

УДК 612.843.21

## ЭЛЕКТРОРЕТИНОГРАФИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ЭКИПАЖА 8-МЕСЯЧНОГО МЕЖДУНАРОДНОГО ЭКСПЕРИМЕНТА SIRIUS 20/21

© 2023 г. В. В. Нероев<sup>1</sup>, И. В. Цапенко<sup>1</sup>, В. И. Котелин<sup>1</sup>, М. В. Зуева<sup>1,\*</sup>, О. М. Манько<sup>2</sup>,  
А. М. Алескеров<sup>2</sup>, Д. А. Подъянов<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России  
105062 Москва, ул. Садовая-Черногрязская, 14/19, Россия

<sup>2</sup> ФГБУН ГНЦ РФ «Институт медико-биологических проблем» РАН  
123007 Москва, Хорошевское ш., 76А, Россия

\*E-mail: visionlab@yandex.ru

Поступила в редакцию 29.12.2022 г.

После доработки 18.01.2023 г.

Принята к публикации 28.02.2023 г.

До и после 8-месячного международного эксперимента SIRIUS 20/21 проводился комплекс электрофизиологических исследований зрительной системы, включая регистрацию стандартных фотопических электроретинограмм (ЭРГ), ритмической ЭРГ на мелькание с частотой 8.3, 10, 12 и 24 Гц, фотопического негативного ответа и паттерн-ЭРГ. Целью работы являлась объективная оценка изменений функциональной активности нейронов сетчатки у членов экипажа наземной станции, связанных с длительной изоляцией и влиянием комплекса стрессорных факторов. Полученные результаты говорят об умеренной активации биоэлектрической активности фоторецепторов и биполярных клеток и небольшом снижении функции ганглиозных клеток сетчатки после выхода из изоляции. Выявленные изменения могут отражать адаптацию зрительной сенсорной системы испытуемых к физической и психоэмоциональной нагрузке в условиях эксперимента. Дальнейшее изучение специфики изменений электроретинографических маркеров при возрастающей продолжительности периода изоляции необходимо для расширения представлений о стрессоустойчивости и адаптации зрительной системы при длительном нахождении человека в экстремальных условиях среды.

*Ключевые слова:* длительная изоляция, наземная станция, электроретинография, сетчатка, фоторецепторы, биполярные клетки сетчатки, ганглиозные клетки сетчатки, SIRIUS 20/21

DOI: 10.31857/S0235009223020038, EDN: QSYNIW

### ВВЕДЕНИЕ

Для обеспечения успешной длительной миссии за пределами околоземной орбиты необходимо решение многих технических и медицинских проблем. Успех космических полетов зависит от физического и психического здоровья, определяющего поведение и действие человека, прогнозирование которых может быть улучшено при анализе результатов имитационных экспериментов и опыта, полученного в длительных экспедициях на Земле (Basner et al., 2013; Mogilever et al., 2018).

Изоляционные эксперименты с использованием гермообъектов, имитирующих космические станции и полеты за пределы околоземной орбиты, так же, как и пещерные, арктические и другие виды экспедиций, открывают уникальные возможности для изучения различных аспектов адаптации человека к экстремальным условиям среды и помогают повысить эффективность принятия решений и безопасность участников этих экспедиций.

На когнитивные функции, сенсорные системы и поведение человека, несомненно, воздействуют такие факторы длительной изоляции, как отсутствие естественных параметров реального времени, изменения циркадианных ритмов, нарушение сна, отсутствие экспозиции к естественному солнечному свету, сенсорная и перцептивная депривация, вызванная нехваткой зрительной информации при нахождении человека в однородном и бесструктурном сенсорном окружении.

Изменение привычных сенсорных входов влияет на поведенческие характеристики человека. В закрытых искусственных средах, включая космические корабли и герметичные объекты на Земле, зрительные ощущения, так же, как слух и обоняние, монотонны, что снижает комфорт и может провоцировать проблемы с коммуникацией.

Известно, например, что шум в искусственных средах вызывает раздражение, нарушает режим

сна и бодрствования, повышает частоту сердечно-сосудистых заболеваний и ухудшает когнитивные функции (Stansfeld, Matheson, 2003; Basner et al., 2014). С учетом этих знаний, для космических полетов установлены пределы непрерывного и периодического шумового воздействия, чтобы обеспечить приемлемую среду для голосовой связи и сна (Allen et al., 2018).

