

## ВЛИЯНИЕ АФФЕРЕНТАЦИИ РАЗЛИЧНЫХ СЕНСОРНЫХ ВХОДОВ НА ОТОЛИТО-ОКУЛЯРНЫЙ РЕФЛЕКС В УСЛОВИЯХ РЕАЛЬНОЙ И МОДЕЛИРУЕМОЙ НЕВЕСОМОСТИ

© 2020 г. И. А. Наумов<sup>1, \*</sup>, Л. Н. Корнилова<sup>1, \*\*</sup>, Д. О. Глухих<sup>1</sup>, Г. А. Екимовский<sup>1</sup>,  
**И. Б. Козловская**<sup>1</sup>, А. В. Васин<sup>2</sup>, Ф. Л. Вайтс<sup>3</sup>

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

<sup>2</sup>ФГБУ НИИ Центр подготовки космонавтов имени Ю.А. Гагарина,  
Московская обл., Звёздный городок, Россия

<sup>3</sup>Антверпенский университет, Антверпен, Бельгия

\*E-mail: naumovivan@gmail.com

\*\*E-mail: ludmilakor@yahoo.com

Поступила в редакцию 13.12.2019 г.

После доработки 02.04.2020 г.

Принята к публикации 05.06.2020 г.

Невесомость может влиять на вестибулярную функцию, прежде всего, на отолитовую, как непосредственно из-за потери гравитационного воздействия, так и, устраняя опорную и минимизируя проприоцептивную афферентацию, влияя опосредовано через центральные интегративные мультисенсорные структуры центральной нервной системы (ЦНС), где осуществляется конвергенция афферентных сигналов различной сенсорной модальности (прежде всего зрительной, вестибулярной, опорной и двигательной). Все это послужило причиной исследования влияния различной афферентации на отолито-окулярный рефлекс в условиях реальной и моделируемой невесомости. При использовании метода видеоокулографии у 58 российских космонавтов, членов длительных экспедиций на МКС (125–219 сут, в среднем ~175 сут) был исследован статический торсионный отолито-шейно-окулярный рефлекс (ОШОР) при наклонах головы к плечу на угол 30°, отолито-окулярный рефлекс (ООР) при наклонах корпуса тела на угол 30 град и отолито-окулярный рефлекс при действии центробежного ускорения с использованием центрифуги (ООРЦФ). 9 космонавтов из 58 были обследованы в условиях невесомости (175 сут) в рамках космического эксперимента “Виртуал” (Этап 1). В исследовании по моделированию факторов КП принимали участие 30 испытуемых в ходе 5- и 7-суточной горизонтальной “сухой” иммерсии (СИ) и 12 испытуемых в 60-суточной антиортостатической (–8 град) гипокинезии (АНОГ). Методика проведения, соответствующая аппаратура и программное обеспечение, использованные как в исследованиях с участием космонавтов, так и в модельных экспериментах, были полностью идентичны. В невесомости на протяжении всего КП у всех обследованных космонавтов регистрировали достоверное снижение ОШОР с наличием (от 11 до 55% в зависимости от суток полет) атипичного (инверсия или отсутствие) отолито-окулярного рефлекса. После КП на 1–4-е сут обследования у 80% космонавтов наблюдалось достоверное снижение ОШОР/ООР, у 34% космонавтов атипичные (инверсия или отсутствие отолитового рефлекса) вестибулярные реакции, при этом различий между ОШОР и ООР выявлено не было. Обнаружены статистически значимые различия между величинами рефлекса ОШОР/ООР и ООРЦФ до и на 4–5-е, 9–12-е сут после КП. На 2–3-е сут после КП разницы между ООРЦФ и ОШОР/ООР не наблюдалось. Возвращение отолитового рефлекса к фоновому уровню имело место только на 9-е сут после КП. Исследование ОШОР/ООР на 1–3-е сут после СИ показало, что у 47% обследуемых отолито-окулярный рефлекс был достоверно снижен, у 13% обследуемых были зарегистрированы атипичные реакции (отсутствие или инверсия рефлекса). На 4–6-е сут после СИ у всех обследуемых ОШОР/ООР вернулся к фону. Анализ ОШОР/ООР после эксперимента АНОГ показал, что только у 14% обследованных имело значимое снижение ОШОР/ООР на первый день после завершения эксперимента. Атипичная форма ОШОР/ООР (инверсия или полное отсутствие отолитового рефлекса) после АНОГ не была обнаружена, в отличие от испытуемых после СИ. Полученные результаты продемонстрировали влияние невестибулярной афферентации на интенсивность отолито-окулярного рефлекса и зависимость его от других сенсорных входов.

**Ключевые слова:** отолито-окулярный рефлекс, отолито-шейно-окулярный рефлекс, торсионное противовращение глаз, невесомость, длительный космический полет, сухая иммерсия, антиортостатическая гипокинезия.

DOI: 10.31857/S0131164620060089

На Земле процесс межсенсорной интеграции, ориентации и зрительного слежения определяется деятельностью гравитационно-зависимых систем, при этом важнейшая роль принадлежит вестибулярному аппарату, отолитовый вход которого является механорецепторным образованием, ориентированным на работу в гравитационном поле [1–5].

Вестибулярная система, будучи ориентирована на работу в земном гравитационном поле, является пусковым механизмом атипичных и неблагоприятных реакций при переходе к условиям измененной силы тяжести. Невесомость изменяет входные сигналы отолитов, их влияние на характер и динамику изменений вестибулярной функции (ВФ), что сопровождается развитием космического адаптационного синдрома (КАС) и космической болезни движения (КБД) [6–19]. Наблюдаемые при длительном пребывании в невесомости нарушения в вестибулярной системе и в межсенсорных взаимодействиях свидетельствуют об изменениях на всех уровнях восприятия и переработки сенсорной информации, связываемых обычно с развитием сенсорного конфликта, первым уровнем которого является отолито-каналовый конфликт.

Однако невесомость может повлиять на отолитовую функцию и функцию полукружных каналов как непосредственно из-за потери гравитационного воздействия, так и, устраняя опорную и минимизируя проприоцептивную афферентацию, опосредовано через центральные интегративные мультисенсорные структуры центральной нервной системы (ЦНС), где осуществляется конвергенция афферентных сигналов различной сенсорной модальности (прежде всего, зрительной, вестибулярной, опорной и двигательной). Влияние отсутствия опорной и сниженной проприоцептивной афферентации на состояние ВФ и точность зрительного слежения было убедительно продемонстрировано в модельных экспериментах – “сухой” горизонтальной иммерсии [18].

