

DOI: 10.18499/2225-7357-2021-10-4-56-67

УДК 612.017.1

03.03.04 – клеточная биология, цитология, гистология

© Коллектив авторов, 2021



## Морфофункциональные изменения периферических иммунных органов в условиях космического полета и моделирования невесомости

А. А. Корденко<sup>1, 2\*</sup>, В. В. Шишкина<sup>2</sup>, А. Н. Корденко<sup>1</sup>, Д. А. Атыкшин<sup>2, 3</sup>,  
Д. А. Соколов<sup>2</sup>, А. Г. Кварацхелия<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Воронежский государственный педагогический университет», Воронеж, Россия

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко»  
Минздрава России, Воронеж, Россия

<sup>3</sup>ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия

В настоящее время существует множество исследований, посвященных проблемам иммунитета в космических полетах. Доказано, что как кратковременное, так и длительное пребывание в условиях космоса заметно снижает иммунную функцию организма. Известны случаи развития инфекционных заболеваний у космонавтов во время полета. Имеются данные о повышении активности вирусов и микроорганизмов, способных повлиять на состояние здоровья членов экипажей. В свете предстоящей экспедиции на Марс особенно важно изучение вопроса, какие именно изменения в иммунной системе могут быть спровоцированы длительным пребыванием в условиях невесомости и другими факторами космического полета и какие профилактические меры могут помочь сохранить здоровье космонавтов как во время самого полета, так и после его завершения. Состояние иммунной системы в космосе изучено на различных уровнях, от молекулярного до органного. Отмечено изменение морфологических параметров органов иммунной системы, нарушения соотношения их морфофункциональных зон, клеточного состава. Показаны различные нарушения в сигнальных путях дифференцировки, активации и гибели клеток иммунной системы. Одной из наиболее изученных тем является зафиксированное многими исследователями снижение активности Т-лимфоцитов, однако даже в этом вопросе до конца не выяснены механизмы происходящих нарушений и их связь с условиями космического полета. Актуальность методов моделирования условий микрогравитации, таких как различные типы вывешивания, ротация на клиностате, иммобилизация обусловлена как большей их доступностью для исследования по сравнению с полетами в космос, так и важностью изучения роли различных факторов, связанных с полетом в изменениях, происходящих в организме человека и животных. В данной статье представлен обзор публикаций, посвященных широкому спектру вопросов, связанных с состоянием иммунной системы в космических полетах и условиях наземного моделирования.

**Ключевые слова:** селезенка, лимфатические узлы, невесомость, космический полет, иммунитет.

### Morphofunctional Changes in Peripheral Immune Organs in Space Flight and Weightlessness Modeling

© A. A. Kordenko<sup>1, 2\*</sup>, V. V. Shishkina<sup>2</sup>, A. N. Kordenko<sup>1</sup>, D. A. Atyakshin<sup>2, 3</sup>, D. A. Sokolov<sup>2</sup>, A. G. Kvaratskheliya<sup>2</sup>, 2021

<sup>1</sup>Voronezh State Pedagogical University, Voronezh, Russia

<sup>2</sup>N.N. Burdenko Voronezh State Medical University, Voronezh, Russia

<sup>3</sup>People's Friendship University of Russia, Moscow, Russia

Currently, there are many studies devoted to the problems of immunity in space flights. It has been proven that both short-term and long-term stay in space significantly reduces the immune function of the body. There are cases of the development of infectious diseases in astronauts during the flight, there is evidence of an increase in the activity of viruses and microorganisms that can affect the health of crew members. In the light of the upcoming expedition to Mars, it is especially important to study exactly what changes in the immune system can be triggered by prolonged stay in zero gravity and other factors of space flight and what preventive measures can help preserve the health of astronauts both during the flight itself and after its completion. The state of the immune system in space has been studied at various levels, from molecular to organ. There was a change in the morphological parameters of the immune system organs, violations of the ratio of their morpho-functional zones, and cellular composition. Various disorders in signaling pathways of differentiation, activation and death of immune system cells are shown. One of the most studied topics is the decrease in the activity of T-lymphocytes recorded by many researchers, however, even in this matter, the mechanisms of the violations occurring and their connection with the conditions of space flight have not been fully clarified. The relevance of methods for modeling microgravity conditions, such as various types of hanging, rotation on a clinostat, and immobilization is due both to their greater availability for research compared to space flights, and the importance of studying the role of various

factors associated with flight in changes occurring in the human and animal bodies. This article presents an overview of publications devoted to a wide range of issues related to the state of the immune system in space flights and ground simulation conditions and attempts to combine the results of various levels of research – molecular, cellular and morphological.

**Key words:** *spleen, lymph nodes, weightlessness, spaceflight, immunity.*

**\*Автор для переписки:**

Корденко Антон Анатольевич  
Воронежский государственный медицинский университет  
им. Н.Н. Бурденко, ул. Студенческая, 10, Воронеж,  
394036, Российская Федерация

**\*Corresponding author:**

Anton Kordenko  
N.N. Burdenko Voronezh State Medical University, ul. Studencheskaya, 10, Voronezh, 394036, Russian Federation  
E-mail: kordenko@yandex.ru

## Введение

Интерес к состоянию органов иммунной системы в условиях космического полета обусловлен имеющимися данными об актуальности проблемы инфекционной патологии в период пребывания на орбите, что связано с наличием разнообразной микрофлоры в космических кораблях [37], в том числе, и в организме космонавтов [17]. При этом доказано явление реактивации ряда вирусов, таких как цитомегаловирус, вирусов герпеса, ветряной оспы и изменение бактериальной микрофлоры у космонавтов в полете [60, 70], а также изменение состава кишечного микробиома и появление в нем вирулентных генов [47].

В связи с этими данными большое значение приобрела оценка состояния иммунной системы в условиях космического полета. Многочисленные научные работы [11, 12, 15, 51] свидетельствуют о существенных изменениях в структуре и функциях этой системы.

Прежде чем оценивать конкретные данные о влиянии факторов космического полета на периферические органы иммунной системы, приведем сведения о влиянии этих факторов и невесомости на состояние систем врожденного и адаптивного иммунитета.

Со стороны врожденных механизмов можно считать твердо установленным явлением усиление фагоцитарной активности тканей [36, 48]. Несомненным свидетельством действия факторов космического полета является отмеченный многими исследователями лейкоцитоз [14, 21, 25, 51], проявляющийся увеличением содержания лейкоцитов в исследованных тканях и жидкостях, а также снижение лимфопозза [8, 18]. Есть сообщения об увеличении отношения гранулоциты/лимфоциты [54]. Установлено, что у космонавтов в полете увеличивается содержание моноцитов в периферической крови [7, 30].

При исследовании влияния факторов космического полета на систему макрофагов [65] выявлено уменьшение количества этих клеток в крови космонавтов, ослабление процесса пролиферации макрофагов и экспрессии человеческого лейкоцитарного антигена. Существуют данные, свидетельствующие о

том, что как реальный космический полет, так и его моделирование тормозят дифференцировку макрофагов, уменьшают их количество и функциональную поляризацию и, как показал генетический анализ, перепрограммируют метаболизм [61]. Авторы наблюдали снижение уровня экспрессии генов RAS/ERK/NFkB и считают, что этот сигнальный путь является основным митогенным активатором гравитационно зависимого пути дифференциации макрофагов. Кроме того, оказалось, что микрогравитация задействует еще и p53 путь.

Приводятся данные о значительных изменениях цитоскелета в макрофагах, которые проявляются дезорганизацией пучков тубулина, виментина, интегрина и L-селектина, при относительной стабильности уровня F-актина [48]. Это имеет большое значение для понимания нарушений экспрессии генов и функции клеток. В противоположность этому при 11-дневном пребывании в невесомости не было обнаружено изменений в структуре актина и виментина в цитоскелете макрофагов [68].

Установлено ингибирующее влияние космического полета и моделированной невесомости на адгезивные способности макрофагов, связанные со снижением экспрессии ICAM-1 [46, 55].

