

УДК 612.842.6

СОСТОЯНИЕ СЕТЧАТКИ И ЗРИТЕЛЬНОГО НЕРВА В УСЛОВИЯХ 21-ДНЕВНОЙ АНТИОРТОСТАТИЧЕСКОЙ ГИПОКИНЕЗИИ (АНОГ)

© 2023 г. М. А. Грачева^{1, 2, *}, А. А. Казакова^{1, 2}, О. М. Манько¹

¹ФГБУН ГНЦ РФ – Институт медико-биологических проблем РАН, Москва, Россия

²Институт проблем передачи информации имени А.А. Харкевича РАН, Москва, Россия

*E-mail: mg.iitp@gmail.com

Поступила в редакцию 26.04.2023 г.

После доработки 20.06.2023 г.

Принята к публикации 23.06.2023 г.

Исследования в условиях антиортостатической гипокинезии (АНОГ) являются традиционными экспериментами, имитирующими перераспределение жидкостных сред организма, подобное перераспределению жидкостных сред в условиях микрогравитации. В исследованиях такого типа учеными проводилась, в том числе, оценка состояния зрительной системы испытуемых в целях изучения механизма развития ассоциированного с космическим полетом нейро-окулярного синдрома (*SANS*). Главным симптомом *SANS* является нарастающий отек зрительного нерва и сетчатки глаза. В настоящее время представленные в печати результаты изучения состояния зрительной системы в ходе АНОГ неоднозначны, что обуславливает актуальность проведения дальнейших исследований. Цель данной работы – провести анализ морфометрии сетчатки глаза в зоне диска зрительного нерва (ДЗН) и зоне макулы у испытуемых до и после 21-дневной АНОГ. Исследование проводили с использованием оптического когерентного томографа с функцией ангиографии (*Optovue RTVue XR Avanti System*) до и после 21-дневного действия АНОГ. У 4 испытуемых (8 глаз) (мужчины, ср. возраст $\pm$ станд. отклон. – 29.3 ± 3.9 лет) оценивали макулярную зону и область ДЗН по результатам стандартных режимов сканирования. Для анализа полученных значений использовали оценки средних тенденций, критерии сравнения средних и графический анализ. При анализе толщины сетчатки в зоне диска зрительного нерва были получены результаты, согласующиеся с данными других исследователей, говорящие о возможном увеличении толщины сетчатки, однако результаты не достигли уровня статистической значимости. При анализе толщины сетчатки в зоне макулы было впервые показано статистически значимое утолщение сетчатки, но существенно меньшее по амплитуде, чем утолщение слоя нервных волокон в зоне диска зрительного нерва. Анализ плотности сосудов в условиях АНОГ был проведен впервые как для зоны диска, так и для зоны макулы, однако для получения однозначных выводов требуются дополнительные исследования. Впервые показано увеличение толщины сетчатки в зоне макулы у испытуемых после воздействия АНОГ; для зоны диска получены данные, согласующиеся с результатами других исследователей. Впервые получены данные ангиографии зоны макулы и зоны диска, однако полученные различия в плотности сосудов не достигли уровня статистической значимости.

Ключевые слова: зрительная система человека, антиортостатическая гипокинезия (АНОГ), ассоциированный с космическим полетом нейро-окулярный синдром, *SANS*-синдром, оптическая когерентная ангиотомография сетчатки.

DOI: 10.31857/S0131164623600271, **EDN:** ERLKGA

С увеличением длительности космических полетов (КП) все чаще проявляются различные эффекты негативного воздействия полета на организм человека, в том числе и на зрительную систему [1–3]. Для описания комплекса симптомов, связанных со зрительной системой и возникающих при воздействии условий КП, был введен термин *SANS*-синдром: ассоциированный с КП нейро-окулярный синдром (*space-associated neu-*

ro-ocular syndrome). Одним из самых частых симптомов *SANS* является отек диска зрительного нерва (ДЗН). Помимо отека ДЗН после КП могут возникать и другие симптомы, например, хорио-ретинальные складки, уплощение глазного яблока, ватообразные очаги (зоны микроинфарктов), смещение рефракции в сторону гиперметропии; космонавты могут жаловаться на ухудшение зрения

вблизи, искажение геометрии зрительной сцены [1, 4–6]¹.

Исследование влияния эффектов КП на организм человека сдерживается рядом факторов: трудностью доставки некоторого диагностического оборудования на борт, плотным графиком космонавтов (т.е. ограниченностью их времени на проведение дополнительных измерений), небольшими численностями групп обследуемых, разной длительностью полета космонавтов и многими другими. В связи с этим большое значение имеют наземные эксперименты, моделирующие различные факторы полета. Одними из наиболее значимых являются изоляционные эксперименты, эксперименты с использованием “сухой” иммерсии и эксперименты с антиортостатической гипокинезией (АНОГ).

Эксперименты по методике АНОГ проводятся как в России, так и в зарубежных исследовательских центрах, и могут иметь разную длительность (вплоть до 120 и 370 дней [7–10]), разный половозрастной состав участников [11, 12] и программу эксперимента [13–15].

В ряде работ по оценке различных показателей в экспериментах АНОГ были показаны изменения, похожие на синдром *SANS*, но значительно менее выраженные [16]. Только в 2018 г. исследователи из г. Кёльн (Германия) совместно с НАСА показали, что изменение методики проведения (более строгий контроль положения головы и добавление характерных для КП условий гиперкапнии) меняет и получаемые результаты: у 5 из 11 испытуемых возникли симптомы *SANS* в виде отека 1 и 2 степени по шкале Фризена (распространенная в Европе и США методика оценки отека зрительного нерва, редко применяется в России) после 30 дней в эксперименте АНОГ [17]. Помимо этого, авторами было показано статистически значимое изменение толщины сетчатки в области ДЗН, в перипапиллярной зоне, близкое по амплитуде к утолщению этой зоны у космонавтов: среднее полученное изменение было от 22 до 53 мкм в разных квадрантах. На сегодняшний день уже в ряде работ было показано, что методика АНОГ может успешно использоваться для моделирования синдрома *SANS* или *SANS*-подобных эффектов [17–18], в том числе и без добавления условий гиперкапнии [19, 20].