Все это определило большой интерес к исследованию роли различной афферентации на отолито-окулярный рефлекс в условиях реальной и моделируемой невесомости. В данной работе представлены результаты исследования статического отолито-окулярного рефлекса, индуцированного разными методическими приемами, отличающимися характером невестибулярной афферентации.

Задачами исследования являлись: 1) оценка статического торсионного отолито-шейно-окулярного рефлекса (ОШОР); 2) оценка статического торсионного отолито-окулярного рефлекса (ООР); 3) оценка статического отолито-окулярного рефлекса при действии центробежного ускорения в результате использования центрифуги

(ООРЦФ); 4) сравнительный анализ результатов исследования ОШОР, ООР и ООРЦФ для определения роли различной афферентации в модуляции отолитового рефлекса; 5) сравнительный анализ результатов исследования ОШОР и ООР в условиях реальной и моделируемой (иммерсия, АНОГ) невесомости.

## МЕТОДИКА

В исследовании принимали участие 58 российских космонавтов – членов экспедиций на МКС (в возрасте 35–59 лет, средний возраст ~44 года), находившихся в длительном космическом полете (КП) от 125 до 219 сут со средней продолжительностью пребывания в невесомости ~175 сут. Исследование, проводившееся до и после КП, состояло из клинико-физиологического обследования “Оценка вестибулярной функции” (58 космонавтов), научных экспериментов “Сенсорная адаптация” (58 космонавтов) и “ГейзСпин” (29 космонавтов из 58) на базе НИИ Центра подготовки космонавтов им. Ю.А. Гагарина. Космический эксперимент (КЭ) “Виртуал” (Этап 1), направленный на исследование ОШОР, проводили до, в ходе и после КП с участием 9 из 58 космонавтов.

У всех космонавтов исследования отолито-окулярного рефлекса проводили дважды перед КП (фон – за 60–30 сут до старта) и на 1–2-е, 4–5-е и 8–9-е сут после посадки. Сеансы КЭ “Виртуал (Этап 1)” проводили на борту МКС на 2–3-и, 5–7-е, 15-е, 30-е сут КП и далее один раз в месяц (каждый космонавт принял участие в 8–9 сеансах КЭ за время одного КП).

В исследовании по моделированию факторов КП принимали участие 30 испытуемых в ходе 5- и 7-суточной “сухой” горизонтальной иммерсии и 12 испытуемых в 60-суточной антиортостатической (–8°) гипокинезии (АНОГ). Все испытуемые были здоровыми мужчинами в возрасте 19–40 лет. Исследования ВФ проводились за 3–7 сут до начала иммерсии и за 9–10 сут до начала АНОГ; после завершения экспериментов обследования проводились на 1-е, 3–4-е и 5–6-е сут после иммерсии и 1, 4-е и 10-е сут после АНОГ.

Методика проведения, соответствующая аппаратура и программное обеспечение, использованные как в исследованиях с участием космонавтов, так и в иммерсионных экспериментах и в АНОГ, были полностью идентичны.

Все космонавты и испытуемые-добровольцы прошли детальное медицинское обследование (включая обследование офтальмолога и невролога), не имели выявленных клинических нарушений зрительной и вестибулярной систем, не принимали препараты, влияющие на работу ЦНС.

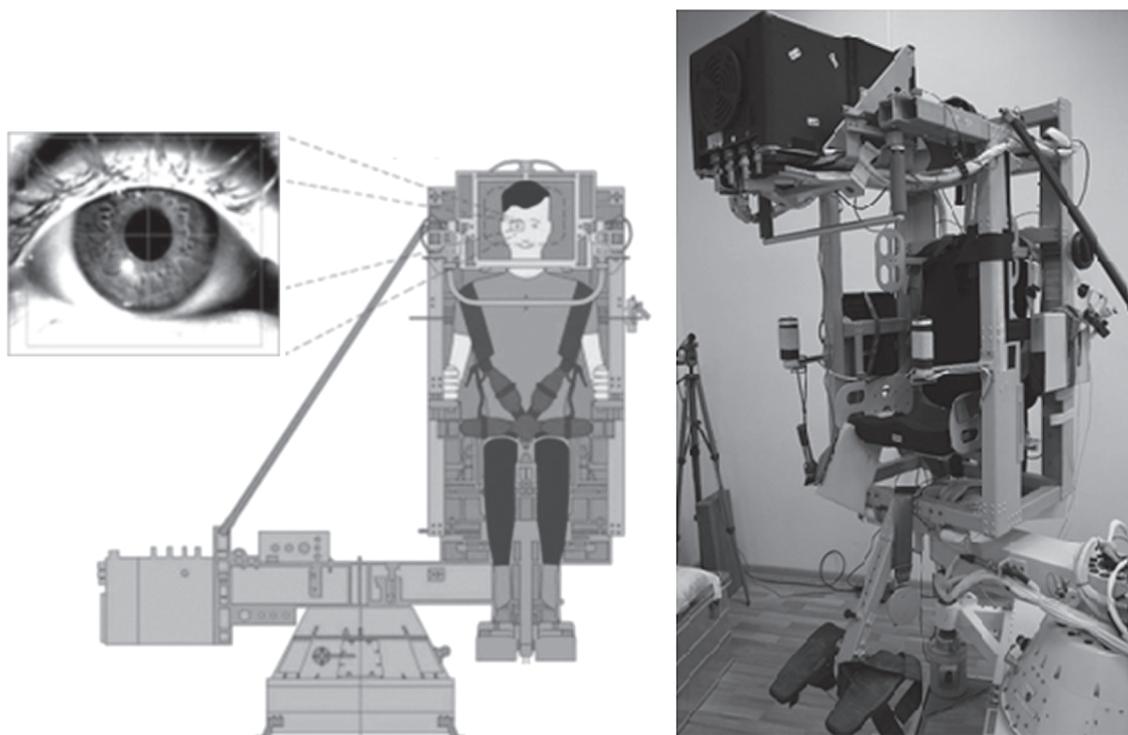


Рис. 1. Исследование ООРЦФ у космонавтов на центрифуге VVIS.

#### Исследовали:

**Статический торсионный отолито-шейно-окулярный рефлекс (ОШОР).** ОШОР определяли по величине амплитуды компенсаторного торсионного противовращения глаз при наклоне головы по звуковой команде поочередно к правому и левому плечам на угол  $30^\circ$ . С целью исключения динамических влияний на статический рефлекс, наклонное положение головы сохранялось в течение 16 с. Угол наклона контролировали специальным угломером и регистрировали датчиками шлема ВОГ-комплекса.