Обнаружено нарушение баланса типично активируемых макрофагов (M1-макрофаги) и альтернативно активируемых макрофагов (M2-макрофаги) [48]. Приводятся данные о снижении в полете выработки TNF-α, фактора активирующего M1-макрофаги, но отмечается отсутствие данных о содержании аргиназы, связанной с активацией M2-макрофагов. Имеет место снижение продукции активного кислорода и азота M1-макрофагами. Авторы высказывают мнение о том, что снижение экспрессии провоспалительных цитокинов M1-макрофагами свидетельствует об иммуносупрессорном влиянии невесомости. В то же время отмечена трудная сопоставимость и противоречивость данных о влиянии космического полета на продукцию активированными макрофагами интерлейкинов [48].

На редкость едиными оказались результаты исследований количества и функциональной активности NK-клеток [19, 21, 66, 51], выявившие значительную редукцию этого клеточного фактора врожденного иммунитета.

Е.Г. Новоселова с соавт. [13] приводят данные об изменениях протеина p53 и показывают значительное усиление проявлений апоптоза в иммунных клетках. Имеются

сведения [28, 59] об увеличении экспрессии рецептора апоптоза Fas/APO-1 (CD 95). Усиление процессов апоптоза лимфоцитов подтверждается и результатами исследования фрагментации ДНК, исследованиями полимеразы и экспрессии гена p53. В пользу этого свидетельствует также повышение активности фермента 5-липоксигеназы (5-LOX). Данные об уровне ингибиторов процесса апоптоза (белок Bcl-2, белки теплового шока HSP) при невесомости противоречивы. Тем не менее, показано увеличение в крови концентрации белков теплового шока, сопровождающееся ростом количества моноцитов и гранулоцитов, экспрессирующих TLR2 и TLR4 у космонавтов во время полета [58].

При анализе состояния адаптивного иммунитета по данным многих исследователей [25, 26, 51, 69, 71], в условиях космического полета количество В-лимфоцитов крови остается стабильным. Однако, другие данные [12] свидетельствуют об увеличении содержания этих клеток в крови. Так же обнаружено увеличение количества моноцитов и В-лимфоцитов в крови и высокий уровень регуляторных цитокинов TGF- $\beta$ , IL-10 и IL-1ra в полете [21], который быстро снижался после возвращения на Землю. Тем не менее, более подробные исследования [64] показали, что количество подтипов В-клеток в крови космонавтов в течение 6-месячного полета не отличалось от предполетного уровня. При этом сохранялось стабильным содержание в плазме иммуноглобулинов IgG и IgM, а также маркера активации плазматических клеток (карра FLC), но повышалось содержание IgA. Сходные данные получены при исследовании содержания В-клеток в циркулирующей крови космонавтов в течение 6-месячного полета, которые показали стабильность их количества и неизменность репертуара иммуноглобулинов (IgM и IgD) [20].

Многие исследователи [12, 14, 25] настаивают на том, что космический полет приводит к уменьшению количества и снижению функциональной активности Т-клеточного звена иммунитета. Так же найдены признаки снижения пролиферативной активности Т-звена [21]. Снижение функциональной активности Т-клеток, нарушение созревания Т-клеток, (как CD4+ так и CD8+) подтверждается исследованием [26]. Коллективом авторов обнаружена редукция митогенстимулированной продукции IFN $\gamma$ , IL-10, IL-5, TNF- $\alpha$  и IL-6. О двухфазной реакции продукции лейкоцитами IFN  $\alpha$  и  $\beta$  сообщает G. Sonnenfeld [63]. Он наблюдал повышение уровня интерферонов, вырабатываемых в культуре лейкоцитов в процессе полета и его снижение в крови космонавтов непосредственно после приземления. В последующем [62] автор выдвигает предположение, что основной причиной нарушения иммунитета в космическом

полете является снижение уровня цитокина TNF- $\alpha$ . Данные о подавлении активности иммунной системы, прежде всего Т-системы в условиях невесомости приводятся в обзоре [28], что по мнению авторов связано с нарушениями основных путей транскрипции, таких как IL-2: PKC/NF-KB, Ras/Ap-1 и кальциневрин/NFAT. Важной сигнальной молекулой, выделяемой Т-лимфоцитами при активации, является IFN $\gamma$ , основной путь для активации макрофагов. Большинство исследований подтверждают снижение содержания самого IFN $\gamma$  и экспрессии его гена под действием микрогравитации в тканях и отдельных клетках человека и животных. М.П. Рыкова [14] считает, что наиболее важными изменениями в системе толл-подобных рецепторов (TLRs) является снижение содержания циркулирующих моноцитов и гранулоцитов, экспрессирующих TLR2, TLR4, TLR6, LPS-индуцируемых продукцию цитокинов; снижение функциональной потенции NK и Т-клеток.

Таким образом, можно заключить, что космический полет задействует все основные компоненты иммунной системы. Снижение активности врожденного иммунитета приходится рассматривать как неблагоприятное следствие космического полета. Обращает внимание, что общая фагоцитарная активность внутренней среды организма, возможно, поддерживается за счет циркулирующих компонентов – макрофагов и моноцитов.

Несомненным является факт устойчивости гуморальной составляющей адаптивного иммунитета к действию факторов космического полета. В то же время, Т-клеточная подсистема оказывается весьма чувствительной. Снижение хелперных и супрессорных функций Т-клеток может иметь значение для защиты от патогенов, проникающих в системы космического корабля.

#### *Влияние космического полета на морфофункциональное состояние селезенки*

Переходя к анализу вопроса о влиянии факторов космического полета и моделирования невесомости на селезенку, многочисленные данные свидетельствуют о снижении размеров органа и содержания в нем клеток в результате космического полета. Это явление не зависит от вида животных и отмечено у крыс [9, 34], мышей [18, 32, 53] и монгольских песчанок [8]. Снижение веса селезенки наблюдалось вне зависимости от длительности космического полета, во всяком случае, в сроки от 10 дней [34] и до 30 суток [7, 53]. Отмечено сохранение дефицита массы органа у мышей в течение 7 суток после приземления [53], при этом нормализация веса селезенки у крыс наблюдается уже к 22-м суткам [9]. В то же время не выявлено достоверных

изменений нормализованного веса селезенки у мышей в опытах с антиортостатическим вывешиванием в течение 21 суток [30].

Значительный интерес представляют результаты исследования микроструктуры селезенки. Через 2 суток после 22-дневного полета уменьшалась площадь как белой, так и красной пульпы на 21% и 19% соответственно [9]. При этом в красной пульпе исчезали очаги эритроцитарного кроветворения, а в белой уменьшалось представительство малых лимфоцитов и делящихся клеток в светлых центрах фолликулов. В белой пульпе увеличивалось число и размеры светлых центров, однако мантийная зона оставалась узкой. Через 27 суток активировались процессы пролиферации как в белой, так и в красной пульпе. При анализе мазка спленоцитов после 22-суточного полета крыс автор [9] отмечала снижение частоты обнаружения незрелых лимфоцитов на 17%, плазмочитов – на 59%, при увеличении доли сегментоядерных нейтрофилов на 150%.

У монгольских песчанок после 12-суточного полета обнаружили, что площадь красной пульпы резко увеличена, имеют место фиброз и очаги кровоизлияния [8]. Кроме того, усилены процессы деструкции клеток, подавлен лимфоцитопоз, уменьшено количество митозов и бластных форм и резко снижена макрофагальная активность. При этом не определялись плазматические клетки, что свидетельствует об угнетении иммуноцитопоза. В периаартериальной лимфоидной муфте исчезают митозы и бластные формы, резко уменьшено количество больших лимфоцитов, плазмочитов и макрофагов, но появляются нейтрофильные лейкоциты.

В исследовании на мышах после пребывания в космосе в течение 30 суток получены сходные данные о реакции клеточного состава лимфоидной ткани селезенки [7]. Установлено, что после космического полета в центрах размножения лимфоидных узелков значительно уменьшено содержание малодифференцированных клеток, исчезают клетки с картинами митозов. Резко снижается доля зрелых плазмочитов, отмечается тенденция в увеличении числа деструктивно измененных клеток, в то же время макрофагальная активность клеток резко снижается. В периаартериальных лимфоидных муфтах селезенки мышей после космического полета отсутствуют клетки с картинами митозов, исчезают бласты, значительно уменьшается доля больших лимфоцитов. При этом отмечено снижение числа антителпродуцирующих клеток – плазмочитов и уменьшение доли малых лимфоцитов. В то же время на фоне резкого усиления процессов деструкции клеток, содержание макрофагов снижается [7].

