

ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ

Обзорная статья

УДК 611.013.1/.2;591.3+616.7+618
doi:10.18499/2225-7357-2024-13-2-93-99
1.5.22 – клеточная биология



Влияние микрогравитации на тучные клетки как полифункциональный элемент иммунной системы

А. А. Жуков[✉], Н. Т. Алексеева, Д. А. Соколов, А. Г. Кварацхелия, А. К. Наговицин
Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко,
Воронеж, Россия

Аннотация. Представленный обзор литературы, посвящен проблеме влияния одного из факторов космического полета – микрогравитации на различные элементы иммунной системы, в частности, тучные клетки (ТК). ТК являются одним из звеньев врожденного иммунитета. Они располагаются в тканях почти повсеместно, преимущественно в непосредственной близости от кровеносных сосудов и нервов. Их численность преобладает в органах и тканях, находящихся на границе с внешней средой. ТК одними из первых взаимодействуют с вторгающимися патогенами. Активация ТК приводит к высвобождению широкого спектра биологически активных веществ, таких как гепарин, гистамин, химаза, триптаза, лейкотриены LTB₄, LTD₄, PDG₂ и PAF, цитокины IL-10, IL-8, IL-5, IL-3, IL-1, GM-CSF, TGF-β, VEGF и фактор некроза опухолей TNF-α. ТК вносят вклад в развитие аллергии, сердечно-сосудистой и онкопатологии, заболеваний органов дыхания, желудочно-кишечного тракта. Многочисленные факторы космического полета, такие как микрогравитация, оказывают негативное влияние на иммунную систему. Такое воздействие затрагивает весь процесс развития иммунных клеток (макрофагов, моноцитов, нейтрофилов, Т- и В-лимфоцитов, дендритных клеток и NK-клеток), включая их пролиферацию, дифференцировку, активацию, метаболизм. Приводятся данные о том, что влияние микрогравитации на ТК проявляется в виде усиления апоптоза, снижения пролиферации, а также нарушения процессов дегрануляции и секреции цитокинов. Морфофункциональные изменения иммунных клеток, включая ТК в условиях микрогравитации соотносятся с изменениями, возникающими в других клетках млекопитающих и заключаются в индуцировании апоптоза, изменениях цитоскелета, нарушениях сигнальных путей, клеточной дифференцировки, роста, пролиферации, миграции и адгезии.

Ключевые слова: микрогравитация; тучные клетки; иммунная система; факторы космического полета

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Жуков А.А., Алексеева Н.Т., Соколов Д.А., Кварацхелия А.Г., Наговицин А.К. Влияние микрогравитации на тучные клетки как полифункциональный элемент иммунной системы // Журнал анатомии и гистопатологии. 2024. Т. 13, №2. С. 93–99. <https://doi.org/10.18499/2225-7357-2024-13-2-93-99>

REVIEW ARTICLES

Review article

The Effect of Microgravity on Mast Cells as a Multifunctional Element of the Immune System

A. A. Zhukov[✉], N. T. Alexeeva, D. A. Sokolov, A. G. Kvaratskheliya, A. K. Nagovitsin
N.N. Burdenko Voronezh State Medical University, Voronezh, Russia

Abstract. The presented literature review is devoted to the problem of the influence of one of the space flight factors – microgravity on various elements of the immune system, in particular, mast cells (MCs). MCs are one of the parts of innate immunity. They are located in tissues almost everywhere, mainly in close proximity to blood vessels and nerves. Their numbers predominate in organs and tissues located on the border with the external environment. MCs are among the first to interact with invading pathogens. Activation of MCs leads to the release of a wide range of biologically active substances, such as heparin, histamine, chymase, trypsin, leukotrienes LTB₄, LTD₄, PDG₂ and PAF, cytokines IL-10, IL-8, IL-5, IL-3, IL-1, GM-CSF, TGF-β, VEGF and tumor necrosis factor TNF-α. MCs contribute to the development of allergies, cardiovascular and oncological pathologies, diseases of the respiratory system, and gastrointestinal tract. Numerous factors of spaceflight, such as microgravity, have a negative impact on the immune system. This effect affects the entire development process of immune cells (macrophages, monocytes, neutrophils, T and B lymphocytes, dendritic cells and NK cells), including their proliferation, differentiation, activation, and metabolism. Data is provided that the effect of microgravity on MCs manifests in increased apoptosis, decreased proliferation, as well as disruption of degranulation and secretion of cytokines. Morphofunctional changes in immune cells, including MCs, under microgravity conditions correlate with

changes that occur in other mammalian cells and include the induction of apoptosis, changes in the cytoskeleton, disturbances in signaling pathways, cell differentiation, growth, proliferation, migration and adhesion.

Keywords: microgravity; mast cells; immune system; spaceflight factors

Conflict of interests: the authors declare no conflict of interests.