Одной из причин возникновения синдрома *SANS* считается перераспределение жидкостных сред глаза и внутричерепной области [21], что может проявляться, например, изменениями сосу-

дистых функций и отеком сетчатки. Долгое время синдром *SANS* связывали с повышением внутричерепного давления, однако современные данные заставляют разделять эти два состояния [3]. Самым частым симптомом *SANS* является отек ДЗН. При этом у большинства космонавтов не наблюдается отека в других зонах сетчатки, что на сегодняшний день связывают с особенностями гематоофтальмического барьера в зоне головки зрительного нерва (сосуды преламинарного пространства диска не имеют барьерных свойств, характерных для остальных сосудов сетчатки [22]).

Перераспределение жидкостных сред внутричерепного и внутриглазного пространства может сказываться на сосудистой функции, в том числе и на сосудах сетчатки. Несмотря на распространенность в исследованиях *SANS* оптической когерентной томографии (ОКТ), упоминаний данных ангиографии среди них практически нет. Авторы настоящей работы оценили сосудистую функцию двух зон сетчатки – макулярной и области ДЗН, а также толщину сетчатки в этих зонах при помощи оптического когерентного томографа с функцией ангиографии.

Цель данного исследования – оценить: 1) плотность сосудов сетчатки и 2) толщину сетчатки в двух зонах: в зоне макулы и в области ДЗН до и после действия 21-дневной АНОГ.

МЕТОДИКА

В исследовании принимали участие испытуемые мужского пола, прошедшие экспертную медицинскую комиссию, без выявленной офтальмопатологии. Полный набор данных удалось получить для 4 испытуемых (мужчины, ср. возраст $\pm$ станд. отклон. – 29.3 ± 3.9 лет).

Во время эксперимента АНОГ испытуемые находились в строгом положении лежа с наклоном головы в 6° таким образом, что голова всегда находилась в самой нижней точке. Эксперимент длился 21 сутки. Исследование проводили на базе ГНЦ РФ – ИМБП РАН (г. Москва).

Процедура оптической когерентной ангиотомографии сетчатки. Для проведения измерений использовали оптический когерентный томограф *Optovue RTVue XR Avanti System* с функцией ангиографии. Оценку проводили на узком зрачке (без циклоплегии). Испытуемые имели прозрачные глазные среды, поэтому для всех испытуемых удавалось получить высокое качество сканов (по оценке прибора качество было 8–10 по 10-балльной шкале).

Для оценки зоны макулы использовали протоколы “*HD Angio Retina 6 mm*” с функцией активного отслеживания взгляда и функцией последовательного ведения пациента (“*follow-up*”). Прибор позволяет оценивать толщину сетчатки и плот-

¹ Stenger M.B., Tarver W.J., Brunstetter T. et al. NASA Human Research Program Evidence Report: risk of spaceflight associated neuro-ocular syndrome (SANS). NASA Johnson Space Center. 2017.
<https://humanresearchroadmap.nasa.gov/ev-idence/reports/SANS.pdf?rnd%40.434276635495143>.

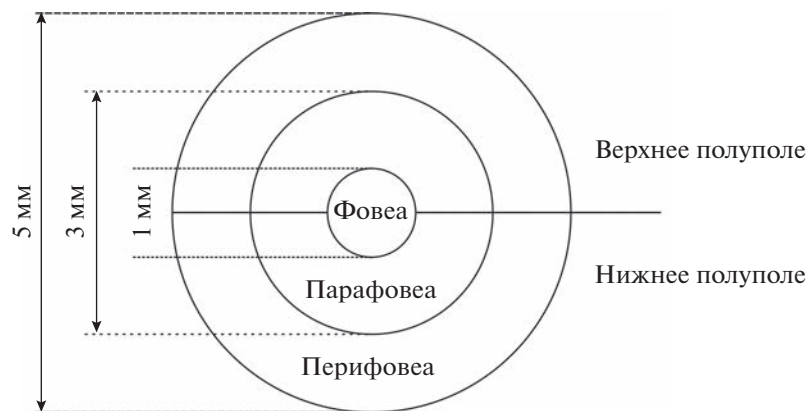


Рис. 1. Схематическое изображение макулярной зоны сетчатки.

На схеме выделены фовеальная, парафовеальная и перифовеальная зоны, показано разделение на верхнее и нижнее полушария. Данные зоны используются в дальнейшем анализе.

ность сосудов сетчатки как для всей зоны макулы, так и для отдельных сегментов. В настоящей работе использовали данные всей макулы и выделяли фовеальную, парафовеальную, перифовеальную зоны, зоны верхнего и нижнего полушарий макулы (рис. 1).

Оценку плотности сосудов и толщины сетчатки проводили до начала эксперимента и после эксперимента, для каждого глаза отдельно. Для зоны макулы прибор позволяет отдельно анализировать поверхностные и глубокие сосуды, поэтому в анализе были использованы отдельно два этих набора данных.

Для оценки зоны ДЗН использовали протоколы “*HD Angio Disc*”, также с функцией активного отслеживания взгляда и функцией последовательного ведения пациента (“*follow-up*”). Использовали данные оценки толщины слоя нервных волокон для всей перипапиллярной области и отдельно для верхнего и нижнего полушарий; плотность сосудов оценивали для всей зоны диска, для внутренней зоны диска, для всей перипапиллярной области и отдельно для верхнего и нижнего полушарий перипапиллярной зоны.

Анализ. Для анализа данных использовали описательные статистики меры средней тенденции. Графический анализ проводили при помощи скрипичных графиков (*violin plots*) — вариант графика плотности распределения. Сравнение средних значений результатов, полученных до и после

АНОГ проводили по тесту Стьюдента или по критерию Вилкоксона с учетом теста на нормальное распределение данных (критерий Колмогорова-Смирнова).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Полученные результаты представлены отдельно для зоны диска и для зоны макулы.

Анализ толщины сетчатки, зона ДЗН. Результаты оценки толщины слоя нервных волокон в зоне ДЗН представлены в табл. 1 и на рис. 2. Полученные нами различия не достигли уровня статистической значимости, что также может быть связано с малой величиной эффекта и малыми размерами выборки.