При исследовании экспрессии клеточных маркеров лимфоцитов, большинство ав-

торов находят признаки снижения различных субпопуляций лимфоцитов в селезенке животных после космического полета. У крыс, пребывавших в полете всего 8 суток, наблюдается снижение пролиферации лимфоцитов в селезенке [22].

В серии работ [18] с пребыванием мышей и крыс в космосе в течение 13–14 суток у мышей в селезенке после 13-суточного космического полета было выявлено снижение количества лимфоцитов, моноцитов/макрофагов и гранулоцитов при сохранении процентного соотношения различных форм. Установлено, что в клетках селезенки пролиферативный ответ В-клеток на липополисахаридный митоген снижен. Авторы приводят данные о разнонаправленном действии космического полета на экспрессию генов бластогенеза в селезенке. О снижении количества Т- и В-лимфоцитов в селезенке у другого вида животных, у крыс после космического полета сообщается в работе W.J. Kraemer с соавт. [41].

Равномерное снижение содержания всех субпопуляций селезеночных лимфоцитов (Т-, Th-, Тс-, В- и NK-клеток), при тенденции к снижению экспрессии Т-регуляторных лимфоцитов (CD4+, CD25+ и CD8+, CD25+) последовательно отмечают у мышей после полета в течение 13 дней авторы работ [57, 56]. Кроме того, отмечено [36] снижение популяции лейкоцитов/макрофагов, экспрессирующих интегрин (CD11b+). В клеточной культуре спленоцитов, полученных из селезенки мышей, побывавших в 13-суточном полете, авторы нашли признаки активации фагоцитоза. При этом авторы не наблюдали изменений доли Т-хелперов (CD4) и цитотоксических лимфоцитов (CD8 и CD28). Экспрессия рецептора интерлейкина IL-2 (CD25) снижена, как в CD4+, так и CD8+ спленocyтaх. При стимуляции клеточной культуры конканавалином А, содержание CD4+ у полетных мышей было значительно снижено. При использовании агонистов TLR-2 (зимозана), TLR-4 (липополисахаридов), TLR-5 (флагелина), фактора некроза опухолей (TNF) были выявлены 2 субпопуляции спленоцитов, экспрессирующих молекулы главного комплекса гистосовместимости (МНС-I). При этом для МНС-I экспрессия в спленocyтaх полетной группы была значительно выше контроля. Для МНС-II никакой разницы между группами не было. При использовании всех культуральных сред количество клеток с экспрессией интегринa (CD11c) дендритных клеток в полетной группе была значительно ниже. Снижалась экспрессия CD11c+МНС-I+ в полете, а экспрессия CD11c+МНС-II+ повышалась.

При моделировании микрогравитации антиортостатическим вывешиванием в наземных условиях изменения, характерные для условий полета, были слабо выраженными,

за исключением изменений интегрина нейтрофилов [57]. При объяснении отмеченных изменений иммунных свойств обсуждаются три гипотезы: нарушений гемопоэза лейкоцитов, системных повреждений тканей и изменения продукции цитокинов. В последующем эти авторы отмечают увеличение в полете доли Т-цитотоксических лимфоцитов, что приводит к уменьшению CD4/CD8 отношения. Интересно, что исследователи нашли сниженной фагоцитарную активность селезенки при усилении явлений оксидативного стресса и связывают это со снижением количества гранулоцитов [57].

Эти данные частично совпадают со сведениями, сообщенными К.М. Kopydlowski с соавт. [40], которые установили, что при антиортостатическом вывешивании мышей не происходило изменения секреции макрофагами простагландина (E2), TNF $\alpha$ , интерлейкина IL-1 и обусловленной макрофагами цитотоксичности. В то же время пролиферативный ответ Т-клеток на митогены был существенно усилен. Количество Т-лимфоцитов (CD3) было снижено на 11.3% при незначительном изменении количества CD19+В-клеток у мышей после 13-суточного космического полета [33]. При этом количество НК-клеток было увеличено в 2.3 раза. Способность стимулированных митогеном после пребывания в полете спленоцитов к продукции IL-2 снижена, а продукция IL-10 и интерферона (IFN $\gamma$ ) увеличена, что расценивается авторами как проявление иммуносупрессорного влияния космического полета. Авторы также сообщают об изменениях экспрессии генов спленоцитов. Они обращают внимание на наблюдаемое снижение выраженности ДНК- и митохондриально-зависимого апоптоза. О последнем свидетельствует подавление генов сигнализации апоптоза каспазы-8 и белка Вах. Эти процессы происходят параллельно с задержкой клеточного цикла в спленоцитах.

Представляют интерес наблюдения [67], которые сообщают о снижении количества В-клеток на 41% в селезенке мышей через 7 дней после 30-суточного космического полета. При этом отмечается увеличение количества Т-клеток (CD3+, CD4+), что авторы рассматривают как компенсаторную реакцию. Регулятор апоптоза Bак1 был у полетных мышей в 3 раза ниже контрольного уровня и не восстановился в конце периода реадaptации. Содержание в селезенке протеина программированной смерти (Pdcd4) и серинпротеинкиназы (Stk24) у мышей сразу после приземления не изменялось, но существенно уменьшалось через неделю после приземления. Произошедшие изменения выраженности иммунных составляющих авторы связывают с возможностью инфицирования мышей в космическом корабле.

Большой интерес представляют результаты опыта [43]. Он отличается тем, что материал селезенки для исследования забирали не только на Земле, но и в процессе космического полета. Было выяснено, что активность Т-спленоцитов, полученных в космосе, снижена. В то же время, в селезенке крыс, взятой сразу после приземления, пролиферация клеток не уменьшалась, а в материале, полученном на 14-й день после приземления, она увеличивалась. Активность НК-клеток к тестовым 51Cr-клеткам снижалась, как в материале, забранном в полете, так и сразу после приземления, но восстанавливалась к 14-му дню. Однако, исследование цитотоксичности с меченым уридином и рибонуклеазой не выявило различий между материалом, полученным в космосе и на Земле. Продукция IL-1, IL-2, TNF $\alpha$ , TNF $\beta$  в материале селезенки, взятом во время полета, уменьшалась, а в образцах, полученных после полета, отмечалось только повышение TNF $\alpha$ . При этом снижалась экспрессия INF $\alpha$  и INF $\gamma$ .

Имеется довольно большое количество исследований, посвященных влиянию космического полета на продукцию интерлейкинов спленоцитами. Большинство исследователей сообщают о снижении выработки активированными спленоцитами таких провоспалительных цитокинов как IL-2 и INF $\gamma$ , происшедшей после полета [33, 34, 49]. В то же время приводятся данные о повышении продукции послеполетными спленоцитами IL-10 [33, 48]. Имеются сведения о снижении секреции IL-4 и интегрин LFA $\alpha$  и LFA $\beta$  [18], а также о повышении выработки фактора роста IL-3 [43]. При этом не обнаружено существенного влияния космического полета на продукцию спленоцитами IL-6 [22], а в работе [18] отмечено ее повышение. Показано, что у крыс после 7 дней космического полета спленоциты, стимулированные конканавалином А, снижают продукцию IFN $\gamma$ , но не изменяют выработку IL-3 [31]. Повышение экспрессии интегрин LFA $\alpha$  и LFA $\beta$  наблюдается в спленоцитах крыс в результате космического полета [34]. При этом увеличивается содержание и интенсивность флуоресценции CD4, CD8 и В-спленоцитов (карра). Отмеченные изменения, несмотря на некоторые несовпадения, могут трактоваться в пользу противовоспалительного влияния космического полета на функции иммунитета.

Относительная малочисленность представленных данных и наличие некоторых несовпадений заставляют обратиться к результатам опытов по моделированию факторов космического полета на Земле. Большинство исследователей широко используют модели искусственного воспроизведения невесомости методами вывешивания, центрифугирования и ротации в клиностате.