**Статический торсионный отолито-окулярный рефлекс (ООР).** Тест аналогичен тесту на ОШОР, только в данном случае совершались наклоны туловищем вправо и влево на угол  $30^\circ$ , а голова была зафиксирована головодержателем мягкой фиксации. Угол наклона корпуса тела контролировался специальным угломером и регистрировался датчиками шлема ВОГ-комплекса.

**Статический торсионный отолито-окулярный рефлекс при действии центробежного ускорения с использованием центрифуги (ООРЦФ).** ООРЦФ оценивали на небольшой центрифуге (*Visual and Vestibular Investigation System – VVIS, ESA, Франция*) для миссии *NeuroLab STS-90* [17, 20, 21], по величине амплитуды компенсаторного торсионного противовращения глаз. Центрифуга (рис. 1) допускала вращение космонавтов в вертикальном положении, размещенных на расстоянии

0.5 м от оси вращения. Космонавтов вращали по 5 мин по и против часовой стрелки.

Исследования ООР и ОШОР проводили с помощью разработанных специалистами Института медико-биологических проблем РАН аппаратно-программных комплексов “Виртуал”, “Окуло-Стим” (Россия) и ВОГ-комплекса *Chronos Vision ETD* (Германия) [22, 23] для регистрации горизонтальных, вертикальных и торсионных движений глаз и движений головы. Наземные исследования проводили в сидячем положении в затемненном помещении после 2-минутной адаптации к темноте, исследования в ходе КП – на борту модуля МИМ-2 Российского сегмента МКС (рис. 2).

В ходе тестов на голову надевали шлем, оборудованный высокочастотными инфракрасными видеокамерами (регистрация движений глаз) и 3-х осевыми датчиками угловой скорости и акселерометрами (регистрация движений головы). Диапазон регистрируемых движений глаз – до  $55^\circ$  по горизонтали и до  $35^\circ$  по вертикали. Частота записи ВОГ – 200 кадров в секунду.

Для калибровки ВОГ по горизонтали и вертикали применяли т. н. “5-точечную калибровку” – последовательность скачкообразных перемещений точечной мишени на  $\pm 10^\circ$  вправо/влево, вверх/вниз и в центр. Оценка торсионной компоненты осуществляли с помощью выделения сегментов (профилей) радужки и последовательного кросскорреляционного анализа.

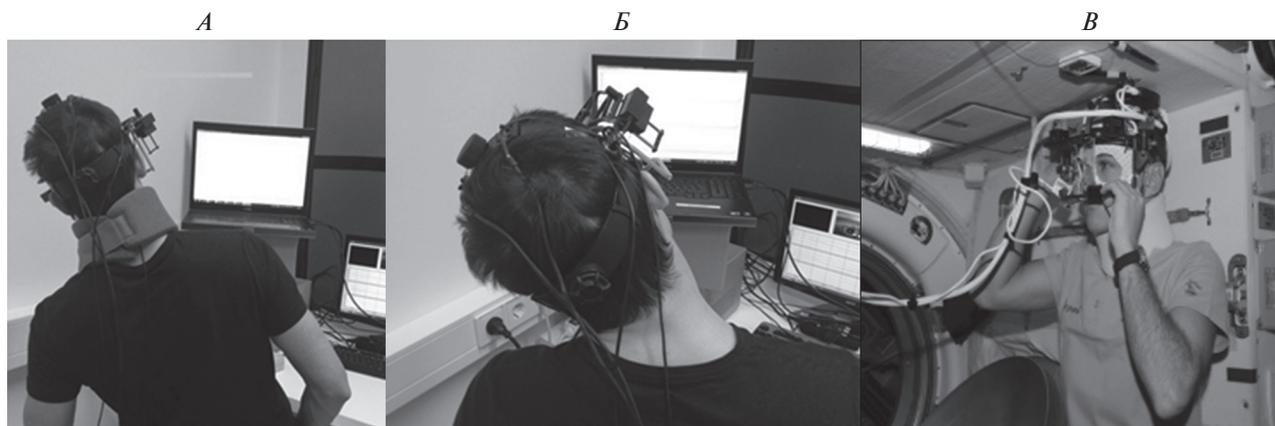


Рис. 2. Исследование ООР (А) и ОШОР на Земле (Б) и на борту МКС (В).

Итоговую обработку ВОГ осуществляли с помощью программного обеспечения *Iris Tracker*, входящего в комплект ВОГ-комплекса *ETD*, с точностью выделения полезного сигнала:  $<0.05^\circ$  по всем трем компонентам (горизонтальная, вертикальная, торсионная) движений глаз и  $<0.3^\circ/\text{с}$  при регистрации угловой скорости и  $<0.4 \text{ mg}$  при регистрации ускорения движений головы [22, 23].

При обработке ВОГ оценивали следующие показатели: 1) амплитуду компенсаторного торсионного противовращения глаз при статическом положении головы/туловища после наклона (на 14–16 с после наклона); 2) коэффициент усиления ОШОР/ООР (куОШОР/куООР) — отношение углов торсионного противовращения глаз и наклона головы/туловища.

Исследования ООРЦФ проводили с помощью 3D инфракрасного ВОГ-комплекса, созданного *Hamish MacDougall* (*Sydney University*, Австралия) и использованного в предыдущих исследованиях ООРЦФ на базе центрифуги *WVIS* [21]. Последующую обработку записей ВОГ проводили с помощью специального разработанного программного обеспечения на базе *LabView* для вычисления ООРЦФ в градусах и последующей оценки куООРЦФ как отношения амплитуды (углов) ООРЦФ и результирующего ускорения (гравитационного), действующего на голову и тело в ходе центрифугирования.

Для проведения статистического анализа полученных результатов использовали математический пакет *MathWorks Matlab*. Количественную оценку и сравнительный анализ показателей осуществляли параметрическими и непараметрическими методами дисперсионного анализа. Во всех случаях проверки статистических гипотез (нормальность распределений, гомогенность (равенство) дисперсий, достоверность отличий и т.п.) критический уровень значимости  $\alpha$  составлял 0.05. Проверку гипотез о наличии статистиче-

ски значимых отличий в значении показателей осуществляли следующими методами: 1) *F*-тест (*ANOVA*) с множественными (парными) сравнениями методом Тьюки; 2) критерий Фридмана (*Friedman's ANOVA*) с парными сравнениями тестом Уилконсона с поправкой Бонферрони; 3) для межгруппового сравнения использовался *U*-тест (критерий Манна-Уитни).

Нормальность распределений проверяли критерием Колмогорова-Смирнова/Лиллифора (*Lilliefors*), гомогенность дисперсий — критерием Левене (*Levene*').

