначительного повышения титров специфических антител (Рисунок 14 А, Б). У остальных ДНК патогена выделялась в слюне уже в фоновый период эксперимента.

Интересно отметить отсутствие вирусной ДНК в слюне одного из участников (№ 3) в период пребывания в иммерсионной ванне и высокую концентрацию ДНК патогена до и после иммерсии на фоне повышения титров специфических антител в течение первой недели воздействия моделируемой микрогравитации. Также, у 2 участников (№ 8, 9) титры антител снижались на 7 день периода восстановления (Рисунок 14 Б).

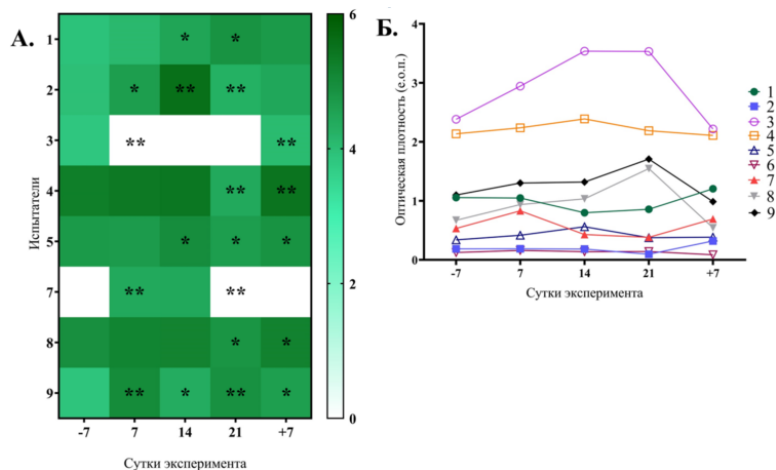


Рисунок 14. А. Динамика содержания ДНК ВГЧ-6 в слюне участников 21-суточной «сухой» иммерсии. Значения представлены в виде \log_{10} концентрации вирусной ДНК (МЕ/мл). Б. Динамика изменения титров антител IgG к ВГЧ-6 в сыворотке участников 21-суточной «сухой» иммерсии. * - $p \leq 0,05$. ** – $p \leq 0,01$.

Важно отметить роль адаптивного иммунитета в динамике литического цикла ВГЧ-6 у участников иммерсии, что можно видеть по количеству отрицательных корреляций уровня вирусной ДНК с Т-клеточным звеном иммунитета (Рисунок 15).

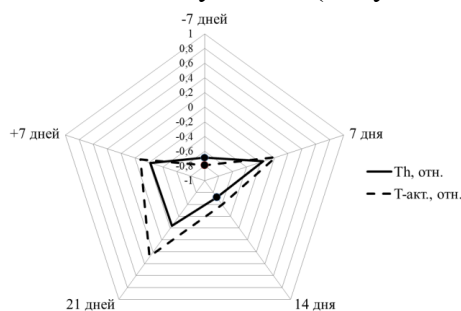


Рисунок 15. Динамика корреляций концентрации ДНК ВГЧ-6 в слюне участников 21-суточной «сухой» иммерсии с иммунологическими показателями крови. Чёрными точками отмечены достоверные ($p \leq 0,05$) значения коэффициентов корреляции. Отн. - относительное количество. Лимф. – лимфоциты. Th – Т-хелперы. Т-акт – активированные Т-лимфоциты.

Помимо ВГЧ-6, в плазме и слюне 7 из 9 испытуемых (№ 1, 2, 3, 4, 7, 8, 9) была обнаружена ДНК ВЭБ на фоне стабильного уровня специфических антител (Рисунок 16). Причём у 5 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 16 А, Б). Кроме того, у 2 испытуемых (№ 3, 9) субклиническая реактивация ВЭБ пришлась на 7 суток пребывания в иммерсионной ванне (период ранней адаптации), в то время как в середине эксперимента вирусная ДНК впервые обнаруживалась в слюне у 2 испытуемых (№ 4, 7) (Рисунок 16 Б). При этом вирусная ДНК в плазме 1 из испытуемых впервые была обнаружена на завершающем этапе иммерсии (№ 8) (Рисунок 16 А).