Из рис. 2 и табл. 1 видно, что в наших данных получено смещение медиан распределений в сторону утолщения сетчатки на 2.5–4 мкм. При анализе средних значений и доверительных интервалов изменения толщины получены следующие данные (среднее [95%-ный дов. инт.]): перипапиллярная зона 4.7 [–1.55, 10.98]; верхнее полушарие 5.6 [–1.70, 12.90]; нижнее полушарие 4.0 [–1.65, 9.65]. Несмотря на то, что доверительные интервалы также не показывают однозначного прироста показателя толщины слоя нервных волокон, для всех трех зон диапазоны доверительных интервалов существенно смещены в сторону увеличения показателя. Полученные оценки особенно

Таблица 1. Изменения толщины слоя нервных волокон сетчатки в зоне диска зрительного нерва (ДЗН) до и после эксперимента антиортостатической гипокинезии (АНОГ)

Зона диска	Разница медиан, мкм	Статистическая значимость
Перипапиллярная зона	4	$p = 0.288$ ($t = 1.129$)
Верхнее полушарие	3.5	$p = 0.309$ ($t = 1.077$)
Нижнее полушарие	2.5	$p = 0.191$ ($t = 1.413$)

Примечание: положительные значения разности указывают на увеличение толщины слоя нервных волокон в данной зоне.

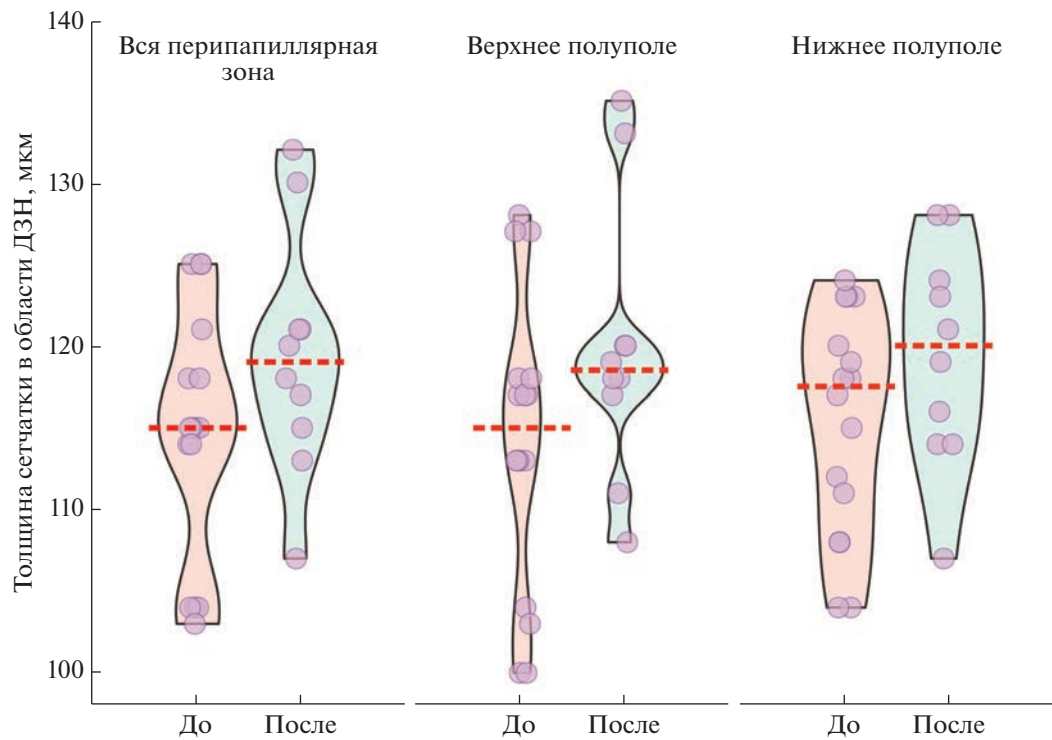


Рис. 2. Показатели толщины слоя нервных волокон сетчатки в зоне диска зрительного нерва (ДЗН) до и после нахождения испытуемых в 21-дневном эксперименте антиортостатической гипокинезии (АНОГ). Данные представлены в виде скрипичных графиков (*violin plot*). Точками представлены индивидуальные данные. Штриховой линией отмечены медианы распределений.

интересны в контексте данных других исследователей: например, в работе [16] среднее увеличение толщины сетчатки в перипапиллярной зоне после нахождения испытуемых в 14-дневных условиях антиортостатической нагрузки составило 4.34–4.69 мкм.

Анализ плотности сосудов сетчатки, зона ДЗН. Результаты оценки плотности сосудов в зоне ДЗН представлены в табл. 2 и на рис. 3.

Оценка плотности сосудов сетчатки кажется важным критерием в связи с доминированием гипотезы о перераспределении жидкостных сред как одним из основных факторов возникновения симптомов *SANS* [21].

Полученные различия показывают статистически незначимый прирост во всех оцениваемых зонах, кроме зоны верхнего полуполя, различия очень малы по амплитуде.

Анализ толщины сетчатки, макулярная зона. Результаты оценки толщины сетчатки в зоне макулы представлены в табл. 3 и на рис. 4.

В нашей выборке испытуемых было получено статистически значимое, хотя и очень малое по амплитуде увеличение толщины сетчатки по всей макулярной зоне и по нижнему полу полю; данные по верхнему полу полю не достигли уровня статистической значимости, однако разность медиан также показала тенденцию к увеличению толщины сетчатки после АНОГ. Во всех зонах,

Таблица 2. Изменения плотности сосудов сетчатки до и после эксперимента антиортостатической гипокинезии (АНОГ) в области диска зрительного нерва (ДЗН)

Зона диска	Разность медиан, %	Статистическая значимость
Перипапиллярная зона	0.45	$p = 0.959$ ($t = 0.053$)
Верхнее полуполе	−0.75	$p = 0.494$ ($t = −0.713$)
Нижнее полуполе	0.5	$p = 0.755$ ($t = −0.322$)
Вся зона диска	0.35	$p = 0.876$ ($t = −0.161$)
Зона внутри диска	0.95	$p = 0.753$ ($t = −0.324$)

Примечание: положительные значения разности указывают на увеличение плотности сосудов в данной зоне.