For citation: Zhukov A.A., Alexeeva N.T., Sokolov D.A., Kvaratskheliya A.G., Nagovitsin A.K. The effect of microgravity on mast cells as a multifunctional element of the immune system. *Journal of Anatomy and Histopathology*. 2024. V. 13, №2. P. 93–99. <https://doi.org/10.18499/2225-7357-2024-13-2-93-99>

Тучные клетки (ТК) представляют собой клетки врожденной иммунной системы, которые развиваются из CD34⁺/CD117⁺ предшественников [30].

Происхождение тучных клеток (ТК) обсуждается с момента их описания Паулем Эрлихом в 1879 году [56]. Однако рассматриваемые ранее теории о родстве ТК с другими клетками крови не подтверждаются современными исследованиями с применением новых методов. Так, детальное фенотипическое сравнение между ТК, моноцитами и базофилами и их соответствующими клеточными линиями показывает, что ТК не связаны с ними [2], базофилами или другими лейкоцитами [28]. Широкомасштабные геномные и протеомные исследования, а также анализ транскриптома подтвердили, что профили экспрессии мРНК и белков ТК уникальны и различны в пределах семейства гемопоэтических клеток [18, 21, 48].

ТК располагаются в тканях по всему телу, преимущественно в непосредственной близости от кровеносных сосудов и нервов [31]. Их особенно много в органах, лежащих на границе с внешней средой, таких как кожа, легкие и желудочно-кишечный тракт [9, 35].

За последние несколько десятилетий было предпринято несколько попыток расшифровать возможную физиологическую и патологическую роли ТК. Одна из гипотез состоит в том, что ТК играют важную роль в качестве клеток защиты и восстановления при различных патологических состояниях и связанных с ними биологических процессах. Другая новая концепция заключается в том, что ТК и их продукты в основном участвуют во врожденной и приобретенной защите от летальных ядов животного происхождения, хотя эта роль может быть и неравнозначной по величине у человека и животных [56].

Подтверждением второй гипотезы является высокая концентрация ТК в органах, которые граничат с внешней средой (что отмечено выше), а также результаты следующих экспериментальных работ. Установлено, что ТК являются одними из первых иммунных клеток, взаимодействующих с вторгающимися патогенами, в частности, при желудочно-кишечной гельминтной инвазии [24], кандидозах [45]. ТК принимают активное участие в патогенезе микробных инфекций, таких как *Helicobacter pylori* ассоциированного гастрита [39], проказы [26], туберкулеза [54], а также вирусных, в частности, герпеса [3], ВИЧ [53].

Механизм активации ТК начинается с экспрессируемых ими рецепторов. Известны рецепторы, например, для IgE (FcεRI), IgG (FcγR), фактора стволовых клеток (SCF) (рецептор KIT или CD117), комплемента (включая C5aR) и цитокинов, которые при активации запускают различные сигнальные пути. Конечным следствием такой активации ТК на основе лигандных рецепторов является высвобождение широкого спектра медиаторов. При этом некоторые медиаторы, такие как гепарин, гистамин и ферменты, в основном, химаза и триптаза предварительно образуются и накапливаются в гранулах, другие – синтезируются de novo только после активации, включая лейкотриены LTB₄, LTD₄, PDG₂ и PAF, а также цитокины IL-10, IL-8, IL-5, IL-3, IL-1, GM-CSF, TGF-β, VEGF и фактор некроза опухолей TNF-α [31].

Механизмы высвобождения медиаторов из ТК включают дегрануляцию, частичную дегрануляцию, трансгрануляцию, а также секрецию различных типов внеклеточных везикул [57], включая экзосомы и микровезикулы [49].

Различные пути активации ТК приводят к разным заболеваниям. Так, наиболее ранняя IgE-зависимая активация ТК, является основным эффекторным механизмом, лежащим в основе патологии, связанной с аллергическими расстройствами. Наиболее драматичным из этих IgE-ассоциированных заболеваний является анафилаксия со смертельным исходом [38]. Однако новые данные указывают на роль IgE-независимой активации ТК в поздней стадии астматического ответа, а также при неаллергических заболеваниях дыхательных путей, включая хроническую обструктивную болезнь легких, идиопатический легочный фиброз и рак легких [30].

ТК также участвуют в патофизиологии сердечно-сосудистых и желудочно-кишечных заболеваний, многих видов злокачественных новообразований, хотя конкретные механизмы этих связей остаются плохо изученными [16].

Активация ТК при анафилактических и других воспалительных реакциях запускает механизмы вазодилатации, повышения сосудистой проницаемости, рекрутирования воспалительных клеток, облегчения адаптивных иммунных ответов и модуляции ангиогенеза и фиброза [29]. В случае контакта с патогеном медиаторы вызывают модификацию эндотелия сосудов, развитие воспаления и ремоде-

лирование внеклеточного матрикса. Однако ТК могут способствовать повреждению тканей и вносить вклад в увеличение показателей заболеваемости и смертности [25, 44].