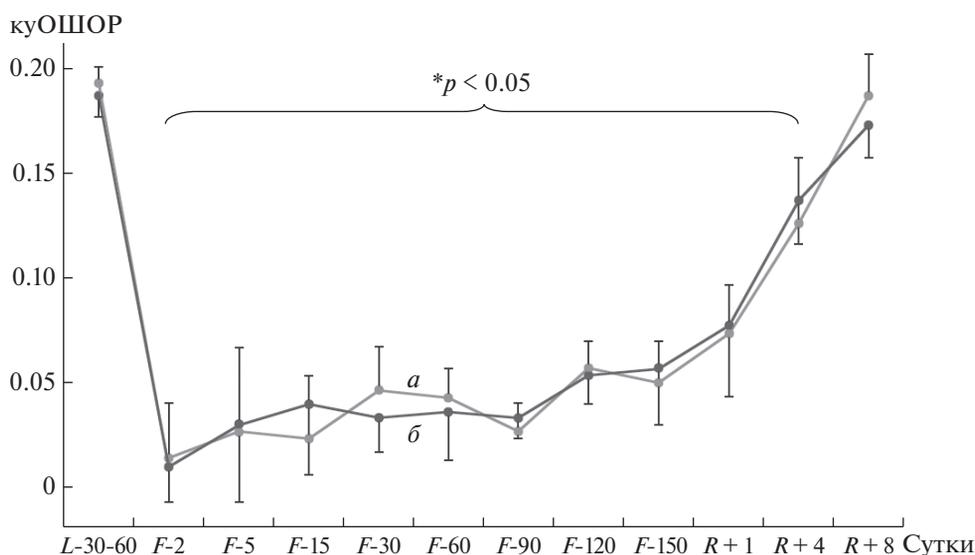
## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

*Статический торсионный ОШОР, ООР и ООРЦФ у космонавтов.* До КП у всех космонавтов амплитуда компенсаторного противовращения глаз находилась в пределах физиологической нормы  $4^\circ$ – $8^\circ$ . Отолитовый рефлекс был симметричен, за исключением одного космонавта, у которого при наклоне влево угол противовращения составлял  $4^\circ$ , при наклоне вправо —  $7^\circ$ .

Атипичные реакции ОШОР (отсутствие или инверсия отолино-окулярного рефлекса) на 2-е сут пребывания в невесомости отмечались у 55% космонавтов, на 5-е — у 44% космонавтов, на 15-е сут — у 44%, на 30-е сут — у 11%, на 60-е — у 22%, на 90-е — у 44%, на 120-е — у 22%, на 150-е сут КП ни у одного космонавта не регистрировался атипичный отолитовый рефлекс, но наблюдалось его статистически значимое снижение. Величина асимметрии ОШОР при наклоне головы к правому или левому плечам достигала 40–50%.

Динамика изменений куОШОР до, в ходе и после КП представлена на рис. 3.

Как видно из рис. 3, куОШОР на протяжении всего КП был достоверно снижен, наименьшее значение куОШОР в ходе КП наблюдалось на 2-е сут полета (*F-2*). Далее в ходе всего КП куОШОР



**Рис. 3.** Динамика изменений амплитуды куОШОР до, в ходе и после КП. *a* — наклон вправо, *б* — наклон влево; по оси ординат — куОШОР, по оси абсцисс (*б*) — сутки обследования, где L-30-60 — фон до КП, F-2 — F-150 — сутки в ходе КП, R + 1—R + 8 — сутки после КП.

находился в диапазоне 0.005–0.080. После КП восстановление рефлекса до фонового уровня наблюдалось к 8-м сут.

На 1-2-е сут после КП у 13% космонавтов наблюдался нормальный ОШОР, у 53% — достоверное снижение ОШОР, у 21% — отсутствие ОШОР и у оставшихся 13% — инверсия ОШОР.

На 4–5-е сут после КП ОШОР был в норме у 59% космонавтов, у оставшихся 41% — достоверно снижен. На 8–9-е сут после КП ОШОР был в норме у 84% космонавтов и достоверно снижен у 16%.

Проведенный статистический анализ показал, что при наклоне головы вправо и влево куОШОР на 1–2-е и 4–5-е сут после КП достоверно снижен, по сравнению, как с фоном, так и с данными на 8–9-е сут. Статистически значимое различие между значениями куОШОР было и при обследовании космонавтов на 1–2-е и 4–5-е сут после полета.

Нативные кривые, иллюстрирующие развитие атипичных форм отолито-окулярного рефлекса (отсутствие или инверсия торсионного компенсаторного противовращения глаз при наклоне головы или туловища) в ходе и после КП, представлены на рис. 4.

Как видно на рис. 4, в ходе и после КП при наклоне головы к плечу или наклоне туловища, в ряде случаев, у обследуемых регистрировалось компенсаторное противовращение глаза в противоположную от наклона сторону, после чего глаз возвращался к нулевой позиции и оставался в этой позиции на протяжении всего теста (отсутствие отолитового рефлекса). У других обследу-

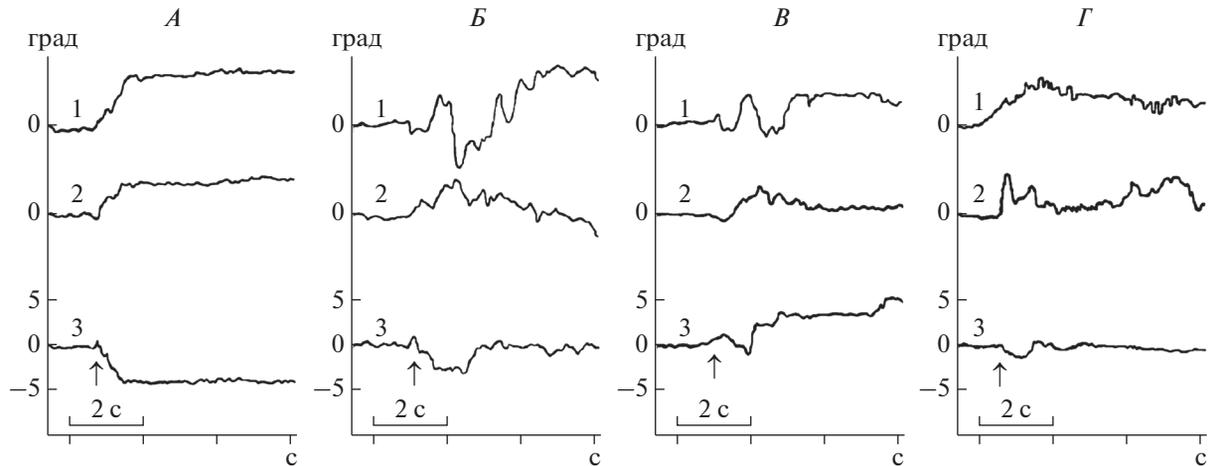
емых после компенсаторного противовращения глаз через секунду совершал противовращение на  $4^{\circ}$ – $5^{\circ}$  в сторону наклона головы/туловища (инверсия отолитового рефлекса).