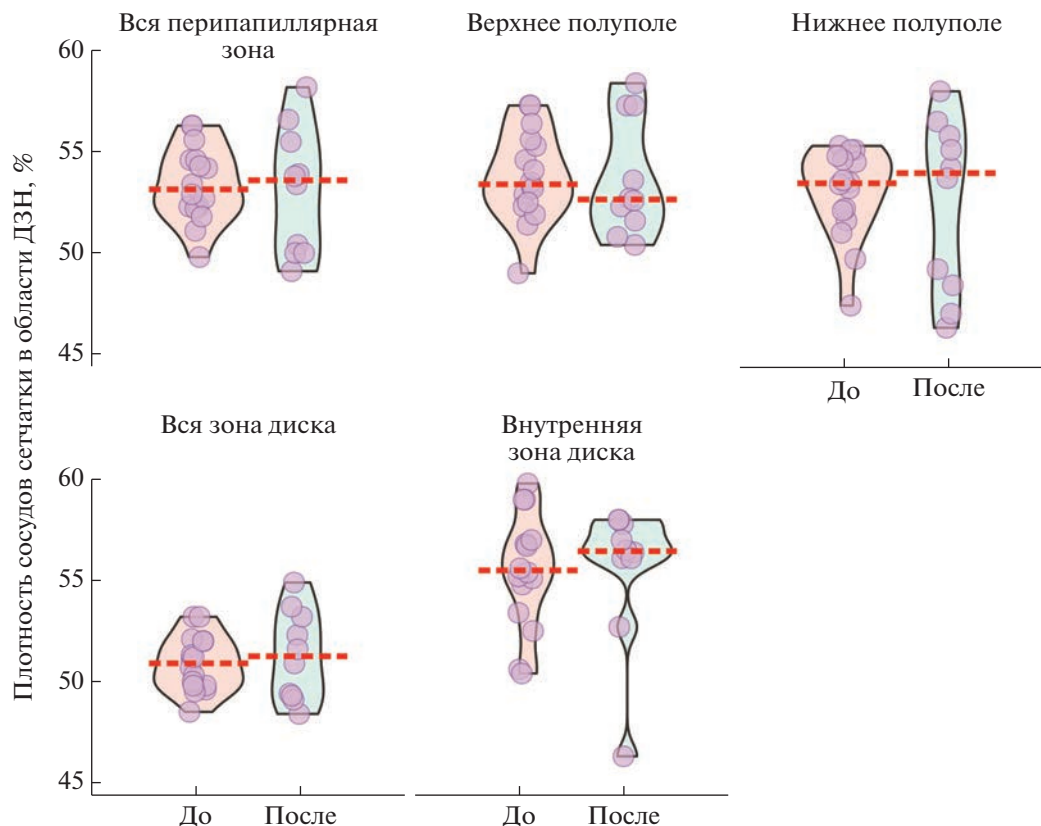


Рис. 3. Показатели плотности сосудов в зоне диска зрительного нерва (ДЗН) до и после нахождения испытуемых в 21-дневном эксперименте антиортостатической гипокинезии (АНОГ). Пояснения см. рис. 2.

кроме фовеа, было показано небольшое увеличение толщины сетчатки (при этом зона фовеа – самая тонкая зона в сетчатке, поэтому погрешность при ее измерении может оказаться выше, чем в остальных зонах).

При анализе средних значений и доверительных интервалов получены следующие данные (среднее [95%-ный дов. инт.]): вся макула 0.9 [0.04, 1.78]; верхнее полуполе 0.8 [–0.17, 1.81]; нижнее полуполе 1.0 [0.21, 1.79].

Анализ плотности поверхностных сосудов сетчатки, макулярная зона. Результаты оценки плотности поверхностных сосудов в зоне макулы

представлены в табл. 4 и на рис. 5. Из представленных данных видно, что изменения плотности поверхностных сосудов макулы не достигли уровня статистической значимости; для всех зон, кроме верхнего полуполя, наблюдалось небольшое снижение плотности.

Анализ плотности глубоких сосудов сетчатки, макулярная зона. Результаты оценки плотности глубоких сосудов в зоне макулы представлены в табл. 5 и на рис. 6. Из представленных данных видно, что изменения плотности поверхностных сосудов макулы не достигли уровня статистической значимости; для всех зон, кроме верхнего

Таблица 3. Изменения толщины сетчатки в зоне макулы до и после эксперимента антиортостатической гипокинезии (АНОГ)

Зона макулы	Разность медиан, мкм	Статистическая значимость
Вся макула	1.5	$p = 0.043$ ($t = 2.319$)
Верхнее полуполе	2	$p = 0.103$ ($z = -1.628$)
Нижнее полуполе	2	$p = 0.019$ ($t = 2.803$)
Фовеа	–2	$p = 0.232$ ($t = -1.272$)
Парафовеа	1	$p = 0.999$ ($z = 0.000$)
Перифовеа	2	$p = 0.095$ ($t = 1.845$)

Примечание: положительные значения разности указывают на увеличение толщины слоя нервных волокон в данной зоне.

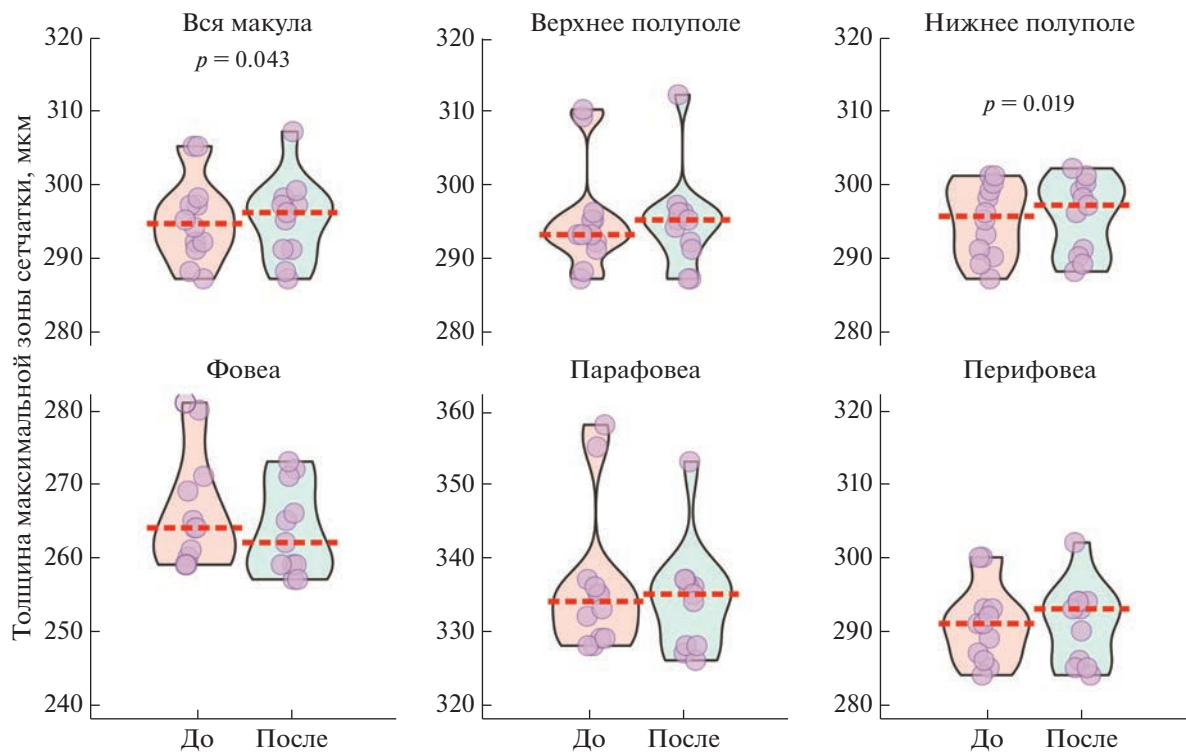


Рис. 4. Показатели толщины макулярной зоны сетчатки до и после нахождения испытуемых в 21-дневном эксперименте антиортостатической гипокинезии (АНОГ). Пояснения см. рис. 2.