Тип и распределение освещения в космической станции влияют на зрительные способности человека и являются важными факторами при проектировании космического корабля, особенно для работы в открытом космосе (Rajulu, 2018). Искусственное освещение сложных трехмерных пространств может увеличивать когнитивную нагрузку и вызывать снижение зрительных функций, производительности решения задач, негативно влияя на общение и командную работу.

Учитывая, что анализ координат зора полезен в определении фокуса внимания и стратегии мышления (Eckstein et al., 2017), а расширение зрачка отражает интенсификацию мыслительной деятельности (Granholm et al., 1996), айтрекеры и пупиллометры применяют для изучения влияния факторов экстремальной среды на когнитивные функции. Айтрекеры использовали в исследованиях членов экспедиций в виртуальной пещерной среде, имитирующей многие условия длительной изоляции (Koles, Hercegf, 2015). Предполагается выполнять эти исследования до и после космических миссий. Устройства слежения за взглядом уже применяли в параболическом полете для изучения зрительных функций в условиях микрогравитации (Clarke, Haslwanter, 2007; Clément, Ngo-Anh, 2013). Однако исследования не только мышления и поведения человека, но и работы сетчатки и всей зрительной системы в сложных условиях, аналогичных тем, которые встречаются в космическом полете, необходимы для прогнозирования и поддержания высокого уровня работоспособности человека в будущих миссиях (Mogilever et al., 2018). Объективные электрофизиологические исследования включают комплекс тестов зрительной системы, которые помогают с высокой специфичностью и чувствительностью выявлять тонкие функциональные изменения фоторецепторов, биполярных, амакриновых и ганглиозных клеток сетчатки.

Цель нашей работы — объективная оценка изменений функциональной активности нейронов сетчатки у членов экипажа наземной станции, связанных с длительной изоляцией и влиянием комплекса стрессорных факторов, в международном эксперименте SIRIUS 20/21. Результаты электроретинографических исследований, полученные до и после изоляционных экспериментов различной длительности, позволят расширить понимание адаптации зрительной сенсорной системы и диагностировать негативное влияние

факторов длительного полета на функциональную активность зрительной системы. Определение чувствительных биомаркеров таких влияний будет способствовать оптимизации условий пребывания космонавтов на борту международной космической станции.

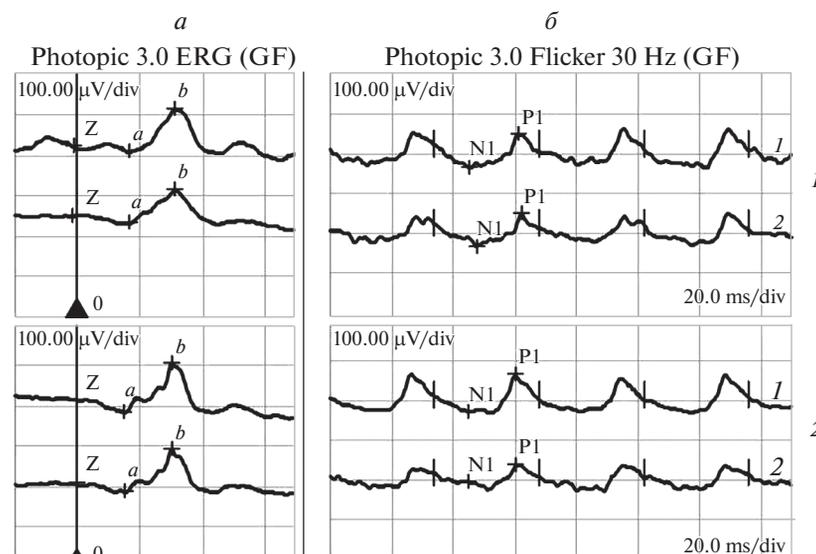
## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Условия эксперимента имитировали полет на Луну и включали два периода депривации сна и периоды повышенных физических и психоэмоциональных нагрузок на экипаж. До начала международного эксперимента SIRIUS 20/21 и в течение одной недели после завершения 240-суточной изоляции и выхода экипажа из гермообъекта, имитирующего космическую станцию, проводили электроретинографические исследования пяти здоровым испытуемым в возрасте 30–48 лет (трое мужчин и две женщины). Для того чтобы минимизировать циркадные влияния на функциональные показатели зрительной системы, все исследования проводили в одно и то же время суток — с 10:00 до 12:00 утра.