В дополнении к представленным ранее сведениям можно привести данные [72] показывающие, что моделирование невесомости путем вывешивания мышей в течение 4 дней снижает содержание клеток в селезенке. При этом резко уменьшается количество Т-лимфоцитов и, в меньшей степени, В-лимфоцитов. Авторы выявили значительное увеличение содержания спленоцитов с признаками апоптоза и связывают потерю клеток с этим явлением. J.W. Armstrong с соавт. [16], напротив, обнаружили увеличение пролиферативной активности Т-лимфоцитов в селезенке мышей после 11-суточного антиортостатического вывешивания. При более длительном вывешивании подтверждаются данные о значительном уменьшении количества клеток в селезенке при сохранении ее веса, причем наиболее заметным является снижение количества В-клеток при отсутствии достоверных изменений количества Т-клеток (CD3+) [41]. Однако, отношение Th/Tc было уменьшено, а реакция на стимуляцию митогенами была снижена для обеих Т-форм, а более всего для В-клеток [30]. Сходные данные были получены при вывешивании мышей в течение 28 дней [27]: содержание Т-лимфоцитов в селезенке не изменялось, но количество В-лимфоцитов (субпопуляция B220+) уменьшалось. Имеются некоторые результаты исследования продукции интерлейкинов в селезенке в условиях моделирования условий микрогравитации. Так, в опытах с мышами по моделированию невесомости в селезенке обнаружено повышение уровня продукции IL-1b, при этом уровень IL-2 снижался, а IL-6, IFN $\gamma$  и TNF $\alpha$  не изменялись [29]. В исследовании экспрессии генов IL-2, IL-2ra и IFN $\gamma$  в активированных спленоцитах при наземном моделировании невесомости в клиноstate [49] было установлено значительное подавление иммунных функций. При этом авторы показали хорошее совпадение результатов, полученных в полете и в клиноstate.

Резюмируя доступные сведения о влиянии реальной невесомости и методов ее моделирования на морфофункциональное состояние селезенки, можно отметить многократно подтвержденное ингибирующее влияние этих факторов на структуру и иммунные функции селезенки. При этом остается ряд несоответствий в конкретных результатах исследований, что требует уточнения в дальнейшем.

#### *Влияние космического полета на морфофункциональное состояние лимфатических узлов*

В работе Г.Н. Дурновой с соавт. [9] при исследовании воздействия факторов 22-суточного космического полета на лимфатические узлы крыс отмечено явление гипопла-

зии, обусловленной снижением количества лимфоцитов в корковом веществе. Наряду с этим замечено, что в герминативных центрах лимфатических узлов значительно реже встречались незрелые клеточные формы и делящиеся клетки. Сходные данные получили L.M. Kraft с соавт. [42], отметив в качестве основных изменений в структуре паховых лимфатических узлов, вызванных космическим полетом, выраженное и широко распространенное явление гипоплазии лимфоцитов, а также появление многочисленных очагов пикнотически измененных клеток и скоплений «пылевидного мусора».

При исследовании реакции периферических лимфоузлов (брыжеечных, шейных и паховых), выполненных на мышах после 30-дневного космического полета, показано наличие общей картины изменений, которые выражались в уменьшении индекса корковое/мозговое вещество, снижении пролиферативной активности лимфоцитов, уменьшении количества бластных форм, плазмоцитов, макрофагов и ретикулярных клеток [2]. Однако выявлялись определенные органно-особенности. В брыжеечных узлах наиболее выраженным было увеличение площади паракортикальной зоны и мозгового синуса, а в шейных лимфоузлах мышей полетной группы отмечалось увеличение площади коркового плато на фоне уменьшения размеров остальных структурных зон. Данные, полученные в космических полетах, хорошо согласуются с данными наземного моделирования условий невесомости, наиболее распространенным из которых является антиортостатическая иммобилизация.

В опытах на крысах с 30-суточной гипокинезией [5] выявили массовую гибель клеток лимфоидного ряда в брыжеечных лимфоузлах, угнетение процессов лимфопоэза, уменьшение количества плазматических клеток и макрофагов. Через один месяц восстановительного периода появляются морфологические признаки усиления лимфопоэза, увеличивается количество плазматических клеток и макрофагов, что можно рассматривать как признаки восстановления гуморального и клеточного иммунитета. Тем не менее, полного восстановления цитологических показателей не отмечено, что свидетельствует о незавершенности процессов реадaptации иммунной системы к условиям Земли.

После сочетанного воздействия антиортостатической гипокинезии, чередующегося с сеансами центрифугирования (1.2 g) в паховых лимфатических узлах у обезьян наблюдалось уменьшение плотности распределения лимфоидных клеток в корковом веществе и в мягкотных тяжах, а также опустошение мозговых синусов [10]. Количество лимфоидных узелков в лимфатических узлах обезьян после воздействия увеличивалось в 1.5–2 раза.

Встречались узелки как с центром размножения, так и без него. При этом лимфоидные узелки встречались и в мозговом веществе. Центры размножения лимфоидных узелков имели разнообразную цитоархитектонику: встречались центры опустошенные, с обнаженной стромой, в которой отсутствовали клетки в стадиях митоза. Чаще, чем в контроле, встречались плазматические клетки, макрофаги и деструктивно измененные клетки.

В корковом веществе наиболее уязвимой оказалась паракортикальная (Т-зависимая) зона. Наряду с этим наблюдалось увеличение числа и размеров лимфоидных узелков (В-зона). В периодах реабилитации на 20-е и 35-е сутки структурно-функциональное состояние В-зон (лимфоидные узелки, мякотные тяжи) в лимфатических узлах нормализовалось. Показатели клеточного состава практически не отличались от фоновых значений. Площадь паракортикальной зоны, наоборот, продолжала сокращаться, восстановления клеточного состава в этой зоне не отмечалось, что свидетельствует о глубоко нарушенном Т-клеточном звене иммунитета. Мякотные тяжи в лимфатических узлах обезьян после воздействия, в основном, широкие с неравномерной плотностью расположения клеток. Как правило, ближе к воротам лимфатического узла плотность расположения клеток в мякотных тяжах уменьшалась. Гистологическая структура мякотных тяжей в лимфатических узлах обезьян в реабилитационном периоде практически не отличалась от показателей до эксперимента: мякотные тяжи были узкие, имели низкую плотность расположения клеток [10].

Снижение в лимфоузлах продукции ИЛ-2 в ответ на стимуляцию Т-клеточным митогеном было описано у крыс после 10-дневного полета [34]. При этом процент маркера Т-клеток С2 увеличивался, а С5 уменьшался. Процент клеток, экспрессирующих интегрин LFA-1  $\alpha$  и  $\beta$ , в лимфоузлах снижался. Эти данные подтверждаются в исследовании мышей после 91-дневного полета, которое выявило, что продукция ИЛ-2 и TGF- $\beta$ 1 была снижена как в паховых, так и в плечевых лимфоузлах [50].

В то же время, имеются альтернативные данные. Так исследование интенсивности синтеза ДНК и продукции ИЛ-2 при стимуляции Т-митогенами в культуре ткани, полученной из паховых лимфоузлов крыс, побывавших в 4-дневном космическом полете, авторы не обнаружили признаков пролиферации лимфоцитов и изменений интенсивности синтеза интерлейкина [52]. У крыс, пребывавших в полете 8 суток, не обнаружено изменений уровня пролиферации лимфоцитов в паховых и подмышечных лимфоузлах при стимуляции Т- и В-агонистами [22]. Такие результаты, вероятно, можно объяснить краткосрочностью

полетов. При этом К. Horie с соавт. [35] также не нашли изменений в состоянии Т- и В-зависимых зон паховых лимфоузлов мышей, а также экспрессии генов иммуногенеза после 35-суточного космического полета.

В связи с недостаточностью данных о состоянии иммунных факторов лимфоузлов, исследования были продолжены в опытах по стимуляции продукции интерлейкинов в культуре клеток лимфоузлов, полученных от животных после космического полета [34, 50, 57], а также при исследовании гомогенизированных лимфатических узлов животных, побывавших в космосе. В эксперименте с моделированием условий космического полета отмечают разнонаправленное действие различных митогенов на пролиферацию лимфоцитов и продукцию ИЛ-2 в паховых лимфатических узлах крыс после космического полета [16, 29, 34, 52]. При этом авторы [52] констатируют нормальную экспрессию ИЛ-2 и реакцию В-клеток на митоген, что, по их мнению, не дает возможности объяснить снижение пролиферации лимфоцитов в полете только фактором дефицита взаимодействий антиген-рецептор/лиганд, экспрессии маркеров клеточной поверхности или ИЛ-2. В то же время в работе [50] авторы свидетельствуют о повышении уровня ИЛ-2, общего и активного TGF- $\beta$ 1 в гомогенизированных паховых и плечевых узлах мышей в эксперименте с 91-дневным космическим полетом. Определенный интерес представляют данные К. Felix с соавт. [29], которые после недельной антиортостатической иммобилизации обнаружили в лимфоузлах мышей повышение уровня ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, TNF $\alpha$  и понижение уровня ИЛ-2 и INF $\gamma$ , при сохранении значений ИЛ-3 на исходном уровне.