ТК участвуют также в ряде других биологических процессов, в частности, заживлении ран [17, 29].

ТК являются частью иммунной системы. Между тем установлено, что условия космического полета негативно влияют на иммунитет космонавтов [6, 12, 13, 37, 46, 47]. При этом показано, что изменения в функционировании иммунной системы, вызванные космическим полетом, были связаны с микрогравитацией [10, 50, 58].

Однако дифференцировать влияние микрогравитации от других факторов, сопровождающих космический полет (давления, ионизирующего излучения, клаустрофобии), каждый из которых может нанести определенный ущерб физиологии человека, в настоящее время не представляется возможным. Кроме того, на организм космонавтов действует и стресс, связанный с перегрузками во время посадки. Однако показано, что нарушения иммунной регуляции происходят во время космического полета на борту космического корабля, и они отличаются от тех, которые зафиксированы после приземления [14].

Влияние микрогравитации изучается в том числе и методами ее симуляции в наземных условиях. К ним относят антигравитационное вывешивание животных [36], культивирование клеток в сосудах с вращающимися стенками, клиностатах, машинах произвольного позиционирования и в условиях диамагнитной левитации [23].

Показано, что микрогравитация оказывает значительное влияние на весь процесс развития иммунных клеток (макрофагов, моноцитов, нейтрофилов, Т- и В-лимфоцитов, дендритных клеток и NK-клеток), включая их пролиферацию, дифференцировку, активацию, метаболизм, структуру и т. д., и тем самым влияет на нормальную функцию иммунных клеток. Однако все еще существуют противоречивые результаты, которые могут быть связаны с различными методами, а также продолжительностью генерации микрогравитации и происхождением видов клеток [34].

U. Stervbo et al. показали, что при пребывании космонавтов условиях микрогравитации уровень нейтрофилов в крови человека немного увеличивался, тогда как численность других разновидностей иммунных клеток, таких как Т- и В-лимфоцитов, уменьшалась [52]. Аналогичное увеличение численности нейтрофилов было зарегистрировано у людей во время 180-дневного космического полета [41].

В условиях имитируемой микрогравитации спустя 48 часов было зарегистрировано снижение цитотоксичности NK-клеток, что было связано с уменьшением продукции цитокинов и экспрессии поверхностных рецеп-

торов [32]. В частности, было обнаружено, что экспрессия NKG2D рецептора на поверхности NK-клеток значительно уменьшалась [20]. Исследование функции NK-клеток, выделенных из периферической крови космонавтов в условиях 6-месячного пребывания на МКС, показало нарушение цитотоксической функции, которое было более выраженным у космонавтов, совершивших свой первый полет, по сравнению с коллегами, ранее совершавшими полеты. Это факт возможно, указывает на развитие эпигенетических механизмов адаптации [5]. Микрогравитация вызывала в моноцитах снижение экспрессии CD62L и HLA-DR, что указывает на нарушение их адгезии, миграции в ткани и презентацию антигенов. После стимуляции липополисахаридом уровень секретируемых провоспалительных цитокинов, а именно IL-6, TNF α и IL-10, был снижен, что указывает на дальнейшее нарушение функции моноцитов и воспалительной реакции во время космического полета [15].

В исследовании K. Paulsen et al. было показано, что условия микрогравитации вызывают неспецифическую активацию моноцитарных клеток, однако дальнейшая иммунная активация ингибируется в этих условиях. Другие исследования также показали, что стимулированные микрогравитацией макрофаги имели дезорганизованный цитоскелет со значительным снижением экспрессии актина, цитоскелетного белка. Клетки также показали сниженную экспрессию CD18, CD36 и MHC-II, белков, участвующих в адгезии и презентации антигена [42]. Эти данные предполагают общее снижение функции макрофагов в условиях микрогравитации.

Другое исследование было сосредоточено на влиянии микрогравитации на фенотипы макрофагов Mo, M1 и M2 [33], что приводило к снижению экспрессии TNF- α и увеличению экспрессии IL-12 и VEGF. Уровень IL-10 также был значительно увеличен в макрофагах M1 и M2, но не Mo [33]. Spatz et al. сообщили о результатах исследования мононуклеаров периферической крови, подвергшихся воздействию измененной гравитации. Было показано ослабление важных врожденных и адаптивных эффекторных функций иммунных клеток. Воздействие фактора приводило к выраженной иммуносупрессии, что могло способствовать ухудшению защиты от патогенов [51].

G. Calcagno et al. установили, что изменение условий гравитации влияло на сигнальный путь ядерного фактора κ B, что приводило к нарушению функционирования дендритных клеток у мышей [8]. Незрелые дендритные клетки, подвергавшиеся воздействию микрогравитации, продемонстрировали менее зрелый фенотип по сравнению с контрольными костномозговыми дендритными клетками, и сниженную способность экспрессировать транскрипты провоспалительных цитокинов [8].