Важно отметить, что, несмотря на инициацию субклинической реактивации ВЭБ у некоторых испытуемых, титры специфических антител к различным белкам ВЭБ и индекс их avidности оставались преимущественно неизменными. Значимое снижение титров антител

IgG к VCA и EA было выявлено только у участника №5 на 7 суток после выхода испытуемого из иммерсионной ванны (Рисунок 16 В).

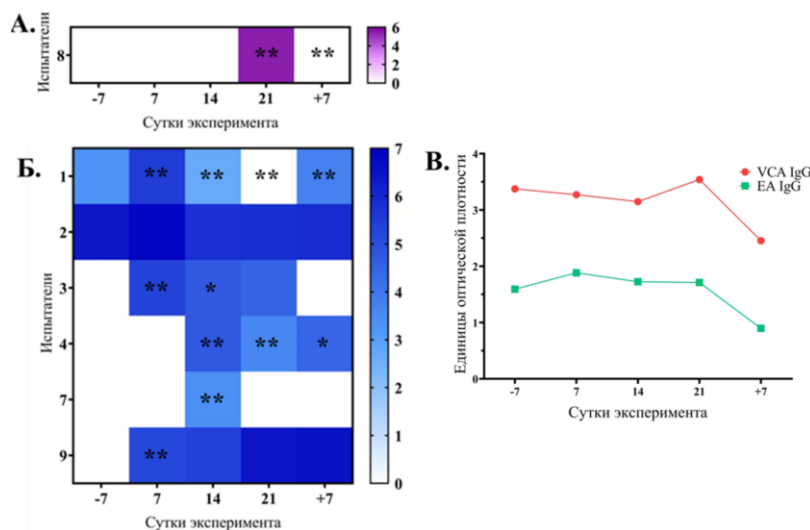


Рисунок 16. А. Динамика содержания ДНК ВЭБ в плазме участников 21-суточной «сухой» иммерсии. Б. Динамика содержания ДНК ВЭБ в слюне участников 21-суточной «сухой» иммерсии. Значения представлены в виде \log_{10} концентрации вирусной ДНК (МЕ/мл). В. Динамика изменения титров антител IgG к белкам VCA и EA ВЭБ в сыворотке участника 21-суточной «сухой» иммерсии № 5. * – $p \leq 0,05$. ** – $p \leq 0,01$.

Стоит отметить, что в фоновый период эксперимента на уровень ДНК ВЭБ в слюне оказывала прямое влияние концентрация в крови гормонов стресса – норадреналина и кортизола. При этом корреляция с уровнем кортизола сохранялась и в период ранней адаптации к условиям иммерсионной ванны, что может свидетельствовать о роли стресса в контроле иммунной системы над латентными инфекциями (Рисунок 17).

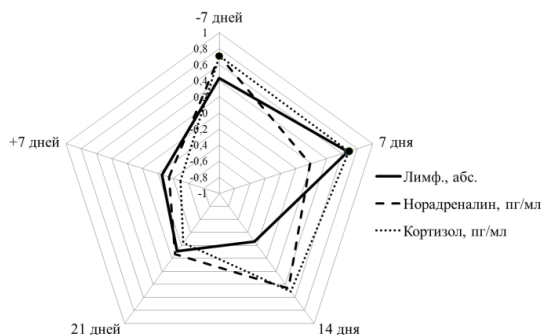


Рисунок 17. Динамика корреляций концентрации ДНК ВЭБ в слюне участников 21-суточной «сухой» иммерсии с иммунологическими показателями крови. Чёрными точками отмечены достоверные ($p \leq 0,05$) значения коэффициентов корреляции. Абс. - абсолютное количество клеток. Лимф. – лимфоциты.