Таким образом, большинство авторов склоняются к мнению об ингибирующем влиянии реальной и моделированной микрогравитации на состояние иммунных составляющих лимфатических узлов. Остается неясным вопрос об особенностях реакции соматических и висцеральных лимфоузлов.

#### *Влияние космического полета на лимфоидную ткань в пищеварительной и дыхательной системах*

Прежде всего, отметим крайнюю немногочисленность работ и отсутствие данных о состоянии иммунных составляющих лимфоидных миндалин глотки, желудка и органов мочевыделительной системы.

При исследовании лимфоидных структур тонкой кишки мышей было установлено, что 30-суточный космический полет вызвал существенные изменения, которые были наиболее выражены в строме ворсинок и проявлялись уменьшением содержания большинства иммунных клеток органа [1]. Было снижено

количество малых и средних лимфоцитов, бластных форм, при этом отмечено существенное уменьшение содержания молодых плазматических клеток, нейтрофилов и макрофагов. В межкриптальной строме кишки большинство отмеченных изменений было менее выражено и сочеталось с увеличением плотности содержания нейтрофилов.

Значительно более подробно изучено влияние невесомости с помощью моделирования в наземных условиях. При исследовании влияния 30-суточной гипокинезии на лимфоидные структуры двенадцатиперстной кишки крыс обнаружено уменьшение количества лимфоцитов за счет их массовой деструкции [3]. Одновременно обнаруживается уменьшение числа плазматических клеток. Вместе с тем повышается содержание эозинофилов, преимущественно, в строме ворсинок. В лимфоидных бляшках снижается количество малодифференцированных клеток, лимфоцитов и плазматических клеток, резко уменьшается количество митозов, но увеличивается содержание макрофагов. Напротив, в межузелковой зоне на фоне резкой лимфопении, увеличивается присутствие малодифференцированных клеток, плазматических и эозинофилов. По мнению авторов, обнаруженная динамика свидетельствует о снижении процессов лимфопоэза и бласттрансформации иммунных клеток в центрах размножения лимфоидных узлов [3].

Показано, что наземное пребывание мышей в технических условиях космического полета в течение 30 суток приводит само по себе к значительным изменениям иммунного статуса тощей кишки [6]. Авторы отмечают выраженные признаки разрушения лимфоцитов, элиминацию макрофагов, обеднение стромы плазматическими клетками, при этом имеет место инфильтрация органа нейтрофилами. Наибольшие изменения отмечаются в строме ворсинок, при относительной стабильности межкриптальной стромы.

Дальнейшие исследования показали, что у мышей при антиортостатическом моделировании микрогравитации на 21-е сутки происходит нейтрофильная инфильтрация стенки во всех отделах тонкой кишки, при этом более половины нейтрофилов теряют экспрессию интегрин CD11b [44]. С другой стороны, при вывешивании снижено содержание Т-лимфоцитов, как в дренируемых кишечных лимфоузлах, так и в собственной пластинке слизистой. В лимфоузлах снижается содержание CD8+ и CD4+, наивных (CD44lo) и активированных (CD44hi) Т-клеток. В экстрактах кишки значительно повышено содержание IL-1b. При этом имеются признаки усиленного регулирующего влияния вывешивания на продукцию этого цитокина, при отсутствии достоверных изменений IL-6, IL-17a, IL-18, IL-22, IL-23 и IFN-γ. Напротив, умень-

шено регулирующее влияние на образование IL-1<sub>ra</sub> и IL-10. Не выявлено изменений содержания TGF-β. В собственной пластинке слизистой обнаружено увеличение продукции IL-1b, а продукция IL-10 подавлена. При этом уровень IL-22 и IL-23 оставался неизменным. Все перечисленное позволяет авторам считать, что происходящий дисбаланс, связанный с усилением провоспалительных тенденций и снижением противовоспалительных факторов, усиливает риск воспалительных изменений в кишке при гипокинезии [44].

Существенное влияние симуляции невесомости на структуру тонкой кишки проявляется деструкцией ворсинок, дилатацией кровеносных сосудов и застоем, увеличением количества воспалительных клеток в подслизистом слое [39]. В строме кишки появляются признаки некроза, сочетающиеся с увеличением экспрессии Вах-протеина и снижении Bcl-2 формы. Нарушается структура плотных контактов, снижается экспрессия окклюдина, клаудинов-1 и 5, E-кадгерина. В сыворотке крови увеличивается IFN-γ, IL-4, диаминоксидазы (DAO), но сохраняется неизменным уровень IL-2, уровень иммуноглобулина SIgA падает. Таким образом, антиортостатическое вывешивание вызывает патологические изменения механических свойств кишечного барьера, включая повреждение ворсинок, нарушения регуляции плотных контактов, стимуляцию апоптоза и увеличение кишечной проницаемости. В последующих исследованиях авторы описывают зависимость (корреляцию) SIgA с содержанием ряда метаболитов в подвздошной кишке [38].

Исследование иммунных структур толстой кишки выполнено в работе [4] и, как показали исследования слепой кишки крыс, при 30-суточной гипокинезии снижается плотность распределения лимфоидных клеток в илеоцекальном углу, при относительной стабильности в остальных отделах. При этом происходит разрушение и убыль средних и малых лимфоцитов. Одновременно происходит увеличение количества плазматических клеток в подэпителиальной выстилке илеоцекального угла при одновременном уменьшении количества плазматических клеток во всех остальных отделах слепой кишки. Важным следствием гиподинамии можно считать, обнаруженное уменьшение содержания макрофагов в собственной пластинке слизистой и межкриптальной строме во всех отделах слепой кишки. Кроме того, отмечено увеличение количества гранулоцитов в илеоцекальной зоне. Также приводятся данные об увеличении в толстой кишке количества иммунных клеток, экспрессирующих МНС-II [24].

Имеются работы по влиянию моделированной микрогравитации на структуру легких [45]. При моделировании невесомости пребыванием в течение 3 суток в клиностате в



лимфоцитах крыс, полученных из ткани легких и стимулированных конкавалином А, обнаружено снижение пролиферации. Отмечено снижение содержания лимфоцитов с экспрессией IL-2 и трансфериновых рецепторов (CD71). В другом опыте приводятся, в определенной степени, противоположные данные [23]. В опытах с моделированием невесомости найдено повышение экспрессии иммунологически важных клеток: CD3+T, CD4+T, CD8+T, и CD68+ макрофагов. При этом уровень экспрессии интерлейкинов IL-1 $\beta$ , IL-6, и IL-18 в ткани легких был повышен.

### Заключение

Проведенное исследование состояния вопроса о влиянии космического полета и невесомости на морфофункциональное состояние периферических органов иммунной системы показало недостаточную изученность вопроса. Это, прежде всего, объясняется технологическими условиями космических полетов, затрудняющими получения биологического материала в достаточном объеме.

К вопросам, требующим новых исследований, прежде всего, относятся следующие:

- вопросы гистотопографических особенностей основных иммунокомпетентных клеток в пределах селезенки и лимфоузлов;
- вопросы развития морфологических изменений в зависимости от продолжительности космического полета и, особенно, в период реадaptации к условиям Земли;
- оценка вклада фактора невесомости в комплекс адаптивных и деструктивных процессов в периферических иммунных органах.

### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### Список литературы

1. Аминова Г.Г. Цитоархитектоника слизистой оболочки тощей кишки мышей C57BL/6 в контроле и после космического полета. Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2019;3:165–8 [Aminova GG. The cytoarchitectonics of mucous membrane of jejunum of mice C57BL/6 in control and after space flight Journal of New Medical Technologies, Eedition. 2019;3:165–8] (in Russian). doi: 10.24411/2075-4094-2019-16369
2. Булекбаева Л.Э., Демченко Г.А., Ильин Е.А. Структурно-функциональное состояние лимфоидной ткани лимфатических узлов мышей после 30-суточного космического полета на борту космического аппарата «Бион-М1». Авиакосмическая и экологическая медицина. 2015;49(4):9–14 [Bulekbaeva LE, Demchenko GA, Ilyin EA, Erofeeva LM. Structural-functional status of the lymph tissue of mice lymphatic nodes following the 30-day flight onboard spacecraft BION-M1. Aerospace and Environmental Medicine. 2015;49(4):9–14] (in Russian).
3. Васянина К.А., Вовкогон А.Д. Цитоархитектоника лимфоидных образований стенки 12-перстной кишки в норме и при 30-суточной гипокинезии. Морфологические ведомости. 2013;4:103–5 [Vasyanina KA, Vovkologon AD. Cytoarchitectonics of lymphoid masses of duodenum paries with normal ranges and under 30-day hypokinesis. Morphological Newsletter. 2013;4:103–5] (in Russian).
4. Ганиева А.И. Влияние 30-ти суточной гипокинезии на лимфоидную ткань в стенках слепой кишки крыс. Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2009;4:84–90 [Ganieva AI. Vliyanie 30-ti sutochnoi gipokinezii na limfoidnyuyu tkan' v stenkakh slepoi kishki krysa. Mezhdunarodnyi zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy. 2009;4:84–90] (in Russian).
5. Гарунова К.А., Григоренко Д.Е., Аминова Г.Г. Морфологические особенности брыжеечных лимфатических узлов при моделировании гипокинезии. Морфология. 2011;139(1):49–52 [Garunova KA, Grigorenko DYe, Aminova GG. Morphological peculiarities of mesenteric lymph nodes in hypokinesia modeling. Morphology. 2011;139(1):49–52] (in Russian).
6. Григоренко Д.Е., Аминова Г.Г., Васянина К.А. Морфофункциональные изменения некоторых периферических органов иммунной системы после гипокинезии и в период адаптации. Морфология. 2013;144(6):47–51 [Grigorenko DYe, Aminova GG, Vasyanina KA. Morpho functional state of the peripheral organs of the immune system in rats after the hypokinesia and in the period of rehabilitation. Morphology. 2013;144(6):47–51] (in Russian).
7. Григоренко Д.Е., Аминова Г.Г., Ерофеева Л.М. Перестройка лимфоидной ткани в селезенке и стенке тощей кишки мышей при наземном моделировании условий содержания животных в полете биоспутника «Бион-М1». Авиакосмическая и экологическая медицина. 2015;49(4):20–5 [Grigorenko DE, Aminova GG, Erofeeva LM, Shenkman BS, Ilyin EA. Rearrangement of the lymph tissue in the mice spleen and jejunum wall during the ground-based reproduction of the conditions of animal maintenance in the biosatellite BION-M1 mission. Aerospace and Environmental Medicine. 2015;49(4):20–5] (in Russian).
8. Григоренко Д.Е., Сапин М.Р. Реорганизация лимфоидных структур селезенки монгольских песчанок после космического полета. Морфология. 2012;142(4):67–71 [Grigorenko DYe, Sapin MR. Splenic lymphoid structures reorganization in gerbils after space flight. Morphology. 2012;142(4):67–71] (in Russian).
9. Дурнова Г.Н., Капланский А.С., Португалов В.В. Влияние 22-дневного космического полета на лимфоидные органы крыс. Космическая биология и авиакосмическая медицина. 1977;2:53–60 [Durnova G.N., Kaplanskii A.S., Portugalov V.V. Vliyanie 22-dnevnogo kosmicheskogo poleta na limfoidnye organy krysa. Kosmicheskaya biologiya i aviakosmicheskaya meditsina. 1977;2:53–60] (in Russian).
10. Ерофеева Л.М., Дорохович Г.П. Морфологическая характеристика паховых лимфатических узлов обезьян в различные сроки после сочетанного действия антиортогостатической гипокинезии и гипергравитации. Фундаментальные

- и прикладные исследования в биоэкологии и биотехнологии: материалы Всерос. науч. конф. Ульяновск, Чебоксары; 2019: 63–7 [Erofeeva L.M., Dorokhov G.P. Morfologicheskaya kharakteristika pakhovykh limfaticheskikh uzlov obez'yan v razlichnye sroki posle sochetannogo deistviya antiortostaticheskoi gipokinezii i gipergravitatsii. Fundamental'nye i prikladnye issledovaniya v bioekologii i biotekhnologii: materialy Vseros. nauch. konf. Ul'yanovsk, Cheboksary; 2019: 63–7] (in Russian).
11. Константинова И.В. Система иммунитета в экстремальных условиях. Космическая иммунология. М.: Наука: 1988 [Konstantinova I.V. Sistema immuniteta v ekstremal'nykh usloviyakh. Kosmicheskaya immunologiya. M.: Nauka: 1988] (in Russian).
12. Морук Б.В., Рыкова М.П., Антропова Е.Н., Берендеева Т.А., Пономарев С.А., Ларина И.М. Показатели врожденного и адаптивного иммунитета у космонавтов после длительных космических полетов на международной космической станции. Физиология человека. 2010;36(3):19–30 [Morukov BV, Rykova MP, Antropova EN, Berendeeva TA., Ponomarev SA, Larina IM. Parameters of the innate and adaptive immunity in cosmonauts after long-term space flight on board the international space station. Human Physiology. 2010;36(3):264–73] (in Russian).
13. Новоселова Е.Г., Лукин С.М., Хренов М.О., и др. Стрессовый ответ, сигнализация и апоптоз в иммунных клетках мышей. Космический научный проект «Бион-М1»: медико-биологические эксперименты и исследования. ИМБП; 2016: 381–91 [Novoselova EG, Lunin SM, Khrenov MO, i dr. Stressovyi otvet, signalizatsiya i apoptoz v immunnykh kletkakh myshei. Kosmicheskii nauchnyi proekt «Bion-M1»: mediko-biologicheskie eksperimenty i issledovaniya. IMBP; 2016: 381–91] (in Russian).
14. Рыкова М.П. Иммунная система у Российских космонавтов после орбитальных полетов. Физиология человека. 2013;39(5):126–36 [Rykova MP. Immune system of russian cosmonauts after orbital space flights. Human Physiology. 2013;39(5):557–66] (in Russian). doi: 10.7868/S0131164613050135
15. Akiyama T, Horie K, Hinoi E, Hiraiwa M, Kato A, Maekawa Y, et al. How does spaceflight affect the acquired immune system? NPJ Microgravity. 2020 May 7;6(1): 6–14. doi: 10.1038/s41526-020-0104-1
16. Armstrong JW, Nelson KA, Simske SJ, Luttges MW, Iandolo JJ, Chapes SK. Skeletal unloading causes organ-specific changes in immune cell responses. Journal of Applied Physiology. 1993 Dec 1;75(6):2734–9. doi: 10.1152/jappl.1993.75.6.2734
17. Bacci G, Amalfitano S, Levantesi C, Rossetti S, Garrelly L, Canganella F, et al. Microbial community composition of water samples stored inside the International Space Station. Research in Microbiology. 2019 Jun;170(4-5):230–4. doi: 10.1016/j.resmic.2019.04.003
18. Baqai FP, Gridley DS, Slater JM, Luo-Owen X, Stodieck LS, Ferguson V, et al. Effects of spaceflight on innate immune function and antioxidant gene expression. Journal of Applied Physiology. 2009 Jun;106(6):1935–42. doi: 10.1152/japplphysiol.91361.2008
19. Bigley AB, Agha NH, Baker FL, Spielmann G, Kunz HE, Mylabathula PL, et al. NK cell function is impaired during long-duration spaceflight. Journal of Applied Physiology. 2019 Apr 1;126(4):842–53. doi: 10.1152/japplphysiol.00761.2018
20. Buchheim J, Ghislin S, Ouzren N, Albuissou E, Vanet A, Matzel S, et al. Plasticity of the human IgM repertoire in response to long - term spaceflight. The FASEB Journal. 2020 Oct 13;34(12):16144–62. doi: 10.1096/fj.202001403RR
21. Buchheim J-I, Matzel S, Rykova M, Vassilieva G, Ponomarev S, Nichiporuk I, et al. Stress Related Shift Toward Inflammation in Cosmonauts After Long-Duration Space Flight. Frontiers in Physiology. 2019 Feb 19;10:85. doi: 10.3389/fphys.2019.00085
22. Chapes SK, Simske SJ, Sonnenfeld G, Miller ES, Zimmerman RJ. Effects of spaceflight and PEG-IL-2 on rat physiological and immunological responses. Journal of Applied Physiology. 1999 Jun 1;86(6):2065–76. doi: 10.1152/jappl.1999.86.6.2065
23. Chen Y, Xu C, Wang P, Cai Y, Ma H. Effect of Long-Term Simulated Microgravity on Immune System and Lung Tissues in Rhesus Macaque. Inflammation. 2017 Jan 9;40(2):589–600. doi: 10.1007/s10753-016-0506-0
24. Cromer WE, Zawieja DC. Acute exposure to space flight results in evidence of reduced lymph Transport, tissue fluid Shifts, and immune alterations in the rat gastrointestinal system. Life Sciences in Space Research. 2018 May;17:74–82. doi: 10.1016/j.lssr.2018.03.005
25. Crucian BE, Cubbage ML, Sams CF. Altered Cytokine Production by Specific Human Peripheral Blood Cell Subsets Immediately Following Space Flight. Journal of Interferon & Cytokine Research. 2000 Jun;20(6):547–56. doi: 10.1089/107999000050044741
26. Crucian B, Stowe RP, Mehta S, Quiriarte H, Pierson D, Sams C. Alterations in adaptive immunity persist during long-duration spaceflight. npj Microgravity. 2015 Sep 3;1(1): 15013. doi: 10.1038/npjmgrav.2015.13
27. Dai S, Kong F, Liu C, Xiao F, Dong X, Zhang Y, et al. Effect of simulated microgravity conditions of hindlimb unloading on mice hematopoietic and mesenchymal stromal cells. Cell Biology International. 2020 Aug 8;44(11):2243–52. doi: 10.1002/cbin.11432
28. Dhar S, Kaeley DK, Kanan MJ, Yildirim-Ayan E. Mechano-Immunomodulation in Space: Mechanisms Involving Microgravity-Induced Changes in T Cells. Life. 2021 Oct 3;11(10):104. doi: 10.3390/life11101043
29. Felix K, Wise K, Manna S, Yamauchi K, Wilson BL, Thomas RL, et al. Altered cytokine expression in tissues of mice subjected to simulated microgravity. Molecular and Cellular Biochemistry. 2004 Nov;266(1/2):79–85. doi: 10.1023/b:mcbi.0000049136.55611.dd
30. Gaignier F, Schenten V, De Carvalho Bitten-court M, Gauquelin-Koch G, Fripiat J-P, Legend-Frossi C. Three Weeks of Murine Hindlimb Unloading Induces Shifts from B to T and from Th to Tc Splenic Lymphocytes in Absence of Stress and Differentially Reduces Cell-Specific Mitogenic Responses. Lees JR, editor. PLoS ONE. 2014 Mar