Все исследования выполняли в соответствии со стандартами международного общества клинической электрофизиологии зрения (ICSEV) при помощи диагностической системы RETIport/scan21 (Roland Consult, Германия). В фотопических условиях на диффузные вспышки (ганцфельд стимуляция) регистрировали колбочковую ЭРГ и стандартную ритмическую ЭРГ (РЭРГ) на 30 Гц (McCulloch et al., 2015), и фотопический негативный ответ (ФНО) (Frishman et al., 2018). Амплитуду а-волны колбочковой ЭРГ рассчитывали от изолинии, b-волны — от максимального негативного пика а-волны. По оригинальной методике (Зуева и др., 2009) записывали РЭРГ в спектре частот на мелькание частотой 8.3, 10, 12 и 24 Гц. Транзиентную паттерн-ЭРГ (ПЭРГ) и ПЭРГ устойчивого состояния (стационарную ПЭРГ) (Bach et al., 2013) регистрировали на реверсирующий черно-белый шахматный паттерн с угловым размером ячеек 16°, 0.8° и 0.3°, частота инверсии паттерна, соответственно, 4 рев/сек (2 Гц) и 16 рев/сек (8 Гц), контраст — 97%.

Анализировали амплитуду и пиковую латентность биопотенциалов, выполняли расчет индексов — отношения амплитуд волн b/a колбочковой ЭРГ и глиального индекса K<sub>g</sub> как отношения амплитуды b-волны к РЭРГ на разные частоты стимуляции (b/РЭРГ) по методу (Зуева, Цапенко, 1992; 2004).

Статистический анализ выполняли при помощи пакета прикладных программ Microsoft Office Excel 2011 для ОС Windows и статистического пакета “STATISTICA 10.0” (Stat Soft Inc., США). Средние по группе значения амплитуд представлены в виде  $M \pm MD$ , где M — среднее арифмети-



**Рис. 1.** Фотопические ЭРГ на стандартную вспышку 3.0 кл·с·м<sup>2</sup>: колбочковая ЭРГ на одиночные вспышки света (а) и РЭРГ на частоту мелькания 30 Гц (б) у испытуемого К. до (1) и после (2) выхода из эксперимента. Отмечается возрастание амплитуды а-волны ЭРГ и РЭРГ через неделю после выхода из гермообъекта. Вертикальное деление – 100 мкВ, горизонтальное деление – 20 мс

ческое, SD – среднее квадратичное отклонение. Для сравнения исследуемых выборок использовали t-критерий Стьюдента. Различия считали достоверными при  $p \leq 0.05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Выявлены незначительные гендерные различия в результатах электроретинографии, которые не могли повлиять на оценку общих по группе изменений ЭРГ. Показано также отсутствие различий в изменениях параметров ЭРГ, полученных

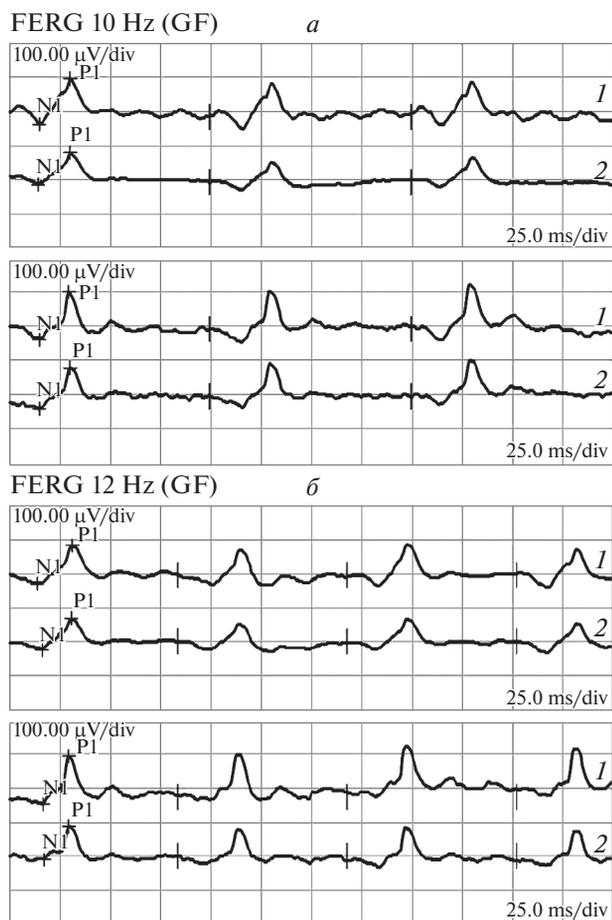
от правого и левого глаза испытуемых. Средние по группе амплитуды и пиковые латентности волн ЭРГ до и после 8-месячного изоляционного эксперимента представлены в статистических таблицах.