Интересно, что ДНК ВПГ-1/2 выявлялась у 3 испытуемых до или после, но не во время пребывания в иммерсионной ванне (№ 1, 7, 8) (Рисунок 18 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 18 Б, В, Г). У испытуемого № 7 ДНК ВПГ-1 была обнаружена только в плазме на фоне отсутствия в крови специфических антител (Рисунок 18 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 avidности (Рисунок 18 А, Б, В, Г). Также стоит отметить, что для ВПГ не были выявлены достоверные корреляции между показателями иммунной системы и содержанием вирусной ДНК в слюне и плазме испытуемых.

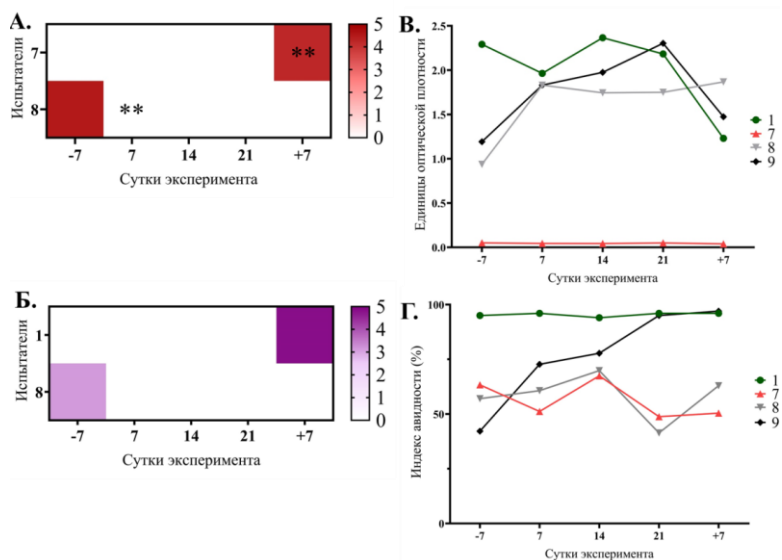


Рисунок 18. А. Динамика содержания ДНК ВПГ-1/2 в плазме участников 21-суточной «сухой» иммерсии. Б. Динамика содержания ДНК ВПГ-1/2 в слюне участников 21-суточной «сухой» иммерсии. Значения представлены в виде log10 концентрации вирусной ДНК (МЕ/мл). В. Динамика изменения титров антител IgG к ВПГ-1 в сыворотке участников 21-суточной «сухой» иммерсии. Г. Динамика изменения avidности антител IgG к ВПГ-1 в сыворотке участников 21-суточной «сухой» иммерсии. * – $p \leq 0,05$. ** – $p \leq 0,01$.

Наиболее интересным результатом данного исследования явилось выявление в слюне 2 испытуемых (№ 1, 3) ДНК *Ureaplasma urealiticum*, 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 19). При этом значимых корреляций между параметрами иммунной системы и уровнем бактериальной ДНК выявлено не было.

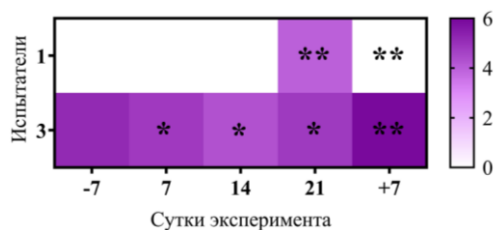


Рисунок 19. Динамика содержания ДНК *Ureaplasma urealiticum* в слюне участников 21-суточной «сухой» иммерсии. * – $p \leq 0,05$, ** – $p \leq 0,01$.

Таким образом, на основании полученных данных можно сделать вывод о значимой роли комплекса факторов, ассоциированных с 21-суточным пребыванием человека в условиях «сухой» 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.

Заключение

Комплекс стрессовых факторов, ассоциированных с КП и полярными зимовками, оказывает существенное влияние на иммунную систему, приводя к повышению риска реактивации латентных патогенов даже у потенциально здоровых обследуемых (Crucian et al., 2013, 2015, 2020; Konstantinova et al., 1993; Morukov et al., 2010). 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 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, моделируемая микрогравитация, 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. Таким образом, можно рекомендовать проводить оценку фонового иммунного статуса испытуемых, полярников и космонавтов в комплексе с обследованием их на носительство латентных патогенов вирусной и бактериальной природы с целью снижению рисков развития неблагоприятных последствий влияния изоляции, монотонии, гиподинамии, физического и психологического стресса.