Проведенное M. ElGindi et al. исследование влияния микрогравитации на циркулирующие в крови и находящиеся в тканях Т-клетки [19] показало уменьшение биотропного воздействия на транскриптом Т-клеток и изменения ядер в 3D-клеточных культурах по сравнению с 2D-клеточной культурой [19]. Это исследование является первым, в котором подтверждается, что Т-клетки, находящиеся в тканях, меньше подвержены влиянию микрогравитации, чем циркулирующие Т-клетки на периферии.

Установлено также, что микрогравитация влияет и на ТК, усиливая их апоптоз со снижением пролиферации, а также нарушает дегрануляцию и секрецию цитокинов [27]. В работе D. Atiakshin et al. [4] было установлено, что после космического полета наблюдалось снижение количества ТК в сочетании с увеличением доли химаза-положительных ТК и ТК с одновременным содержанием триптазы и химазы; увеличивалась секреция специфических протеаз во внеклеточный матрикс. Указанные изменения экспрессии протеаз наблюдались как в слизистых, так и в соединительнотканых субпопуляциях ТК желудка и тощей кишки. При этом относительное содержание триптаза-положительных ТК в исследуемых органах пищеварительной системы снижалось. По мнению авторов [4], выявленные изменения в популяции ТК, скорее всего, обусловлены изменением экспрессии генов в ТК желудочно-кишечного тракта. На основании ранее проведенных исследований авторы сделали предположение о высокой степени пластичности фенотипа протеазы ТК. В ответ на внешние стимулы ТК могут существенно изменять биогенез преформированных компонентов секретора. Очевидно, что в условиях космического полета повышенная потребность в физиологических эффектах химазы приводит к активации процессов транскрипции генов химазы в определенном пуле ТК, локализованных в пищеварительной системе, что проявляется увеличением фенотипа триптаза⁺ / химаза⁺ [4].

A. Guignandon et al. выдвинули гипотезу о том, что цитоскелет может выступать в роли механочувствительного элемента, реагирующего на изменения гравитации, что в свою очередь может вызывать изменения клеточной сигнализации, приводящие к нарушению пролиферации и гибели клеток [22]. C. Vahlensieck et al. предполагают, что гравитационные силы быстро влияют на клеточную мембрану и механически передаются через цитоскелет в ядро. Это приводит хромосомным конформационным изменениям, что приводит к специфической дифференциальной экспрессии генов [55].

В работе A. Brojakowska et al. [7] приводятся сведения о соматических мутациях в генах-драйверах клонального гемопоэза в мононуклеарах периферической крови, выде-

ленных из деидентифицированных образцов крови 14 астронавтов Space Shuttle. Обнаружено 34 несинонимичных мутации в 17 генах СН-драйвера, с наиболее распространенными мутациями в TP53 и DNMT3A [7].

Анализ секвенирования РНК показал, что микрогравитация значительно влияла на индуцируемый ретиновой кислотой ген сигнальных путей (RIG)-I-подобного рецептора (RLR) и Toll-подобного рецептора (TLR). Микрогравитация препятствовала опосредованному TRIM25 убиквитинированию RIG-I, связанному с K63, и ослабляла противовирусные врожденные иммунные ответы. Положительная обратная связь функции-индукции TRIM25 имеет важное значение для противовирусного иммунитета, а сниженная экспрессия TRIM25 под действием микрогравитации нарушает механизмы обратной связи [11].

Приведенные выше изменения иммунных клеток, включая ТК, в условиях микрогравитации не противоречат тем, которые установлены в других клетках млекопитающих: индуцирование апоптоза и изменение цитоскелета, а также в путях передачи сигнала, клеточной дифференцировки, роста, пролиферации, миграции и адгезии [43].

Заключение

Таким образом, проведенный обзор литературы показывает, что микрогравитация оказывает существенное влияние на различные компоненты иммунной системы, включая тучные клетки. Наличие этого влияния, скорее всего, не является частным случаем, а отражает в специфическом виде установленные особенности биологии космических полетов, включающие повреждение ДНК, нарушение функций митохондрий, эпигенетические изменения (включая регуляцию генов), окислительный стресс [1, 40], дисрегуляцию апоптоза, клеточной дифференцировки, роста, пролиферации, миграции и адгезии.