До начала изоляции все параметры волн стандартных фотопических ответов, а также отношение b/a соответствовали значениям нормы. После выхода из эксперимента обнаружено статистически значимое возрастание амплитуды а-волны колбочковой ЭРГ ( $p = 0.0047$ ), без изменения ее пиковой латентности (рис. 1, табл. 1).

**Таблица 1.** Амплитуда (А, мкВ) и пиковая латентность (Т, мс) волн колбочковой ЭРГ и РЭРГ на 30Гц (ISCEV стандарт) до и после 8-месячного изоляционного эксперимента

Параметры фотопических ЭРГ			До эксперимента	После эксперимента
Колбочковая ЭРГ, а-волна	A	M ± SD	18.5 ± 3.0	22.2 ± 3.5
		<i>p</i>		*0.0047
Колбочковая ЭРГ, б-волна	T	M ± SD	16.7 ± 2.4	14.8 ± 1.4
		<i>p</i>		0.1444
30 Гц-РЭРГ	A	M ± SD	70.0 ± 19.1	79.7 ± 21.1
		<i>p</i>		0.0795
30 Гц-РЭРГ	T	M ± SD	31.7 ± 1.1	30.8 ± 1.1
		<i>p</i>		*0.0039
30 Гц-РЭРГ	A	M ± SD	55.4 ± 20.0	58.5 ± 14.5
		<i>p</i>		0.5055
30 Гц-РЭРГ	T	M ± SD	30.2 ± 3.9	26.7 ± 1.4
		<i>p</i>		*0.0347

*p* – уровень значимости; \* – различие статистически значимо



**Рис. 2.** РЭРГ на мелькания  
 а – 10 Гц и б – 12 Гц до и ниже – после 8-месячной изоляции. В каждой паре записей даны РЭРГ для правого (верхний ряд) и левого (нижний ряд) глаз. Вертикальное деление – 100 мкВ, горизонтальное деление – 25 мс

Наблюдаемое увеличение амплитуды b-волны ЭРГ было статистически незначимым из-за существенного разброса индивидуальных данных испытуемых.

**Таблица 2.** Амплитуда (мкВ) фотопических РЭРГ в спектре частот (8.3–24 Гц) до и после 8-месячного изоляционного эксперимента

РЭРГ (Гц)		До эксперимента	После эксперимента
8.3	M ± SD	82.2 ± 25.6	92.3 ± 28.6
	p		0.0843
10	M ± SD	76.9 ± 23.7	93.6 ± 23.7
	p		*0.0306
12	M ± SD	78.1 ± 18.2	93.5 ± 23.6
	p		*0.0233
24	M ± SD	77.4 ± 27.3	90.0 ± 30.0
	p		0.0953

p – уровень значимости; \* – различие статистически значимо

В ЭРГ источником а-волны является активность фоторецепторов – колбочек в фотопических условиях (Bush, Sieving, 1994; Frishman, 2006). Генерация b-волны зависит в основном от активности гиперполяризующихся биполярных клеток колбочковой системы и глиальных клеток Мюллера (Stockton, Slaughter, 1989; Sieving et al., 1994; Frishman, 2006). Индекс b/a, рассчитываемый как отношение амплитуды b-волны к амплитуде а-волны ЭРГ, характеризует интерфейс фоторецепторы – пострецепторная сетчатка и позволяет уточнить уровень поражения в случае заболевания сетчатки, или первичный уровень ретиальной дисфункции (Matsui et al., 1994). Расчет отношения b/a применяют в клинической практике как критерий ретиальной ишемии, поскольку кровоснабжение нейронов внутреннего ядерного слоя и наружной сетчатки различается и обеспечивается, соответственно, сосудами сетчатки и хориоидеи.