полуполя, наблюдалось небольшое снижение плотности.

предрасположен к развитию данного синдрома [19, 25].

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Синдром *SANS* может снижать и качество жизни, и работоспособность космонавтов, мешая им выполнять любую зрительную работу [1, 23, 24]. Поскольку длительность КП постоянно увеличивается, а космические агентства всего мира строят планы дальних космических перелетов к Луне и Марсу, важно не только понимать механизмы ухудшения зрительных функций в космосе, но и иметь средства профилактики синдрома *SANS* или хотя бы уметь выделять тех, кто

В течение некоторого времени синдром *SANS* прочно ассоциировали с повышением внутричерепного давления космонавтов. И хотя даже сегодня требуются дополнительные исследования, чтобы хорошо понимать изменения внутричерепного давления в КП, однако исследователи этой области уже пришли к мнению, что повышение внутричерепного давления не является этиологическим фактором синдрома *SANS* [3, 26]. В классической офтальмологии принято разделять отек ДЗН, связанный с повышением внутричерепного давления, и отеки другой этиологии [27] – важно разделять их и при анализе механизмов *SANS*.

Таблица 4. Изменения плотности сосудов макулы до и после эксперимента антиортостатической гипокинезии (АНОГ)

Зона макулы	Разность медиан, %	Статистическая значимость
Вся макула	–1	$p = 0.430$ ($t = -0.823$)
Верхнее полуполе	0.2	$p = 0.999$ ($t = 0.000$)
Нижнее полуполе	–1.1	$p = 0.171$ ($t = -1.474$)
Фовеа	–1.1	$p = 0.880$ ($t = -0.155$)
Парафовеа	–0.55	$p = 0.439$ ($t = -0.807$)
Перифовеа	–0.4	$p = 0.609$ ($z = -0.528$)

Примечание: положительные значения разности указывают на увеличение плотности сосудов в данной зоне.

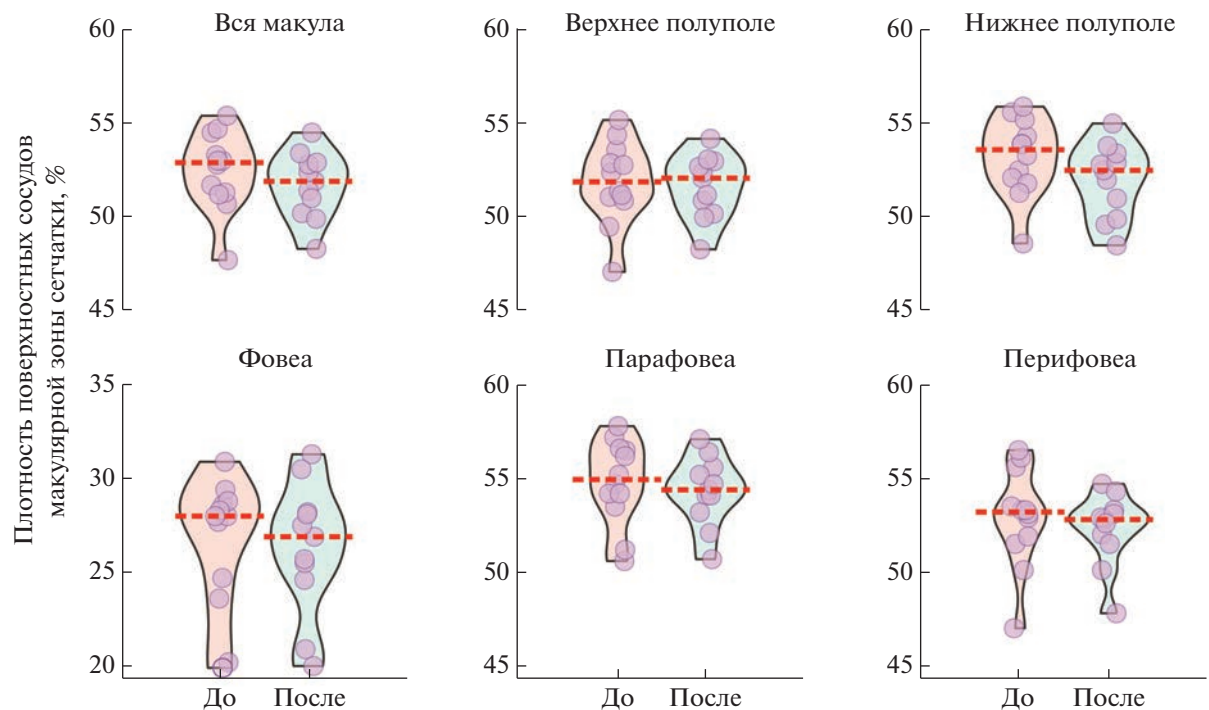


Рис. 5. Показатели плотности поверхностных сосудов макулярной зоны сетчатки до и после нахождения испытуемых в 21-дневном эксперименте антиортостатической гипокинезии (АНОГ). Пояснения см. рис. 2.

В подробной работе [28] авторы делают вывод, что, хотя изменения в толщине сетчатки действительно напоминают аналогичные изменения у пациентов с идиопатической интракраниальной гипертензией, однако изменение положения отверстия мембраны Бруха, частота возникновения хориоретинальных складок и изменения толщины хориоидеи отличаются у этих групп пациентов, что говорит в пользу особой этиологии *SANS*-синдрома [5]. Поскольку расположение мембраны Бруха может зависеть от подлежащей сосудистой оболочки, возможно, изменения объема сосудистой оболочки под влиянием длительных КП могут влиять на положение отверстия мембраны Бруха у космонавтов и быть частью многогранного патогенеза *SANS*. Основной акцент сегодня делается на исследовании перераспределения жид-

костных сред, и именно это перераспределение предполагается в качестве основной причины *SANS*-эффектов [3, 5, 21].