Список источников / References

1. Afshinneko E., Scott R.T., MacKay M.J., Pariset E. et al. Fundamental Biological Features of Spaceflight: Advancing the Field to Enable Deep-Space Exploration. *Cell*. 2020 Nov 25;183(5):1162–1184. doi: 10.1016/j.cell.2020.10.050
2. Agis H., Füreder W., Bankl H.C., Kundi M. et al. Comparative immunophenotypic analysis of human mast cells, blood basophils and monocytes. *Immunology*. 1996 Apr;87(4):535–43. doi: 10.1046/j.1365-2567.1996.493578.x. PMID: 8675206; PMCID: PMC1384130.
3. Aoki R., Kawamura T., Goshima F., Ogawa Y. et al. Mast cells play a key role in host defense against herpes simplex virus infection through TNF- α and IL-6 production. *J Invest Dermatol*. 2013 Sep;133(9):2170–9. doi: 10.1038/jid.2013.150. Epub 2013 Mar 25. PMID: 23528820.
4. Atiakshin D, Kostin A, Shishkina V, Burtseva A, Buravleva A, Volodkin A, Elieh-Ali-Komi D,

- Buchwalow I, Tiemann M. Space-Flight- and Microgravity-Dependent Alteration of Mast Cell Population and Protease Expression in Digestive Organs of Mongolian Gerbils. *Int J Mol Sci.* 2023 Sep 2;24(17):13604. doi: 10.3390/ijms241713604
5. Bigley AB, Agha NH, Baker FL, Spielmann G, Kunz HE, Mylabathula PL, et al. NK cell function is impaired during long-duration spaceflight. *J. Appl. Physiol.* 2019, 126, 842–853. doi: 10.1152/japplphysiol.00761.2018
6. Borchers A.T., Keen C.L., Gershwin M.E. Microgravity and immune responsiveness: implications for space travel. *Nutrition.* 2002 Oct;18(10):889–98. doi: 10.1016/S0899-9007(02)00913-9. PMID: 12361784.
7. Brojakowska A, Kour A, Thel MC, Park E, Bisserier M, Garikipati VNS, et al. Retrospective analysis of somatic mutations and clonal hematopoiesis in astronauts. *Commun. Biol.* 2022, 5, 828. doi: 10.1038/s42003-022-03777-z
8. Calcagno G, Jeandel J, Jean-Pol Fripiat, Kaminski S. Simulated Microgravity Disrupts Nuclear Factor κ B Signaling and Impairs Murine Dendritic Cell Phenotype and Function. *Int. J. Mol. Sci.* 2023, 24, 1720. doi: 10.3390/ijms24021720
9. Cardamone C., Parente R., Feo G.D., Triggiani M. Mast cells as effector cells of innate immunity and regulators of adaptive immunity. *Immunol Lett.* 2016 Oct;178:10–4. doi: 10.1016/j.imlet.2016.07.003. Epub 2016 Jul 5. PMID: 27393494.
10. Cogoli A. Gravitational physiology of human immune cells: a review of in vivo, ex vivo and in vitro studies // *Journal of gravitational physiology: a journal of the International Society for Gravitational Physiology.* – 1996. – Vol.3. № 1. – P. 1–9.
11. Corydon TJ, Schulz H, Richter P, Strauch SM, Böhmer M, Ricciardi DA, et al. Current Knowledge about the Impact of Microgravity on Gene Regulation. *Cells [Internet].* 2023;12(7):1043. doi: 10.3390/cells12071043
12. Crucian B.E., Choukèr A., Simpson R.J., Mehta S. et al. Immune System Dysregulation During Spaceflight: Potential Countermeasures for Deep Space Exploration Missions. *Front. Immunol.* 2018. 9:1437. doi: 10.3389/fimmu.2018.01437.
13. Crucian B., Johnston S., Mehta S., Stowe R. et al. A case of persistent skin rash and rhinitis with immune system dysregulation onboard the International Space Station. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2016 Jul-Aug;4(4):759–762.e8. doi: 10.1016/j.jaip.2015.12.021. Epub 2016 Mar 29. PMID: 27036643.
14. Crucian B, Stowe R, Mehta S, Uchakin P, Quiriarte H, Pierson D, Sams C. Immune system dysregulation occurs during short duration spaceflight on board the space shuttle. *J Clin Immunol.* 2013 Feb;33(2):456–65. doi: 10.1007/s10875-012-9824-7. Epub 2012 Oct 26. PMID: 23100144.