Проведенный статистический анализ между показателями ОШОР и ООР после КП не выявил различий между ними.

Вращение на центрифуге по часовой стрелке, вызывающее субъективный наклон вправо, сравнивалось с наклоном головы и тела вправо, а вращение против часовой стрелки сравнивалось с наклоном головы и тела влево. Динамика после-полетных показателей ОШОР, ООР, ООРЦФ абсолютно одинаковая, но величина ООРЦФ всегда (за исключением 1–2 сут после КП) ниже показателей ОШОР и ООР. Для всех 29 космонавтов были получены статистически значимые различия между рефлексом торсионного противовращения глаз (при наклонах головы (ОШОР) и тела (ООР)), по сравнению с вращением на центрифуге *VVIS* (ООРЦФ) до полета, и на R + 4–5-е, R + 9–12-е сут после полета. На R + 2–3-е сут после полета разницы между ООРЦФ и ОШОР/ООР не наблюдалось.

*Статический торсионный ОШОР и ООР в модельных экспериментах.* До начала иммерсии и АНОГ у всех испытуемых регистрировался ОШОР и ООР в пределах физиологической нормы, величины амплитуд компенсаторного противовращения глаз были в пределах  $4^{\circ}$ – $8^{\circ}$  и симметричны.

После иммерсионного воздействия у 40% обследуемых ОШОР/ООР был в пределах физиологической нормы и симметричным, у 47% обследо-



**Рис. 4.** Нативные кривые, иллюстрирующие атипичную форму отолитового рефлекса в ходе и после КП. А – до КП (норма), Б – 5-е сут КП (отсутствие ОШОР), В – 90-е сут КП (инверсия ОШОР), Г – 1-е сут после полета (отсутствие ОШОР). По оси ординат – амплитуда движения глаз (град); по оси абсцисс – время (с). 1 – горизонтальная ВОГ, 2 – вертикальная ВОГ, 3 – торсионная ВОГ, ↑ – момент наклона головы/туловища.

емых значительно снижен (с  $6^{\circ}$ – $8^{\circ}$  до  $1^{\circ}$ – $2^{\circ}$ ), а у 13% обследуемых были зарегистрированы атипичные реакции ОШОР/ООР (отсутствие или инверсия рефлекса) при наклоне головы вправо и влево на первые и третьи сутки после иммерсии (рис. 5).

Как видно на рис. 5, в 1-е сут после иммерсии при наклоне головы к плечу или наклоне туловища у 13% обследуемых регистрировались атипичные ОШОР/ООР. У одних космонавтов глаз после компенсаторного противовращения в противоположную от наклона сторону возвращался к нулевой позиции и оставался в этой позиции на протяжении всего теста (отсутствие отолитового рефлекса). У других обследуемых после компенсаторного противовращения глаз через секунду совершал противовращение на  $4^{\circ}$ – $5^{\circ}$  в сторону наклона головы/туловища (инверсия отолитового рефлекса) и на фоне статического положения головы/туловища у данных обследуемых регистрировался позиционный нистагм на протяжении всего теста.

На 4–6-е сут после иммерсии у всех обследуемых ОШОР и ООР вернулся к фону.

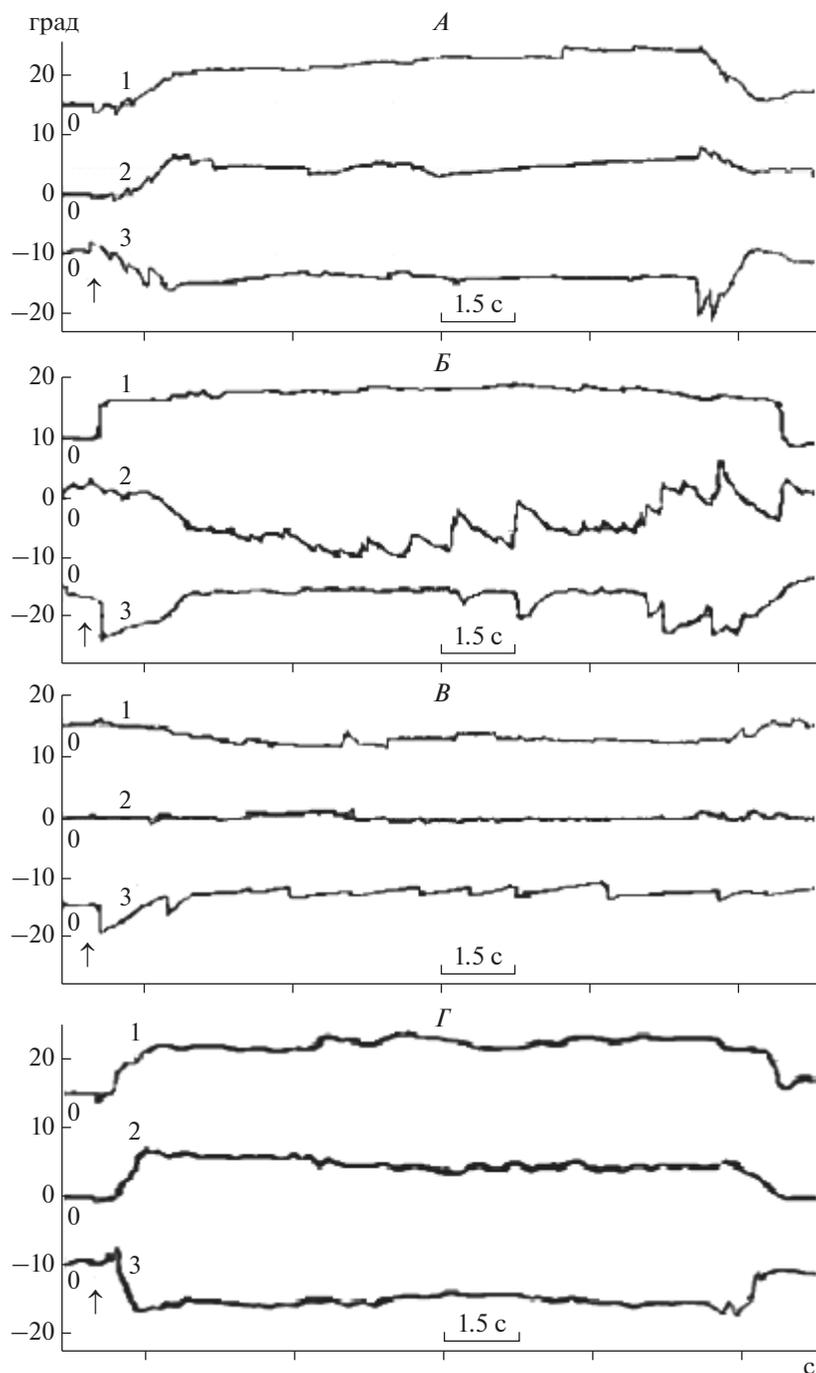
Анализ ОШОР и ООР после эксперимента с АНОГ показал, что у 86% обследуемых реакции соответствовали фону. Только у 14% обследованных после АНОГ имело значимое снижение ОШОР ( $p < 0.05$ ) на первый день после завершения эксперимента. Атипичная форма ОШОР/ООР (инверсия или отсутствие отолитового рефлекса) после АНОГ не была обнаружена (зарегистрирована?), в отличие от испытуемых иммерсионного эксперимента.

## ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Попадая в условия орбитального полета, отолитовый аппарат космонавта реагирует на изменение гравито-инерциальной среды – наступление невесомости. Зарегистрированные изменения отолитового рефлекса после КП характеризовались либо резким уменьшением амплитуды торсионного противовращения глаз (вплоть до нулевого значения), либо инверсией компенсаторно-торсионного вращения глаз при статическом изменении положения головы или туловища. По-видимому, эти изменения определяются как рефлекторными (ослаблением отолитовой и сохранностью шейной проприоцептивной афферентации), так и центральными механизмами (изменения в функционировании вестибулярных и взаимодействующих с ней центральных структур) – “отторжением” измененного в невесомости вестибулярного сигнала от систем управления движениями глаз в процессе адаптации и начальной реадaptации.

Известно, что в основе ОШОР лежит взаимодействие 2-х афферентных потоков: вестибулярного и шейно-проприоцептивного. Пассивный шейно-окулярный рефлекс всегда сопровождается антикомпенсаторным вращением глаз в отличие от компенсаторного противовращения глаз при реализации вестибуло-окулярного рефлекса [24, 25]. Наблюдаемые в ходе и после КП инверсии ОШОР, по-видимому, обусловлены сохранностью шейной афферентации.

Зарегистрированный в невесомости и после КП феномен снижения или исчезновения статического торсионного противовращения глаз согласуется с результатами гистологических исследований у крыс, экспонированных в невесомости.



**Рис. 5.** ОШОР до и после иммерсии и АНОГ.

*А* – фон (до иммерсии и АНОГ, норма), *Б* – 1-е сут после иммерсии (инверсия и отсутствие ОШОР), *В* – 1-е сут после АНОГ (норма). 1 – горизонтальная ВОГ, 2 – вертикальная ВОГ, 3 – торсионная ВОГ, ↑ – момент наклона головы.

Были обнаружены морфологические признаки гипофункции рецепторных клеток утрикулюса, уменьшение афферентного притока к вестибулярным ядрам и признаки снижения вестибулярной импульсации к флоккулюсу мозжечка [26–29]. С помощью морфологических исследований мультиполярных нейронов ретикулярной форма-

ции [30, 31] было продемонстрировано нарушение эволюционно сформировавшихся межсенсорных связей в ЦНС и образование новых, более адекватных для пространственной ориентации в условиях невесомости.

Подтверждением причастности периферических отделов вестибулярной системы и центральных

механизмов к генезу атипичных отолито-окулярных реакций в условиях невесомости служат результаты, полученные на приматах, показавшие, что источником нарушения ВФ являются супрессия или отсутствие ООР и изменения возбудимости центральных вестибулярных структур, обнаруженное путем прямой регистрации нейрональной активности вестибулярного нерва и вестибулярных ядер [32–36].

Ранее установленные, в ходе российских КЭ, отсутствие, либо инверсия ОШОР в невесомости и после длительных КП [9, 21] не регистрировались у 4-х астронавтов *NeuroLab STS-90* [20]. Отсутствие изменений ООР у этих астронавтов, вероятно, связано с тестированием ВФ на центрифуге как в условиях КП, так и по возвращении на Землю. Однако исследование отолитового рефлекса на 25 космонавтах, с использованием центрифуги только при обследовании после КП, показало достоверное снижение амплитуды ООРЦФ [17, 21]. Несмотря на то, что динамика послеполетных показателей ОШОР, ООР, ООРЦФ абсолютно одинаковая, величина ООРЦФ всегда (за исключением 1–2 сут после КП) ниже показателей ОШОР и ООР. Это, по-видимому, объясняется вкладом как дополнительной афферентации от проприоцепторов плеча, на которых воздействует центростремительное ускорение в 1.6 g, так и дополнительной тактильной афферентацией. Статистически достоверное снижение показателей ОШОР/ООР и ООРЦФ на 1–2-е сут после полета и отсутствие достоверных изменений между ними может быть связано как с “отторжением” измененного в невесомости вестибулярного сигнала от систем управления движениями глаз и ингибиторным влиянием полукружных каналов, так и уменьшением афферентации тактильно-проприоцептивного входа в ходе длительного КП.

Таким образом, невесомость может влиять на вестибулярную систему как непосредственно (из-за потери гравитационного воздействия), так и опосредовано из-за устранения опорной и уменьшения проприоцептивной афферентации, через центральные интегративные мультисенсорные структуры ЦНС, где осуществляется конвергенция афферентных сигналов различной сенсорной модальности (прежде всего, зрительной, вестибулярной, опорной и двигательной). Ранее было показано, что в первые сутки после “сухой” иммерсии отмечено появление спонтанного нистагма, а также отсутствие или инверсия ОШОР [18].

Для оценки влияния афферентации различных сенсорных входов на отолито-окулярный рефлекс были проведены сравнительные исследования ВФ у космонавтов до и после КП, и у испытуемых до и после наземных модельных экспериментов (“сухая” иммерсия и АНОГ). Достовер-

ные и атипичные изменения в показателях ВФ были зарегистрированы только после “сухой” иммерсии. Особенностью эксперимента АНОГ явилось отсутствие развития вестибулярных расстройств, специфичных для экспериментальной иммерсионной модели, т.е. вестибулярная функция осталась практически неизменной (интактной) у 86% обследованных.