- 24;9(3):e92664. doi: 10.1371/journal.pone.0092664
31. Gould CL, Lyte M, Williams J, Mandel AD, Sonnenfeld G. Inhibited interferon-gamma but normal interleukin-3 production from rats flown on the space. *Aviat Space Environ Med.* 1987;58(10):983–9.
32. Gridley DS, Mao XW, Stodieck LS, Ferguson VL, Bateman TA, Moldovan M, et al. Changes in Mouse Thymus and Spleen after Return from the STS-135 Mission in Space. Singh K, editor. *PLoS ONE.* 2013 Sep 19;8(9):e75097. doi: 10.1371/journal.pone.0075097
33. Gridley DS, Slater JM, Luo-Owen X, Rizvi A, Chapes SK, Stodieck LS, et al. Spaceflight effects on T lymphocyte distribution, function and gene expression. *Journal of Applied Physiology.* 2009 Jan;106(1):194–202. doi: 10.1152/jappphysiol.91126.2008
34. Grove DS, Pishak SA, Mastro AM. The Effect of a 10-Day Space Flight on the Function, Phenotype, and Adhesion Molecule Expression of Splenocytes and Lymph Node Lymphocytes. *Experimental Cell Research.* 1995 Jul;219(1):102–9. doi: 10.1006/excr.1995.1210
35. Horie K, Sasanuma H, Kudo T, Fujita S, Miyachi M, Miyao T, et al. Down-regulation of GATA1-dependent erythrocyte-related genes in the spleens of mice exposed to a space travel. *Scientific Reports.* 2019 May 21;9(1):7654. doi: 10.1038/s41598-019-44067-9
36. Huang S-A, Crucian B, Sams C, Actor JK. Post-Spaceflight (STS-135) Mouse Splenocytes Demonstrate Altered Activation Properties and Surface Molecule Expression. Singh K, editor. *PLOS ONE.* 2015 May 13;10(5):e0124380. doi: 10.1371/journal.pone.0124380
37. Ichijo T, Shimazu T, Nasu M. Microbial Monitoring in the International Space Station and Its Application on Earth. *Biological and Pharmaceutical Bulletin.* 2020 Feb 1;43(2):254–7. doi: 10.1248/bpb.b19-00912
38. Jin M, Wang J, Zhang H, Zhou H, Zhao K. Simulated Weightlessness Perturbs the Intestinal Metabolomic Profile of Rats. *Frontiers in Physiology.* 2019 Oct 15;10:1279. doi: 10.3389/fphys.2019.01279
39. Jin M, Zhang H, Zhao K, Xu C, Shao D, Huang Q, et al. Responses of Intestinal Mucosal Barrier Functions of Rats to Simulated Weightlessness. *Frontiers in Physiology.* 2018 Jun 14;9:729. doi: 10.3389/fphys.2018.00729
40. Kopydlowski KM, McVey DS, Woods KM, Landolo JJ, Chapes SK. Effects of antiorthostatic suspension and corticosterone on macrophage and spleen cell function. *Journal of Leukocyte Biology.* 1992 Aug;52(2):202–8. doi: 10.1002/jlb.52.2.202
41. Kraemer WJ, Mastro AM, Gordon SE, Koziris LP, Bush JA, et al. Responses of plasma proenkephalin peptide F in rats following 14 days of spaceflight. *Aviat Space Environ Med.* 2004 Feb;75(2):114–7.
42. Kraft LM, Rosenzweig SN, Souza KA, et al. Results of histological examination of inguinal lymph nodes: supplementary report. Final Report of US Experiment Flown on the Soviet Satellite Cosmos 782 NASA TM 78525. 1978;227–31.
43. Lesnyak A, Sonnenfeld G, Avery L, Konstantinova I, Rykova M, Meshkov D, et al. Effect of SLS-2 spaceflight on immunologic parameters of rats. *Journal of Applied Physiology.* 1996 Jul 1;81(1):178–82. doi: 10.1152/jappl.1996.81.1.178
44. Li P, Shi J, Zhang P, Wang K, Li J, Liu H, et al. Simulated microgravity disrupts intestinal homeostasis and increases colitis susceptibility. *The FASEB Journal.* 2015 Aug;29(8):3263–73. doi: 10.1096/fj.15-271700
45. Li X, Liu C-T, Zhou H. The influence of leptin on the activity of lung lymphocytes under simulated microgravity. *European Journal of Applied Physiology.* 2009 Jul 22;107(3):335–44. doi: 10.1007/s00421-009-1129-z
46. Lin X, Zhang K, Wei D, Tian Y, Gao Y, Chen Z, et al. The Impact of Spaceflight and Simulated Microgravity on Cell Adhesion. *International Journal of Molecular Sciences.* 2020 Apr 25;21(9):3031. doi: 10.3390/ijms21093031
47. Liu Z, Luo G, Du R, Sun W, Li J, Lan H, et al. Effects of spaceflight on the composition and function of the human gut microbiota. *Gut Microbes.* 2020 Jan 10;11(4):807–19. doi: 10.1080/19490976.2019.1710091
48. Ludtka C, Silberman J, Moore E, Allen JB. Macrophages in microgravity: the impact of space on immune cells. *npj Microgravity.* 2021 Mar 31;7(1):13. doi: 10.1038/s41526-021-00141-z
49. Martinez EM, Yoshida MC, Candelario TLT, Hughes-Fulford M. Spaceflight and simulated microgravity cause a significant reduction of key gene expression in early T-cell activation. *American Journal of Physiology Regulatory, Integrative and Comparative Physiology.* 2015 Mar 15;308(6):R480–488. doi: 10.1152/ajpregu.00449.2014
50. McCarville JL, Clarke ST, Shastri P, Liu Y, Kalmokoff M, Brooks SPJ, et al. Spaceflight Influences both Mucosal and Peripheral Cytokine Production in PTN-Tg and Wild Type Mice. Agarwal S, editor. *PLoS ONE.* 2013 Jul 10;8(7):e68961. doi: 10.1371/journal.pone.0068961
51. Meehan RT, Neale LS, Kraus ET, et al. Alteration in human mononuclear leucocytes following space flight. *Immunology.* 1992;76(3):491–7.
52. Nash PV, Konstantinova IV, Fuchs BB, Rakhmilevich AL, Lesnyak AT, Mastro AM. Effect of spaceflight on lymphocyte proliferation and interleukin-2 production. *Journal of Applied Physiology.* 1992 Aug 1;73(2):S186–90. doi: 10.1152/jappl.1992.73.2.s186
53. Novoselova EG, Lunin SM, Khrenov MO, Parfenyuk SB, Novoselova TV, Shenkman BS, et al. Changes in immune cell signalling, apoptosis and stress response functions in mice returned from the BION-M1 mission in space. *Immunobiology.* 2015 Apr;220(4):500–9. doi: 10.1016/j.imbio.2014.10.021
54. Paul AM, Mhatre SD, Cekanaviciute E, Schreurs A-S, Tahimic CGT, Globus RK, et al. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio: A Biomarker to Monitor the Immune Status of Astronauts. *Frontiers in Immunology.* 2020 Nov 2;1. doi: 10.3389/fimmu.2020.564950
55. Paulsen K, Tauber S, Dumrese C, Bradacs G, Simmet DM, Götz N, et al. Regulation of ICAM-1 in Cells of the Monocyte/Macrophage System in Microgravity. *BioMed Research International.* 2015;2015:1–18. doi: 10.1155/2015/538786
56. Pecaut MJ, Mao XW, Bellinger DL, Jonscher KR, Stodieck LS, Ferguson VL, et al. Is spaceflight-induced immune dysfunction linked to systemic