В настоящем исследовании мы хотели оценить не только толщину сетчатки до и после АНОГ, но и состояние сосудистой оболочки сетчатки. Для оценки сосудов применялся ангиографический режим прибора ОКТ. При анализе толщины сетчатки в зоне ДЗН мы увидели тенденцию к увеличению толщины слоя нервных волокон, но полученные различия не достигли уровня статистической значимости. Тем не менее, амплитуды полученных различий близки к амплитудам, описанным в работе [16]: авторы описывают результаты 14-дневного и 70-дневного экспериментов и указывают значения 4.34 мкм для нижнего и 4.69 мкм для верхнего квадрантов после 14 дней

Таблица 5. Изменения плотности сосудов макулы до и после эксперимента антиортостатической гипокинезии (АНОГ)

Зона макулы	Разность медиан, %	Статистическая значимость
Вся макула	-0.25	$p = 0.418$ ($t = -0.849$)
Верхнее полуполе	0.55	$p = 0.661$ ($t = -0.454$)
Нижнее полуполе	-0.2	$p = 0.282$ ($t = -1.145$)
Фовеа	1.85	$p = 0.460$ ($t = -0.771$)
Парафовеа	0.4	$p = 0.669$ ($t = -0.442$)
Перифовеа	0	$p = 0.372$ ($t = -0.939$)

Примечание: положительные значения разности указывают на увеличение плотности сосудов в данной зоне.

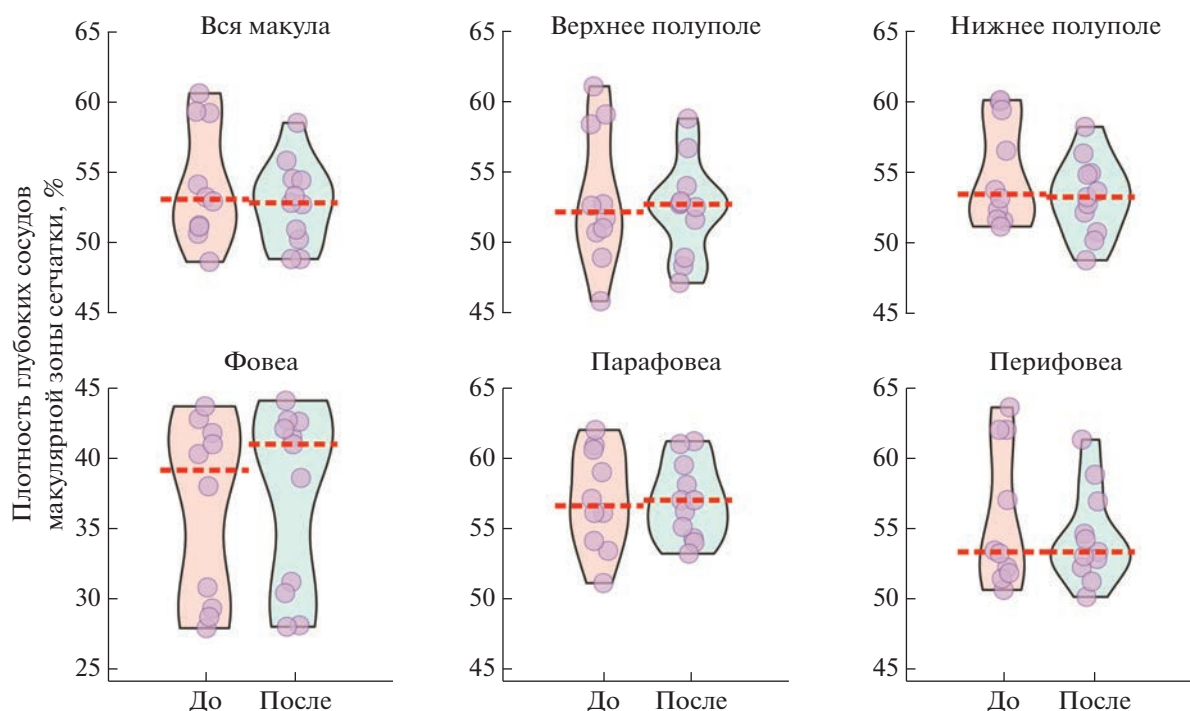


Рис. 6. Показатели плотности глубоких сосудов макулярной зоны сетчатки до и после нахождения испытуемых в 21-дневном эксперименте АНОГ. Пояснения см. рис. 2.

в эксперименте (для 70-дневного эксперимента соответствующие значения составили 10.08 и 11.50 мкм). В наших данных средние значения для нижнего и верхнего полуполей перипапиллярной области после 21-дневного АНОГ составили 4.0 и 5.6 мкм, соответственно. Полученные результаты интересны в качестве частичного подтверждения результатов предыдущих авторов, однако все описанные результаты — как в нашем эксперименте, так и в экспериментах, описанных *G. Taibbi et al.* [16] — не полностью имитируют изменения толщины сетчатки в ходе КП, что, вероятно, связано с особенностями проведения эксперимента.

В нескольких работах группа исследователей из Кёльна показала, что при небольшом изменении протокола проведения экспериментов с АНОГ можно получать значительно большие амплитуды утолщения сетчатки в зоне диска [17–19]. Авторы ввели строгие требования к положению головы испытуемых: убрали возможность приподниматься на локтях во время приема пищи и исключили использование подушки. В эксперименте с 30-дневным нахождением испытуемых в условиях АНОГ авторы получили увеличение толщины сетчатки в зоне диска для нижнего и верхнего квадрантов в 39 и 53 мкм, соответственно. Полученные ими результаты говорят о том, что для более корректного моделирования синдрома *SANS* в условиях АНОГ, вероятно, требуется изменение протокола проведения эксперимента.