Таким образом, наиболее близкой с точки зрения аналогии вестибуло-глазодвигательных реакций с реакциями, наблюдаемыми в ходе и после КП, является опорно-проприоцептивная депривация (“сухая” иммерсия). Можно полагать, что именно устранение опорной и минимизация проприоцептивной афферентации повлияло на филогенетически сформировавшиеся связи между вестибулярными, глазодвигательными и моторными ядрами, оказав воздействие на состояние вестибулярной системы.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенные исследования показали, что после длительных космических полетов у космонавтов наблюдается:

- 1) достоверное снижение ОШОР и ООР вплоть до 9-х сут после полета с наличием атипичных вестибулярных реакций (инверсия или отсутствие отолитового противовращения глаз);
- 2) достоверное снижение ООРЦФ до 9–12-х сут после полета;
- 3) отсутствие статистически значимых различий между ОШОР и ООР на протяжении всего периода послеполетной реадaptации, при этом ООРЦФ всегда (за исключением 1–2 сут после КП) ниже показателей ОШОР и ООР.

Сопоставление послеполетных данных с результатами исследования отолитового рефлекса в модельных экспериментах показало, что на 1-е сут после “сухой” иммерсии наблюдается достоверное снижение ОШОР/ООР (с наличием атипичных реакций). После АНОГ у 86% участников эксперимента не наблюдалось развития вестибулярных расстройств, специфичных для экспериментальной иммерсионной модели, т.е. вестибулярная функция осталась практически неизменной (интактной).

**Этические нормы.** Все исследования проведены в соответствии с принципами биомедицинской этики, сформулированными в Хельсинкской декларации 1964 г. и ее последующих обновлений. Программы исследований были рассмотрены и одобрены комиссией по биомедицинской этике Института медико-биологических проблем РАН (Москва) и *Human Research Multilateral Review Board*.

**Информированное согласие.** Каждый участник исследования представил письменное добровольное информированное согласие на участие в

экспериментах, подписанное им после разъяснения ему потенциальных рисков и преимуществ, а также характера предстоящего исследования, при строгом соблюдении всех предписанных правил и условий поведения в дни проведения исследований, включая сеансы КЭ на борту МКС.

**Финансирование работы.** Исследование поддержано базовым финансированием РАН по теме 63.1.

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

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Гусев В.Н., Кисляков В.А., Орлов И.В. Механизмы взаимодействия рецепторов вестибулярного аппарата. Ленинград: Наука, 1987. С. 49.
2. Курашвили А.Е., Бабияк В.И. Функциональное взаимодействие между полукружными каналами и отолитовым аппаратом. Физиология вестибулярного анализатора. М.: Наука, 1998. С. 119.
3. Орлов И.В. Вестибулярная функция. СПб.: Наука, 1998. С. 76.
4. Бабияк В.И., Янов Ю.И. Вестибулярная функциональная система. СПб.: Гиппократ, 2007. С. 432.
5. Highstein S., Fay R., Popper A. The Vestibular System. Springer, 2004. P. 556.
6. Корнилова Л.Н., Козловская И.Б. Нейросенсорные механизмы космического адаптационного синдрома // Физиология человека. 2003. Т. 29. № 5. С. 17. Kornilova L.N., Kozlovskaya I.B. Neurosensory mechanisms of space adaptation syndrome // Human Physiology. 2003. V. 29. № 5. P. 527.
7. Thornton W., Bonato F. Space motion sickness and motion sickness: symptoms and etiology // Aviat. Space Environ. Med. 2013. V. 84. № 7. P. 716.
8. Thornton W. A rationale for space motion sickness // Aviat. Space Environ. Med. 2011. V. 82. № 4. P. 467.
9. Kornilova L. Vestibular function and sensory interaction in altered gravity // Adv. Space Biol. Med. 1997. V. 3. № 6. P. 275.
10. Kornilova L., Grigorova V., Bodo G. Vestibular function and sensory interaction in space flight // J. Vestib. Res. 1993. V. 3. № 3. P. 219.
11. Корнилова Л.Н., Наумов И.А., Козловская И.Б. Нейросенсорные исследования вестибулярной функции человека. Космическая медицина и биология: Сборник научных статей / Под ред. Григорьева А.И., Ушакова И.Б. Воронеж: Издательско-полиграфический центр "Научная книга", 2013. С. 278.
12. Young L., Lichtenberg B., Arrott A. Ocular torsion on earth and in weightlessness // Ann. N.Y. Acad. Science. 1981. V. 374. P. 80.
13. Young L.R., Sinha P. Spaceflight influences on ocular counterrolling and other neurovestibular reactions // Otolaryngol. Head Neck Surg. 1998. V. 118. P. 31.
14. Baumgarten von R., Weitzig J., Vogel H. Static and dynamic mechanisms of space vestibular malaise // Physiologist. 1982. V. 25. № 6. P. 33.
15. Watt D.G. The vestibulo-ocular reflex and its possible roles in space motion sickness // Aviat. Space Environ. Med. 1987. V. 58. № 2. P. 170.
16. Наумов И.А., Корнилова Л.Н., Глухих Д.О. и др. Состояние вестибулярной функции после повторных космических полетов // Авиакосмическая и экологическая медицина. 2015. Т. 49. № 6. С. 33. Naumov I.A., Kornilova L.N., Glukhikh D.O. et al. Vestibular Function after Repeated Space Flights // Human Physiology. 2017. V. 43. № 7. P. 757.
17. Reschke M., Wood S., Clément G. Ocular Counter Rolling in Astronauts After Short- and Long-Duration Spaceflight // Scientific Reports. 2018. V. 8. № 1. P. 7747.
18. Kornilova L., Naumov I., Makarova S. Static torsional otolith-cervical-ocular reflex after prolonged exposure to weightlessness and a 7-day immersion // Acta Astronautica. 2011. V. 68. № 9–10. P. 1462.
19. Kornilova L., Sagalovitch S., Temnikova V., Yakushev A. Static and dynamic vestibulo-cervico-ocular responses after prolonged exposure to microgravity // J. Vestibular Research. 2007. V. 17. № 5–6. P. 217.
20. Moore S., Clement G., Raphan T., Cohen B. Ocular counterrolling induced by centrifugation during orbital space flight // Exp. Brain Res. 2001. V. 137. № 4. P. 323.
21. Hallgren E., Kornilova L., Fransen E. et al. Decreased otolith-mediated vestibular response in 25 astronauts induced by long duration spaceflight // J. Neurophysiol. 2016. V. 115. № 5. P. 3045.
22. Clarke A., Teiwes W., Scherer H. Evaluation of the torsional VOR in weightlessness // J. Vestib. Res. 1993. V. 3. № 3. P. 207.
23. Clarke A., Kornilova L. Ocular torsion response to active head-roll movement under one-g and zero-g conditions // J. Vestib. Res. 2007. V. 17. № 2–3. P. 99.
24. Склот И.А., Лесничий Г.С., Лухачев С.А. Сборник: Периферическая нервная система. Минск: Наука и техника, 1986. Т. 9. С. 100.
25. Bronstein A., Hood Y. Cervical nystagmus due to loss of cerebellar inhibition on the cervico-ocular reflex: a case report // J. Neurol., Neurosurg., Psychiatry. 1985. V. 48. № 2. P. 128.
26. Краснов И.Б. Влияние невесомости на утрикулус и нодулулу крыс / Abstracts of the International "Cosmos" Biosatellite Symposium. Proceedings of the International "Cosmos" Biosatellite Symposium. Leningrad, 1991. С. 59.
27. Krasnov I., Dyachkova L. The effect of space flight on the ultrastructure of the rat cerebellar and hemisphere cortex // Physiologist. 1990. V. 33. № 1. P. 29.
28. Краснов И.Б. Электронно-микроскопический анализ структурных элементов вестибулярного входа к клеткам Пуркинье нодулулу крыс, находившихся в 9-суточном космическом полете // Авиакосмическая и экологическая медицина. 2008. Т. 42. № 4. С. 20.
29. Краснов И.Б. Клетки Пуркинье вестибулярного и проприоцептивного отделов мозжечка крыс после 14-суточного космического полета // Авиакосмическая и экологическая медицина. 2009. Т. 43. № 4. С. 43.