- changes in metabolism? Fornace AJ, editor. PLOS ONE. 2017 May 24;12(5):e0174174. doi: 10.1371/journal.pone.0174174
57. Pecaut MJ, Simske SJ, Fleshner M. Spaceflight induces changes in splenocyte subpopulations: effectiveness of ground-based models. American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology. 2000 Dec 1;279(6):2072–8. doi: 10.1152/ajpregu.2000.279.6.r2072
  58. Ponomarev SA, Berendeeva TA, Kalinin SA, Kalinin SA, Muranova AV. Status of the system of signaling pattern recognition receptors of monocytes and granulocytes in cosmonauts' peripheral blood before and after long-duration missions to the international space station. Aerospace and Environmental Medicine. 2016;50(5):18–23. doi: 10.21687/0233-528x-2016-50-5-18-23
  59. Prasad B, Grimm D, Strauch SM, Erzinger GS, Corydon TJ, Lebert M, et al. Influence of Microgravity on Apoptosis in Cells, Tissues, and Other Systems In Vivo and In Vitro. International Journal of Molecular Sciences. 2020 Dec 9;21(24):9373. doi: 10.3390/ijms21249373
  60. Rooney BV, Crucian BE, Pierson DL, Laudenslager ML, Mehta SK. Herpes Virus Reactivation in Astronauts During Spaceflight and Its Application on Earth. Frontiers in Microbiology. 2019 Feb 7;10:16. doi: 10.3389/fmicb.2019.00016
  61. Shi L, Tian H, Wang P, Li L, Zhang Z, Zhang J, et al. Spaceflight and simulated microgravity suppresses macrophage development via altered RAS/ERK/NFκB and metabolic pathways. Cellular & Molecular Immunology. 2020 Jan 3;18(6):1489–502. doi: 10.1038/s41423-019-0346-6
  62. Sonnenfeld G. Editorial: Space flight modifies T cell activation-role of microgravity. Journal of Leukocyte Biology. 2012 Dec;92(6):1125–6. doi: 10.1189/jlb.0612314
  63. Sonnenfeld G. The immune system in space and microgravity. Medicine & Science in Sports & Exercise. 2002 Dec;34(12):2021–7. doi: 10.1097/00005768-200212000-00024
  64. Spielmann G, Agha N, Kunz H, Simpson RJ, Crucian B, Mehta S, et al. B cell homeostasis is maintained during long-duration spaceflight. Journal of Applied Physiology. 2019 Feb 1;126(2):469–76. doi: 10.1152/japplphysiol.00789.2018
  65. Sun Y, Kuang Y, Zuo Z. The Emerging Role of Macrophages in Immune System Dysfunction under Real and Simulated Microgravity Conditions. International Journal of Molecular Sciences. 2021 Feb 26;22(5):2333. doi: 10.3390/ijms22052333
  66. Sundaresan A, Mann V, Mehta S, Crucian B, Doursout M, Devakottai S. Effects of microgravity and other space stressors in immunosuppression and viral reactivation with potential nervous system involvement. Neurology India. 2019;67(8):198–203. doi: 10.4103/0028-3886.259125
  67. Tascher G, Gerbaix M, Maes P, Chazarin B, Ghislin S, Antropova E, et al. Analysis of femurs from mice embarked on board BION - M1 biosatellite reveals a decrease in immune cell development, including B cells, after 1 wk of recovery on Earth. The FASEB Journal. 2018 Dec 6;33(3):3772–83. doi: 10.1096/fj.201801463r
  68. Tauber S, Lauber BA, Paulsen K, Layer LE, Lehmann M, Hauschild S, et al. Cytoskeletal stability and metabolic alterations in primary human macrophages in long-term microgravity. Reddy SV, editor. PLOS ONE. 2017 Apr 18;12(4):e0175599. doi: 10.1371/journal.pone.0175599
  69. Tuschl H, Kovac R, Klein W, Ott E, Voronkov YI, Kaidakow M. Genetic and immunologic studies after space flight. Wien Med Wochenschr. 1993;143(23-24):636–8.
  70. Voorhies AA, Mark Ott C, Mehta S, Pierson DL, Crucian BE, Feiveson A, et al. Study of the impact of long-duration space missions at the International Space Station on the astronaut microbiome. Scientific Reports. 2019 Jul 9;9(1):99–111. doi: 10.1038/s41598-019-46303-8
  71. Ward C, Rettig TA, Hlavacek S, Bye BA, Pecaut MJ, Chapes SK. Effects of spaceflight on the immunoglobulin repertoire of unimmunized C57BL/6 mice. Life Sciences in Space Research. 2018 Feb;16:63–75. doi: 10.1016/j.lssr.2017.11.003
  72. Wei LX, Zhou JN, Roberts AI, Shi YF. Lymphocyte reduction induced by hindlimb unloading: distinct mechanisms in the spleen and thymus. Cell Research. 2003 Dec;13(6):465–71. doi: 10.1038/sj.cr.7290189

Поступила в редакцию 1.10.2021  
Принята в печать 17.11.2021

Received 1.10.2021  
Accepted 17.11.2021

Для цитирования: Корденко А.А., Шишкина В.В., Корденко А.Н., Атыкшин Д.А., Соколов Д.А., Кварацхелия А.Г. Морфофункциональные изменения периферических иммунных органов в условиях космического полета и моделирования невесомости. Журнал анатомии и гистопатологии. 2021; 10(4): 56–67. doi: 10.18499/2225-7357-2021-10-4-56-67

For citation: Kordenko A.A., Shishkina V.V., Kordenko A.N., Atyakshin D.A., Sokolov D.A., Kvaratskheliya A.G. Morphofunctional Changes in Peripheral Immune Organs in Space Flight and Weightlessness Modeling. Journal of Anatomy and Histopathology. 2021; 10(4): 56–67. doi: 10.18499/2225-7357-2021-10-4-56-67