15. Crucian B, Stowe R, Quiriarte H, Pierson D, Sams C. Monocyte phenotype and cytokine production profiles are dysregulated by short-duration spaceflight. *Aviat. Sp. Environ. Med.* 2011, 82, 857–862. doi: 10.3357/ase.3047.2011
16. da Silva E.Z., Jamur M.C., Oliver C.J. Mast cell function: a new vision of an old cell. // *Histochem Cytochem.* 2014, 62(10). P. 698–738. doi: 10.1369/0022155414545334.
17. Douaiher J., Succar J., Lancerotto L, Gurish M.F. et al. Development of mast cells and importance of their tryptase and chymase serine proteases in inflammation and wound healing. *Adv Immunol.* 2014;122:211–52. doi: 10.1016/B978-0-12-800267-4.00006-7. PMID: 24507159; PMCID: PMC4115062.
18. Dwyer D.F., Barrett N.A., Austen K.F. Immunological Genome Project Consortium. Expression profiling of constitutive mast cells reveals a unique identity within the immune system. *Nat Immunol.* 2016 Jul;17(7):878–87. doi: 10.1038/ni.3445. Epub 2016 May 2. PMID: 27135604; PMCID: PMC5045264.
19. ElGindi M, Jiranuwat Sapudom, Laws P, Garcia-Sabaté A, Daqaq MF, Teo J.3d microenvironment attenuates simulated microgravity-mediated changes in t cell transcriptome. *Cell. Mol. Life Sci.* 2022, 79, 508. doi: 10.1007/s00018-022-04531-8
20. ElGindi M, Sapudom J, Ibrahim IH, Al-Sayegh M, Chen W, Garcia-Sabaté A, et al. May the Force Be with You (Or Not): The Immune System under Microgravity. *Cells.* 2021 Jul 30;10(8):1941. doi: 10.3390/cells10081941
21. Gschwandtner M., Paulitschke V., Mildner M., Brunner P.M. et al. Proteome analysis identifies L1CAM/CD171 and DPP4/CD26 as novel markers of human skin mast cells. *Allergy.* 2017 Jan;72(1):85–97. doi: 10.1111/all.12919. Epub 2016 May 25. PMID: 27091730.
22. Guignandon A, Akhouayri O, Usson Y, Rattner A, Laroche N, Lafage-Proust MH, et al. Focal contact clustering in osteoblastic cells under mechanical stresses: microgravity and cyclic deformation. *Cell Commun Adhes.* 2003 Mar-Apr;10(2):69–83. doi: 10.1080/cac.10.2.69.83
23. Herranz R., Anken R., Boonstra J., Braun M. et al. Ground-based facilities for simulation of microgravity: Organism-specific recommendations for their use, and recommended terminology. *Astrobiology.* 2013. 13(1):1–17. doi: 10.1089/ast.2012.0876.
24. Ierna M.X., Scales H.E., Saunders K.L., Lawrence C.E. Mast cell production of IL-4 and TNF may be required for protective and pathological responses in gastrointestinal helminth infection. *Mucosal Immunol.* 2008 Mar;1(2):147–55. doi: 10.1038/mi.2007.16. Epub 2008 Jan 23. PMID: 19079172.
25. Jimeénez M., Cervantes-García D., Córdova-Dávalos L.E., Pérez-Rodríguez M.J. et al. Responses of Mast Cells to Pathogens: Beneficial and Detrimental Roles. *Front. Immunol.* 2021. 12:685865. doi: 10.3389/fimmu.2021.685865.
26. Jindal S., Manjari M., Girdhar M. Role of mast cells in leprosy- A study of 62 cases. *J. Evolution Med. Dent. Sci.* 2017;6(74):5328–5331, DOI: 10.14260/Jemds/2017/1157.
27. Kim M., Jang G., Kim K.S., Shin J. Detrimental effects of simulated microgravity on mast cell homeostasis and function. *Front Immunol.* 2022 Dec 16;13:1055531. doi: 10.3389/fimmu.2022.1055531. PMID: 36591304; PMCID: PMC9800517.
28. Kocabas C.N., Yavuz A.S., Lipsky P.E., Metcalfe D.D. et al. Analysis of the lineage relationship between mast cells and basophils using the c-kit D816V mutation as a biologic signature. *J Allergy Clin Immunol.* 2005 Jun;115(6):1155–61. doi: 10.1016/j.jaci.2005.02.030. PMID: 15940128.
29. Komi D.E.A., Khomtchouk K., Santa Maria P.L. A Review of the contribution of mast cells in wound healing: involved molecular and cellular mechanisms. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2020