После завершения изоляционного эксперимента более существенное изменение а-волны, чем b-волны колбочковой ЭРГ, явилось причиной возрастания индекса b/a. Достоверное сокращение пиковой латентности b-волны ЭРГ ( $p = 0.0039$ ) и РЭРГ на 30 Гц ( $p = 0.0347$ ) может говорить об ускорении трансмиссии сигнала от фоторецепторов к колбочковым биполярным. Общая по группе тенденция изменений временных и амплитудных параметров фотопической ЭРГ свидетельствует об умеренной активации биоэлектрической активности фоторецепторов и (в меньшей степени) биполярных клеток колбочковой системы после 8-месячной изоляции в гермокамере.

Метод регистрации низкочастотной РЭРГ в широком спектре частот помогает в объективной оценке ранних доклинических нарушений функциональной активности фоторецепторов и пострецепторных нейронов. РЭРГ в фотопических условиях регистрировали на мелькания низкой и высокой частоты в диапазоне от 8 до 24 Гц, при этом источники РЭРГ меняются в зависимости от частоты мельканий. При частоте 8–10 Гц в ритмическом ответе доминирует вклад активности фоторецепторов. На частоте 24 Гц – максимален вклад биполярных клеток. РЭРГ на 12 Гц – смешанный ответ, зависимый от фоторецепторов и биполярных клеток (Зуева М.В. и др., 2009).

В нашем исследовании исходные значения амплитуды РЭРГ (рис. 2, табл. 2) до эксперимента соответствовали средней статистической норме.

После окончания 8-месячного изоляционного эксперимента было отмечено небольшое возрастание амплитуды РЭРГ на все частоты стимуляции, при этом наиболее значительно – на мелькании низкой частоты 10 и 12 Гц, при которых в РЭРГ доминирует вклад активности колбочковых фоторецепторов. В РЭРГ на мелькания частотой 10 Гц амплитуда ответа повысилась с

76.9 до 93.6 мкА ( $p = 0.0306$ ); и в РЭРГ на 12 Гц – с 78.1 мкА до 93.5 мкА ( $p = 0.0233$ ). При этом изменения РЭРГ на мелькания 24 Гц были незначительными.

Таким образом, результаты исследований свидетельствуют о большей альтерации функции фоторецепторов, чем биполярных клеток колбочковой системы сетчатки. Динамика фотопической РЭРГ подтверждает результаты колбочковой ЭРГ о большем влиянии условий изоляционного эксперимента на функциональную активность фоторецепторов, чем нейронов внутреннего ядерного слоя.

Известно, что между нейронами сетчатки и глиальными клетками Мюллера существует тесный функциональный симбиоз (Зуева, Цапенко, 1992; 2004). Нейроглия выполняет в сетчатке широкий спектр функций и обеспечивает нормальное функционирование нейронов при изменениях внутренней и внешней среды. Нарушение функции клеток Мюллера и дисфункция нейронов является причиной нарушения глио-нейрональных взаимодействий и может привести к ослаблению зрительных функций. Оценка глио-нейрональных взаимоотношений в сетчатке выполнялась до и после эксперимента по значениям фотопического глиального индекса Кг, рассчитанного как отношение амплитуд  $b$ -волны колбочковой ЭРГ на одиночный стимул и фотопической РЭРГ для каждой частоты мельканий. Метод основан на том, что клетки Мюллера опосредуют генерацию  $b$ -волны ЭРГ только на одиночные вспышки, а при повышении частоты стимуляции до 2 Гц и выше их вклад в ЭРГ отсутствует (Бызов, 1979; 1992; Kondo, Sieving, 2001). Соответственно для РЭРГ на мелькания 8.3–12 Гц индекс Кг отражает взаимодействия клеток Мюллера с фоторецепторными клетками, и для РЭРГ на 24 Гц – с биполярными клетками сетчатки (Зуева, Цапенко, 2004).

В нашем исследовании глиальный индекс после изоляционного эксперимента практически не отличался от исходных значений (табл. 3).