При анализе толщины зоны макулы было также впервые показано утолщение сетчатки в данной зоне, статистически значимое, но существенно меньшее по амплитуде в сравнении с утолщением зоны диска. В работах других авторов при оценке зоны макулы была показана обратная динамика толщины сетчатки: например, в работе [16] описано снижение толщины сетчатки в макулярной зоне на 2.48 и на 1.62 мкм после 14 и 70 дней в экспериментах АНОГ, соответственно. При краткосрочном нахождении испытуемых в условиях АНОГ (15 и 30 мин, 10° наклона) толщина макулярной зоны сетчатки не изменялась [29]. Анализ сосудов сетчатки в зоне макулы ранее не проводился. Учитывая различия структуры гематоофтальмического барьера между зонами диска и макулы, данные результаты требуют дополнительного исследования. Особенно перспективной кажется оценка толщины сетчатки в условиях строгого соблюдения рекомендованного иностранными коллегами протокола проведения АНОГ [17].

Анализ плотности сосудов был проведен впервые как для зоны диска, так и для зоны макулы, однако для получения однозначных выводов требуются дополнительные исследования: в данной выборке испытуемых мы не получили однозначных статистически значимых различий показателей. Исследование сосудов сетчатки методом ОКТ с ангиографией является перспективным кри-

терием оценки синдрома *SANS* и выявления его механизмов, так как динамика сосудов может отражать компенсаторные реакции на изменение внутриглазного и внутричерепного уровней давления. Наблюдение за состоянием сосудов может быть эффективным как для выяснения механизмов синдрома *SANS*, так и в качестве раннего диагностического критерия.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Впервые показано увеличение толщины сетчатки в зоне макулы у испытуемых после воздействия АНОГ; для зоны диска получены данные, согласующиеся с результатами предыдущих исследований. Впервые получены данные ангиографии зоны макулы и зоны диска, однако полученные различия в плотности сосудов не достигли уровня статистической значимости.

Этические нормы. Все исследования проведены в соответствии с принципами биомедицинской этики, сформулированными в Хельсинкской декларации 1964 г. и ее последующих обновлениях, и одобрены локальным этическим комитетом Института медико-биологических проблем РАН (Москва).

Информированное согласие. Каждый участник исследования представил добровольное письменное информированное согласие, подписанное им после разъяснения ему потенциальных рисков и преимуществ, а также характера предстоящего исследования.

Финансирование работы. Исследование выполнено при финансовой поддержке гос. задания ИМБП РАН № 63.2 и гос. задания ИППИ РАН (НИОКТР регистрационный № 122041100148-0 от 13 марта 2023 г.).

Благодарности. Авторы выражают огромную благодарность всем испытуемым, принимавшим участие в эксперименте, а также всем сотрудникам ИМБП РАН (Москва), благодаря которым этот эксперимент и получение данных оказались возможными.

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

Вклад авторов в публикацию. Все авторы в равной степени внесли вклад в сбор материала, организацию исследования, обзор литературы и написание текста статьи.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Mader T.H., Gibson C.R., Pass A.F. et al. Optic disc edema, globe flattening, choroidal folds, and hyperopic shifts observed in astronauts after long-duration space flight // *Ophthalmology*. 2011. V. 118. № 10. P. 2058.
2. Space Physiology and Medicine: From Evidence to Practice / Eds. Nicogossian A.E., Huntoon C.L.,

Polk J.D., Williams R.S., Doarn C.R., Schneider V.S. New York: Springer, 2016. 509 p.

3. Stenger M.B., Laurie S.S., Sadda S.R. et al. Focus on the optic nerve head in spaceflight-associated neuro-ocular syndrome // *Ophthalmology*. 2019. V. 126. № 12. P. 1604.
4. Lee A.G., Mader T.H., Gibson C.R. et al. Space flight-associated neuro-ocular syndrome (SANS) // *Eye*. 2018. V. 32. № 7. P. 1164.
5. Lee A.G., Mader T.H., Gibson C.R. et al. Spaceflight associated neuro-ocular syndrome (SANS) and the neuro-ophthalmologic effects of microgravity: a review and an update // *NPJ Microgravity*. 2020. V. 6. № 1. P. 7.
6. Wojcik P., Batliwala S., Rowsey T. et al. Spaceflight-Associated Neuro-ocular Syndrome (SANS): a review of proposed mechanisms and analogs // *Expert Rev. Ophthalmol.* 2020. V. 15. № 4. P. 249.
7. Журавлева О.А., Маркин А.А., Кузичкин Д.С. и др. Динамика маркеров окислительного стресса при длительной антиортостатической гипокинезии // *Физиология человека*. 2016. Т. 42. № 1. С. 94.
8. Juravlyova O.A., Markin A.A., Kuzichkin D.S. et al. Dynamics of oxidation stress markers during long-term antiorthostatic hypokinesia: A retrospective study // *Human Physiology*. 2016. V. 42. № 1. P. 79.
9. Саенко И.В., Саенко Д.Г., Козловская И.Б. Влияние 120-суточной антиортостатической гипокинезии на характеристики сухожильных рефлексов // *Авиакосм. и эколог. мед.* 2000. Т. 34. № 4. С. 13.
10. Saenko I.V., Saenko D.G., Kozlovskaya I.B. [The effect of 120-d head-down tilt (HDT) on the characteristics of tendinous reflexes] // *Aviakosm. Ekolog. Med.* 2000. V. 34. № 4. P. 13.
11. Вејн А.М., Пономарева И.П., Елигулашвили Т.С. и др. Цикл "сон-бодрствование" в условиях антиортостатической гипокинезии // *Авиакосм. и эколог. мед.* 1997. Т. 31. № 1. С. 47.
12. Vejn A.M., Ponomareva I.P., Eligulashvili T.S. et al. [The wakefulness-sleep cycle during antiorthostatic hypokinesia] // *Aviakosm. Ekolog. Med.* 1997. V. 31. № 1. P. 47.
13. Thomsen J.S., Morukov B.V., Vico L. et al. Cancellous bone structure of iliac crest biopsies following 370 days of head-down bed rest // *Aviat. Space Environ. Med.* 2005. V. 76. № 10. P. 915.
14. Иванова С.М., Морук В.В., Ярлыкова Ю.В. и др. Состояние системы красной крови у мужчин при длительной антиортостатической гипокинезии // *Авиакосм. и эколог. мед.* 2005. Т. 39. № 6. С. 17.
15. Ivanova S.M., Morukov B.V., Yarlykova Yu.V. et al. [The red blood system in men during long-term head-down bed rest] // *Aviakosm. Ekolog. Med.* 2005. V. 39. № 6. P. 17.
16. Саенко Д.Г., Саенко И.В., Шестаков М.П. и др. Влияние 120-суточной антиортостатической гипокинезии на состояние систем позного регулирования человека // *Авиакосм. и эколог. мед.* 2000. Т. 34. № 5. С. 6.
17. Saenko D.G., Saenko I.V., Shestakov M.P. et al. [The effect of 120-d head-down bedrest on the system of posture regulation in human] // *Aviakosm. Ekolog. Med.* 2000. V. 34. № 5. P. 6.
18. Pavy-Le Traon A., Heer M., Narici M.V. et al. From space to Earth: advances in human physiology from 20 years of bed rest studies (1986–2006) // *Eur. J. Appl. Physiol.* 2007. V. 101. № 2. P. 143.