- Jun;58(3):298–312. doi: 10.1007/s12016-019-08729-w. PMID: 30729428.
30. Komi D.E.A., Mortaz E., Amani S., Tiotiu A. et al. The Role of Mast Cells in IgE-Independent Lung Diseases. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2020 Jun;58(3):377–387. doi: 10.1007/s12016-020-08779-5. PMID: 32086776; PMCID: PMC7244458.
31. Komi D.E.A., Wöhrl S., Bielory L. Mast Cell Biology at Molecular Level: a Comprehensive Review. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2020 Jun;58(3):342–365. doi: 10.1007/s12016-019-08769-2. PMID: 31828527.
32. Li Q, Mei Q, Huan T, Xie L, Che S, Yang H, et al. Effects of simulated microgravity on primary human NK cells. *Astrobiology* 2013, 13, 703–714 doi: 10.1089/ast.2013.0981
33. Ludtka C, Moore E, Allen JB. The effects of simulated microgravity on macrophage phenotype. *Biomedicine* 2021, 9, 1205. doi: 10.3390/biomedicine9091205
34. Lv H., Yang H., Jiang C., Shi J. et al. Microgravity and immune cells. *J R Soc Interface.* 2023 Feb;20(199):20220869. doi: 10.1098/rsif.2022.0869. Epub 2023 Feb 15. PMID: 36789512; PMCID: PMC9929508.
35. Metcalfe D.D., Baram D., Mekori Y. A. Mast cells. *Physiol Rev.* 1997 Oct;77(4):1033–79. doi: 10.1152/physrev.1997.77.4.1033. PMID: 9354811.
36. Morey-Holton E.R., Globus R.K., Kaplansky A., Durnova, G.N. The hindlimb unloading rat model: literature overview, technique update and comparison with space flight data. *Advances in space biology and medicine*, 2005. 10, 7–40.
37. Morukov B., Rykova M., Antropova E., Berendeeva T. et al. T-cell immunity and cytokine production in cosmonauts after long-duration space flights / *Acta Astronautica*. 2011. Vol. 68. Is. 7–8. P. 739–746.
38. Mukai K., Tsai M., Starkl P., Marichal T. et al. IgE and mast cells in host defense against parasites and venoms. *Semin Immunopathol.* 2016 Sep;38(5):581–603. doi: 10.1007/s00281-016-0565-1. Epub 2016 May 25. PMID: 27225312; PMCID: PMC5010491.
39. Nakajima S., Bamba N., Hattori T. Histological aspects and role of mast cells in *Helicobacter pylori*-infected gastritis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004 Jul;20 Suppl 1:165–70. doi: 10.1111/j.1365-2036.2004.01974.x. PMID: 15298623.
40. Nguyen H.P., Tran P.H., Kim K.S., Yang S.G. The effects of real and simulated microgravity on cellular mitochondrial function. *NPJ Microgravity.* 2021 Nov 8;7(1):44. doi: 10.1038/s41526-021-00171-7. PMID: 34750383; PMCID.
41. Paul AM, Mhatre SD, Cekanaviciute E, Schreurs AS, 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;11. 1–12. doi: 10.3389/fimmu.2020.564950
42. Paulsen K, Tauber S, Goelz N, Simmet DM, Engeli S, Birlen M, et al. Severe disruption of the cytoskeleton and immunologically relevant surface molecules in a human macrophageal cell line in microgravity—Results of an in vitro experiment on board of the Shenzhou-8 space mission. *Acta Astronaut.* 2014, 94, 277–292.
43. Pietsch J., Bauer J., Egli M., Infanger M. et al. The effects of weightlessness on the human organism and mammalian cells. *Curr Mol Med.* 2011 Jul;11(5):350–64. doi: 10.2174/156652411795976600. PMID: 21568935.
44. Piliponsky AM, Acharya M, Shubin NJ. Mast Cells in Viral, Bacterial, and Fungal Infection Immunity. *Int J Mol Sci.* 2019 Jun 12;20(12):2851. doi: 10.3390/ijms20122851. PMID: 31212724; PMCID: PMC6627964.
45. Renga G., Moretti S., Oikonomou V., Borghi M. et al. IL-9 and Mast Cells Are Key Players of *Candida albicans* Commensalism and Pathogenesis in the Gut. *Cell Rep.* 2018 May 8;23(6):1767–1778. doi: 10.1016/j.celrep.2018.04.034. PMID: 29742432; PMCID: PMC5976578.
46. Rooney B.V., Crucian B.E., Pierson D.L., Laudenslager M.L. et al. Herpes Virus Reactivation in Astronauts During Spaceflight and Its Application on Earth. *Front. Microbiol.* 2019. 10:16. doi: 10.3389/fmicb.2019.00016.
47. Rykova M.P., Antropova E.N., Larina I.M., Morukov B.V. Humoral and cellular immunity in cosmonauts after the ISS missions // *Acta Astronautica*. Vol. 63. Is.7–10. P. 697–705.
48. Saito H., Nakajima T., Matsumoto K. Human mast cell transcriptome project. *Int Arch Allergy Immunol.* 2001 May;125(1):1–8. doi: 10.1159/000053790. PMID: 11385282.
49. Shefler I., Salamon P., Mekori Y.A. Extracellular Vesicles as Emerging Players in Intercellular Communication: Relevance in Mast Cell-Mediated Pathophysiology. *Int J Mol Sci.* 2021 Aug 25;22(17):9176. doi: 10.3390/ijms22179176. PMID: 34502083; PMCID: PMC8431297.
50. Sonnenfeld G. Space flight, microgravity, stress, and immune responses. *Adv. Space Res. Off. J. Comm. Space Res. COSPAR* 1999, 23, 1945–1953. (doi:10.1016/S0273-1177(99)00455-X).
51. Spatz JM, Fulford MH, Tsai A, Gaudilliere D, Hedou J, Ganio E, et al. Human immune system adaptations to simulated microgravity revealed by single-cell mass cytometry. *Sci. Rep.* 2021, 11, 11872. doi: 10.1038/s41598-021-90458-2
52. Stervbo U., et al. Gravitational stress during parabolic flights reduces the number of circulating innate and adaptive leukocyte subsets in human blood. *PLoS ONE* 2019, 13, e020627. doi: 10.1371/journal.pone.0206272.
53. Sundstrom J.B., Ellis J.E., Hair G.A., Kirshenbaum A.S. et al. Human tissue mast cells are an inducible reservoir of persistent HIV infection. *Blood.* 2007 Jun 15;109(12):5293–300. doi: 10.1182/blood-2006-11-058438. Epub 2007 Mar 9. PMID: 17351109; PMCID.
54. Torres-Atencio I., Campble A., Goodridge A., Martin M. Uncovering the Mast Cell Response to *Mycobacterium tuberculosis*. *Front Immunol.* 2022 Jun 2;13:886044. doi: 10.3389/fimmu.2022.886044. PMID: 35720353; PMCID: PMC9201906.
55. Vahlensieck C, Cora Sandra Thiel, Zhang Y, Huge A, Ullrich O. Gravitational force-induced 3d chromosomal conformational changes are associated with rapid transcriptional response in human t cells. *Int. J. Mol. Sci.* 2021, 22, 9426. doi: 10.3390/ijms22179426
56. Valent P., Akin C., Hartmann K., Nilsson G. et al. Mast cells as a unique hematopoietic lineage and cell system: From Paul Ehrlich's visions to precision medicine concepts. *Theranostics.* 2020; 10(23):10743–10768. doi:10.7150/thno.46719.
57. Vukman K.V., Försönits A., Osvald A., Tóth EÁ. et al. Mast cell secretome: Soluble and vesicular