То, что функциональный симбиоз клеток Мюллера с колбочками и с колбочковыми биполярными клетками не нарушался в 8-месячном изоляционном эксперименте, говорит об их высоких компенсаторных способностях у здоровых лиц. Однако следует отметить повышение внутригрупповой вариабельности, наблюдаемое нами после выхода испытуемых из эксперимента. Учитывая это, не исключено, что в последующих более длительных изоляционных экспериментах будет выявлено негативное влияние стрессорных факторов эксперимента на ретинальную функцию, и глиальный индекс Кг будет чувствительным биомаркером адаптационных изменений ретинальной активности и диагностическим критерием негативных изменений.

**Таблица 3.** Значения глиального индекса (Кг) до и после 8-месячного изоляционного эксперимента

Параметры Кг		До эксперимента	После эксперимента
8.3 Гц	M ± SD	0.9 ± 0.1	0.9 ± 0.1
	<i>p</i>	0.8464	
10 Гц	M ± SD	0.9 ± 0.1	0.9 ± 0.0
	<i>p</i>	0.0950	
12 Гц	M ± SD	0.9 ± 0.1	0.9 ± 0.1
	<i>p</i>	0.4190	
24 Гц	M ± SD	1.0 ± 0.3	0.9 ± 0.2
	<i>p</i>	0.4667	
30 Гц	M ± SD	1.3 ± 0.2	1.4 ± 0.2
	<i>p</i>	0.6671	

*p* – уровень значимости; \* – различие статистически значимо

Для оценки функциональной активности ганглиозных клеток (ГК) сетчатки регистрировали ФНО в колбочковой ЭРГ и ПЭРГ. ФНО – корнеонегативное отклонение потенциала на заднем фронте  $b$ -волны фотопической ЭРГ, регистрируемой на красные вспышки света на синем фоне. ФНО отражает активность спайковых нейронов, к которым относятся и ГК, и подкласс амакриновых клеток, обладающих импульсной активностью (Viswanathan et al., 1999; Machida et al., 2008). Известно, что ФНО, так же, как и ПЭРГ, изменяется при глаукоме и его амплитуда часто коррелирует с толщиной слоя нервных волокон и толщиной слоя ганглиозных клеток сетчатки (Ventura et al., 2006; Котелин и др., 2020).

В группе испытуемых амплитуда ФНО, рассчитанная от пика волны  $b$ , достоверно увеличилась к концу эксперимента по сравнению с исходными значениями ( $p = 0.0474$ ) только в ответ на вспышку минимальной силы (0.375 кд сек/м<sup>2</sup>), без изменения пиковой латентности (табл. 4).

Учитывая данный факт, тест ФНО в ЭРГ на слабый стимул может служить маркером ранних функциональных изменений в сетчатке, возможно, связанных с индивидуальной адаптацией экипажа при интенсивной нагрузке (рис. 3).

ПЭРГ генерируется ГК и их аксонами, поэтому данный тест часто используют для ранней диагностики заболеваний зрительного нерва различного генеза, прежде всего, при глаукомной оптической нейропатии (Bach et al., 2006; Нероев и др., 2020; Salgarelo et al., 2021). У испытуемых до нахождения в гермообъекте показатели транзитной ПЭРГ не отличались от значений нормы.

**Таблица 4.** Амплитуда (мкВ) фотопического негативного ответа (ФНО) до и после 8-месячного изоляционного эксперимента

Сила стимула, кд·с·м <sup>-2</sup>		До эксперимента	После эксперимента
0.375	M ± SD	24.3 ± 8.3	31.2 ± 7.5
	<i>p</i>	*0.0474	
0.75	M ± SD	50.1 ± 17.4	52.3 ± 15.0
	<i>p</i>	0.3274	
1.5	M ± SD	48.6 ± 14.8	56.1 ± 13.7
	<i>p</i>	0.0808	
3.0	M ± SD	76.2 ± 18.4	84.5 ± 18.2
	<i>p</i>	0.7658	