14. Meck J.V., Dreyer S.A., Warren L.E. Long-duration head-down bed rest: project overview, vital signs, and fluid balance // *Aviat. Space Environ. Med.* 2009. V. 80. № 5. P. A01.
15. Hargens A.R., Vico L. Long-duration bed rest as an analog to microgravity // *J. Appl. Physiol.* 2016. V. 120. № 8. P. 891.
16. Taibbi G., Cromwell R.L., Kapoor K.G. et al. The effect of microgravity on ocular structures and visual function: a review // *Surv. Ophthalmol.* 2013. V. 58. № 2. P. 155.
17. Laurie S.S., Macias B.R., Dunn J.T. et al. Optic disc edema after 30 days of strict head-down tilt bed rest // *Ophthalmology.* 2019. V. 126. № 3. P. 467.
18. Laurie S.S., Lee S.M., Macias B.R. et al. Optic disc edema and choroidal engorgement in astronauts during spaceflight and individuals exposed to bed rest // *JAMA Ophthalmol.* 2020. V. 138. № 2. P. 165.
19. Laurie S.S., Greenwald S.H., Pardon G.L. P. et al. Optic disc edema and chorioretinal folds develop during strict 6° head-down tilt bed rest with or without artificial gravity // *Physiol. Rep.* 2021. T. 9. № 15. P. e14977.
20. Sater S.H., Natividad G.C., Seiner A.J. et al. MRI-based quantification of posterior ocular globe flattening during 60 days of strict 6° head-down tilt bed rest with and without daily centrifugation // *J. Appl. Physiol.* 2022. V. 133. № 6. P. 1349.
21. Zhang L.F., Hargens A.R. Spaceflight-induced intracranial hypertension and visual impairment: pathophysiology and countermeasures // *Physiol Rev.* 2018. V. 98. № 1. P. 59.
22. Hofman P., Hoyng P., Vrensen G.F., Schlingemann R.O. Lack of blood-brain barrier properties in micro vessels of the prelaminar optic nerve head // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2001. V. 42. № 5. P. 895.
23. Kramer L.A., Sargsyan A.E., Hasan K.M. et al. Orbital and intracranial effects of microgravity: findings at 3-T MR imaging // *Radiology.* 2012. V. 263. № 3. P. 819.
24. Taibbi G., Cromwell R.L., Zanello S.B. et al. Ocular outcomes comparison between 14-and 70-day head-down-tilt bed rest // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2016. V. 57. № 2. P. 495.
25. Pardon L.P., Greenwald S.H., Ferguson C.R. et al. Identification of Factors Associated With the Development of Optic Disc Edema During Spaceflight // *JAMA Ophthalmol.* 2022. V. 140. № 12. P. 1193.
26. Sibony P.A., Laurie S.S., Ferguson C.R. et al. Ocular Deformations in Spaceflight-Associated Neuro-Ocular Syndrome and Idiopathic Intracranial Hypertension // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2023. V. 64. № 3. P. 32.
27. Miller N.R., Walsh F.B., Hoyt W.F. Walsh and Hoyt's clinical neuro-ophthalmology. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins, 2005. V. 1. 1402 p.
28. Patel N., Pas A., Mason S. et al. Optical coherence tomography analysis of the optic nerve head and surrounding structures in long-duration international space station astronauts // *JAMA Ophthalmol.* 2018. V. 136. № 2. P. 193.
29. Shinjima A., Iwasaki K.I., Aoki K. et al. Subfoveal choroidal thickness and foveal retinal thickness during head-down tilt // *Aviat. Space Environ. Med.* 2012. V. 83. № 4. P. 388.

State of the Retina and Optic Nerve in 21-Day Head-Down Tilt Bed Rest

M. A. Gracheva^{a, b, *}, A. A. Kazakova^{a, b}, O. M. Manko^a

^a*Institute of Biomedical Problems of the RAS, Moscow, Russia*

^b*Institute for Information Transmission Problems (Kharkevich Institute), RAS, Moscow, Russia*

*E-mail: mg.iitp@gmail.com

Studies in conditions of head-down tilt bed rest are widely used experiments which imitate redistribution of body fluids similar to the redistribution of fluid media in microgravity. To study the mechanism of development of spaceflight-associated neuro-ocular syndrome (SANS) in head-down tilt bed rest studies scientists have evaluated, among other things, participants' visual system parameters. The main symptom of SANS is an edema of an optic disc and a retina. To date, the results describing the influence of head-down tilt bed rest on the visual system are ambiguous, which determines the relevance of further research. The aim of the study is to analyze retinal morphometry in the optic disc area and macular area in participants before and after 21-day head-down tilt bed rest. The study was performed using an optical coherence tomography with angiography function (Optovue RTVue XR Avanti System) before and after 21-days of head-down tilt bed rest. In 4 participants (8 eyes) (men, mean age $\pm$ standard deviation: 29.3 ± 3.9 years) the macular zone and optic disc area were evaluated according to standard scanning modes. To analyze the values obtained, we used mean tendency scores, mean comparison criteria, and graphical analysis. The results of the retinal thickness in the optic disc zone were consistent with those of other researchers, indicating a possible increase in retinal thickness, but our results did not reach the level of statistical significance. A statistically significant thickening of the retina in the macular zone was shown for the first time, but the increase is significantly less in amplitude than the thickening of the nerve fiber layer in the optic disc zone. Analysis of vascular density under head-down tilt bed rest conditions was performed for the first time both for the optic disc zone and the macula zone, but additional studies are required to obtain steady conclusions. For the first time, an increase in retinal thickness in the macula zone in participants of head-down tilt bed rest experiments was shown; for the optic disc zone, data consistent with the results of other researchers were obtained. For the first time, angiographic data were obtained for the macula and optic disc areas, but the obtained differences in vascular density did not reach the level of statistical significance.

Keywords: human visual system, head-down tilt bed rest experiments, space-associated neuro-ocular syndrome (SANS), optical coherence angiotomography.