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.

Полученные результаты позволяют лучше понять особенности адаптации иммунной системы человека к экстремальным условиям, а также 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

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 обитания 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 работ, опубликованных по материалам диссертации

Статьи

1. Пономарев С.А., **Шульгина С.М.**, Калинин С.А., Антропова Е.Н., Рыкова М.П., Орлова К.Д., Кутько О.В., Садова А.А. Состояние системы сигнальных образраспознающих рецепторов семейства Toll-like-моноцитов и гранулоцитов человека во время 21-суточной "сухой" иммерсии без средств профилактики // *Авиакосмическая и экологическая медицина*. 2019. Т. 53. № 2. С. 36-42.
2. Кутько О.В., Рыкова М.П., Антропова Е.Н., Калинин С.А., **Шульгина С.М.**, Садова А.А., Орлова К.Д., Киселёва Д.Д., Шмаров В.А., Васильева Г.Ю., Пономарёв С.А. Влияние 21-суточной "сухой" иммерсии на продукцию Т-лимфоцитами цитокинов, вовлеченных в регуляцию метаболизма костной ткани // *Авиакосмическая и экологическая медицина*. 2019. Т. 53. № 6. С. 42-46.
3. Калинин С.А., **Шульгина С.М.**, Антропова Е.Н., Рыкова М.П., Садова А.А., Кутько О.В., Орлова К.Д., Яздовский В.В., Кофиади И.А. Состояние системы иммунитета человека и животных при физических нагрузках различного генеза // *Иммунология*. 2019. Т. 40. № 3. С. 72-82.
4. Пономарёв С.А., Рыкова М.П., Антропова Е.Н., Кутько О.В., Калинин С.А., **Шульгина С.М.**, Садова А.А., Орлова К.Д., Шмаров В.А., Киселёва Д.Д. Цитокиновый профиль испыателей-добровольцев в 21-суточной "сухой" иммерсии // *Физиология человека*. 2020. Т. 46. № 2. С. 76-83.
5. Ponomarev S., Kutko O., Rykova M., Kalinin S., Antropova E., Sadova A., Orlova K., **Shulgina S.** Changes in the cellular component of the human innate immunity system in short-term isolation // *Acta Astronautica*. 2020. V. 166. P. 89-92.
6. Пономарёв С.А., **Шульгина С.М.**, Калинин С.А., Антропова Е.Н., Рыкова М.П., Орлова К.Д., Кутько О.В., Шмаров В.А., Власова Д.Д., Садова А.А. Состояние клеточного звена врожденного иммунитета человека во время 120-суточной изоляции в гермообъекте // *Авиакосмическая и экологическая медицина*. 2021. Т. 55. № 2. С. 35-42.
7. Власова Д.Д., Садова А.А., Галина В.С., Германов Н.С., Рыкова М.П., Антропова Е.Н., Кутько О.В., **Шульгина С.М.**, Орлова К.Д., Шмаров В.А., Лысенко Е.А., Пономарев С.А. 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.
8. S A Ponomarev, A A Sadova, M P Rykova, K D Orlova, D D Vlasova, **S M Shulgina**, E N Antropova, O V Kutko, N S Germanov, V S Galina, V A Shmarov. The impact of short-term confinement on human innate immunity // *Scientific Reports*. 2022. Vol. 12. № 1:8372
9. Ponomarev S.A., Rykova M.P., Antropova E.N., Sadova A.A., Orlova K.D., **Shulgina S.M.**, Vlasova D.D., Kutko O.V., Zhirova E.A., Lysenko E.A., Shcmarov V.A. Cytokines Production in Test Volunteers During 120-day Confinement in a Hermetically Sealed Chamber // *Advances in Systems Science and Applications*. 2022. Vol. 22, No. 4, P. 224 – 232
10. **С.М. Шульгина**, М.П. Рыкова, О.В. Кутько, В.А. Шмаров, Е.Н. Антропова, Э.А. Жирова, А.А., Е.А. Лысенко, К.Д. Орлова, Д.Д. Власова, С.А. Пономарёв. Иммунологические аспекты реактивации латентных инфекций в условиях космического полёта и Антарктики // *Физиология человека*. 2022. Т. 49. № 6. С. 1-19.
11. Шмаров В.А., Рыкова М.П., Антропова Е.Н., Кутько О.В., **Шульгина С.М.**, Орлова К.Д., Жирова Э.А., Садова А.А., Власова Д.Д., Лысенко Е.А., Кудлай Д.А., Пономарев С.А.