components. *Semin Cell Dev Biol.* 2017 Jul;67:65-73. doi: 10.1016/j.semcdb.2017.02.002. Epub 2017 Feb 9. PMID: 28189858.

Информация об авторах

✉ Жуков Александр Андреевич – аспирант Воронежского государственного медицинского университета им. Н.Н. Бурденко; ул. Студенческая, 10, Воронеж, 394036
alexanderzhukov1993@icloud.com

<https://orcid.org/0000-0003-1685-5516>

Алексеева Наталия Тимофеевна – д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой нормальной анатомии человека Воронежского государственного медицинского университета им. Н.Н. Бурденко; alexeevant@list.ru

<https://orcid.org/0000-0003-1510-8543>

SPIN 4846-3772

Соколов Дмитрий Александрович – канд. мед. наук, доцент кафедры нормальной анатомии человека Воронежского государственного медицинского университета им. Н.Н. Бурденко; cingulum@yandex.ru

<https://orcid.org/0000-0001-9542-8701>

SPIN 5413-1361

Кварацхелия Анна Гуладиевна – канд. биол. наук, доцент кафедры нормальной анатомии человека Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко; anna_kvar_83@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0003-1510-8543>

Наговицин Александр Константинович – ассистент кафедры нормальной анатомии человека Воронежского государственного медицинского университета им. Н.Н. Бурденко; nagovitsinalexkonst@yandex.ru

<https://orcid.org/0000-0002-2452-1105>

SPIN 3024-7503

58. Zayzafoon M., Meyers V.E., McDonald J.M. Microgravity: the immune response and bone. *Immunol. Rev.* 2005. 208, 267–280.

Information about the authors

Aleksandr A. Zhukov – postgraduate student of N.N. Burdenko Voronezh State Medical University; ul. Studencheskaya, 10, Voronezh, 394036

alexanderzhukov1993@icloud.com

<https://orcid.org/0000-0003-1685-5516>

Nataliya T. Alexeeva – Doct. Sci. (Med.), Prof.; head of human anatomy department of N.N. Burdenko Voronezh State Medical University;

alexeevant@list.ru

<https://orcid.org/0000-0003-1510-8543>

SPIN 4846-3772

Dmitrii A. Sokolov – Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof. of Human Anatomy Department of N.N. Burdenko Voronezh State Medical University;

cingulum@yandex.ru

<https://orcid.org/0000-0001-9542-8701>

SPIN 5413-1361

Anna G. Kvaratskheliya – Cand. Sci. (Biol.), Associate Professor of Human Anatomy Department; N.N. Burdenko Voronezh State Medical University; anna_kvar_83@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0003-1510-8543>

Aleksandr K. Nagovitsin – assistant of human anatomy department of N.N. Burdenko Voronezh State Medical University;

nagovitsinalexkonst@yandex.ru

<https://orcid.org/0000-0002-2452-1105>

SPIN 3024-7503

Статья поступила в редакцию 18.04.2024; одобрена после рецензирования 31.05.2024; принята к публикации 1.06.2024.
Submitted 18.04.2024; Revised 31.05.2024; Accepted 1.06.2024.