30. *Беличенко П.В., Леонтович Т.А.* Исследование гигантского мультиполярного нейрона ретикулярной формации мозга крыс после 14-и суток космического полета // *Авиакосмическая и экологическая медицина.* 1992. Т. 26. № 5–6. С. 24.
31. *Belichenko P., Machanov M., Fedorov A. et al.* Effects of space flight on dendrites of the neurons of the rat's brain // *Physiologist.* 1990. V. 33. № 1. P. 12.
32. *Kozlovskaya I.B., Ilyin E.A., Sirota M.G. et al.* Studies of space adaptation syndrome in experiments on primates performed on board of Soviet biosatellites "Cosmos – 1887" // *Physiologist.* 1989. V. 32. № 1. P. 45.
33. *Сирота М.Г., Бабаев Б.М., Белозёрова И.Н. и др.* Биоэлектрическая активность вестибулярных ядер в условиях микрогравитации. Результаты исследований на биоспутниках. М.: Наука, 1992. С. 29.
34. *Cohen B., Tomko D., Guedry F.* Vestibular and sensorimotor function in microgravity // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1992. V. 682. P. 340.
35. *Cohen B., Yakushin S., Holstein G. et al.* Vestibular experiments in space // *Adv. Space Biol. Med.* 2005. V. 10. P. 105.
36. *Correia M., Perachio A., Dickman J.* Vestibular primary afferent and vestibulo-ocular changes in rhesus monkey following 14 days of microgravity // *Soc. Neuroscien. Abstr.* 1990. V. 16. P. 735.

## The Effect of Afferentation of Various Sensory Systems on the Otolith-Ocular Reflex under Real and Simulated Weightlessness

I. A. Naumov<sup>a,\*</sup>, L. N. Kornilova<sup>a,\*\*</sup>, D. O. Glukhikh<sup>a</sup>, G. A. Ekimovskiy<sup>a</sup>, I. B. Kozlovskaya<sup>a,†</sup>,  
A. V. Vasin<sup>b</sup>, F. L. Wuyts<sup>c</sup>

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

<sup>b</sup>*Gagarin Research & Test Cosmonaut Training Center, Moscow region, Star City, Russia*

<sup>c</sup>*Antwerpen University (AUREA), Antwerpen, Belgium*

\*E-mail: [naumovivan@gmail.com](mailto:naumovivan@gmail.com)

\*\*E-mail: [ludmilakor@yahoo.com](mailto:ludmilakor@yahoo.com)

Weightlessness can affect the vestibular function, primarily – the otoliths, both directly due to the loss of gravitational effects, and by eliminating the supporting and minimizing proprioceptive afferentation affecting it indirectly through the central integrative multisensory structures of the central nervous system (CNS), where the convergence of afferent signals of various sensory modalities (primarily visual, vestibular, supporting and motor) occurs. The study involved 58 Russian cosmonauts – members of expeditions to the ISS, who were in a long space flight from 125 to 219 days with an average length of stay in weightlessness of ~175 days. Using the videocolography method there were studied the static torsion otolith-cervical-ocular reflex (OCOR) with a 30 deg. head tilt, the otolith-ocular reflex (OOR) with a 30 deg. body tilt and the otolith-ocular reflex under the action of centrifugal acceleration using a centrifuge (OORCF). 9 cosmonauts out of 58 were examined in weightlessness (~175 days) within the space experiment "Virtual" (Stage 1). 30 subjects took part in a study on the simulation of space flight factors during a 5th and 7th day horizontal "dry" immersion and 12 subjects participated in a 60 day bedrest (-8 deg). The research methodology, the corresponding hardware and software used in the studies involving cosmonauts, as well as in immersion experiments and in bedrest, were completely identical. In weightlessness throughout the whole spaceflight, all surveyed cosmonauts recorded a significant decrease in OCOR with the presence (from 11 to 55% depending on the day flight) atypical otolith-ocular reflex (inversion or absence of torsional ocular counter-rolling). After the spaceflight on R + 1–4 days 80% of cosmonauts showed a significant decrease in OCOR/OOR, 34% of cosmonauts had atypical vestibular reactions (inversion or absence of the otolith reflex), and there were no differences between OCOR and OOR. Statistically significant differences were found between the gain of the OCOR/OOR and the gain of OORCF before and on the R + 4–5, R + 9–12 days after spaceflight. On R + 2–3 day the difference between OORCF and OCOR/OOR was not found. The return of the otolith reflex to the baseline took place only on the R + 9 day after spaceflight. The study of OCOR/OOR on days 1–3 after immersion showed that in 47% of the subjects the otolith-ocular reflex was significantly reduced, in 13% of the subjects atypical reactions were recorded (absence or inversion of the reflex). On the 4–6th day after immersion all the surveyed OCOR/OOR returned to the background. Analysis of the OCOR/OOR after the bedrest experiment showed that only 14% of the surveyed had a significant decrease in the OCOR/OOR on the first day after the completion of the experiment. The atypical form of OCOR/OOR (inversion or the complete absence of the otolith reflex) after bedrest was not detected, unlike the testers after the "dry" immersion. The obtained results demonstrated the influence of the non-vestibular afferentation on the intensity of the otolith-ocular reflex and its dependence on other sensory inputs.

**Keywords:** otolith-ocular reflex, otolith-cervical-ocular reflex, torsional ocular counter-rolling, weightlessness, long-term spaceflight, dry immersion, bedrest.