Показатели клеточного иммунитета человека в условиях создания искусственной гравитации с помощью центрифуги короткого радиуса // Иммунология. 2022. Т. 43. № 2. С.149 – 156.

12. Gallardo-Dodd C.J., Oertlin C., Record J., Galvani R.G., Sommerauer C., Kuznetsov N.V., Doukoumopoulos E., Ali L., Oliveira M.M., Seitz C., Percipalle M., Nikić T., Sadova A.A., **Shulgina S.M.**, Shmarov V.A., Kutko O.V., Vlasova D.D., Orlova K.D., Rykova M.P., Andersson J., Percipalle P., Kutter C., Ponomarev S.A., Westerberg L.S. Exposure of volunteers to microgravity by dry immersion bed over 21 days results in gene expression changes and adaptation of t cells // Scientific Advances. 2023. Vol. 9(34):eadg1610

13. **Шульгина С.М.**, Рыкова М.П., Кутько О.В., Шмаров В.А., Антропова Е.Н., Жирова Э.А., Орлова К.Д., Садова А.А., Власова Д.Д., Пономарев С.А. Влияние краткосрочной изоляции в гермообъекте малого объема на субклиническую реактивацию латентных патогенов человека вирусной и бактериальной природы // Авиакосмическая и экологическая медицина. 2024. Т. 58. № 1. С. 80-87.

Публикации в сборнике тезисов

1. **Каюнова (Шульгина) С.М.** «Реактивация латентных инфекций в стрессовых условиях, ассоциированных с факторами космического полёта» // Сборник тезисов по материалам «XVI Конференции молодых учёных, специалистов и студентов, посвящённой 60-летию юбилею запуска первого искусственного спутника Земли», международная конференция, 10 октября 2017, ГНЦ РФ-ИМБП РАН, Москва.

2. **Шульгина С.М.** «Реактивация латентных внутриклеточных инфекций человека в условиях 14-суточного изоляционного эксперимента «Эскиз»» // Сборник тезисов по материалам XXI Конференции молодых учёных, специалистов и студентов, посвящённой 60-летию Института медико-биологических проблем, 20-21 апреля 2023 года, ГНЦ РФ-ИМБП РАН, г. Москва.

3. **Шульгина С.М.**, Пономарёв С.А. «Влияние годового пребывания в условиях российской антарктической станции «Восток» на реактивацию латентных внутриклеточных патогенов человека» // Сборник тезисов по материалам XXVI конференции «Фундаментальная наука и клиническая медицина — 2023», 22 апреля 2023 года, Санкт-Петербургский Государственный Университет, г. Санкт-Петербург.

4. **Шульгина С.М.**, Рыкова М.П., Антропова Е.Н., Пономарёв С.А. «Реактивация латентных внутриклеточных инфекций человека в условиях 240-суточного изоляционного эксперимента «Сириус-2021»» // Сборник тезисов по материалам XVIII Конференции по космической биологии и авиакосмической медицине с международным участием «Земля-Орбита-Дальний космос», посвящённой 60-летию создания Института медико-биологических проблем. 7-9 ноября 2023, г. Москва.

5. **Шульгина С.М.** «Иммунологические аспекты реактивации моно- и микст- латентных патогенов человека в условиях кратко- и долгосрочной изоляции» // Сборник тезисов по материалам XXVII конференции «Фундаментальная наука и клиническая медицина — 2024», 22 апреля 2024 года, Санкт-Петербургский Государственный Университет, г. Санкт-Петербург.