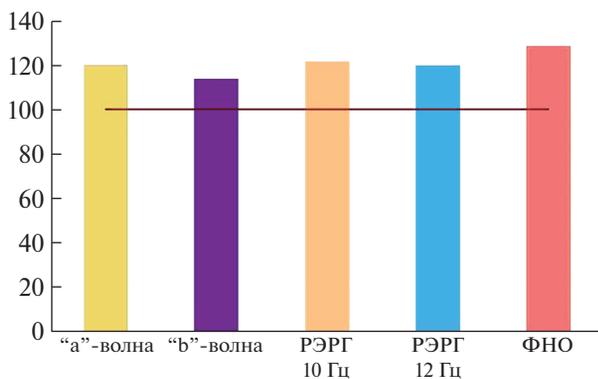
*p* – уровень значимости; \* – различие статистически значимо

После эксперимента выявлена тенденция к изменению компонентов ПЭРГ для всех угловых размеров стимула (табл. 5).

Амплитуда P50-компонента ПЭРГ была статистически значимо снижена только для стимула 0.8° (*p* = 0.0158) (рис. 4, а).

Латентность волн N95 транзистентной ПЭРГ была достоверно удлинена по сравнению с исходными показателями на стимулы 0.3° (*p* = 0.0056), 0.8° (*p* = 0.0025) и 16° (*p* = 0.0423).

Амплитуда стационарной ПЭРГ снизилась после завершения эксперимента только в ответах на паттерны 16° (*p* = 0.0059) (табл. 6), (рис. 4, б).



**Рис. 3.** Амплитуда в процентах от исходных значений волн колбочковой ЭРГ, РЭРГ и ФНО в ответе на слабую вспышку (0.375 кд·сек·м<sup>-2</sup>). Исходные, принятые за 100%, выделены прямой линией.

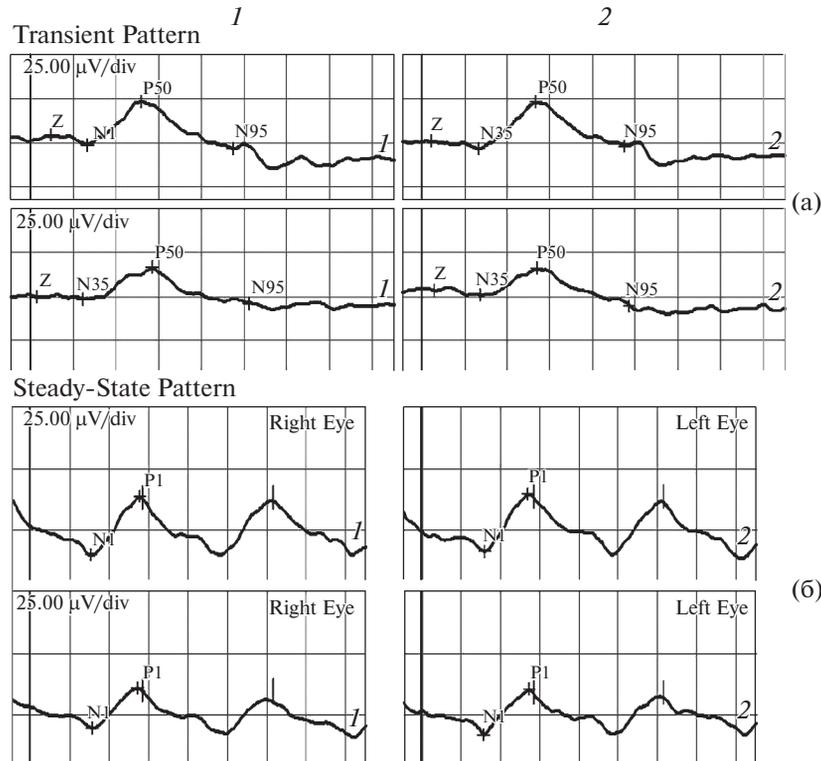
**Таблица 5.** Амплитуда (*A*, мкВ) и пиковая латентность (*T*, мс) волн транзистентной ПЭРГ до и после 8-месячного изоляционного эксперимента

Стимул / волна				До эксперимента	После эксперимента
16°	P50	A	M ± SD	17.4 ± 5.0	16.1 ± 7.9
		<i>p</i>	0.6252		
	T	M ± SD	54.8 ± 2.8	56.3 ± 1.9	
		<i>p</i>	0.0647		
	N95	A	M ± SD	24.4 ± 4.2	23.4 ± 8.2
		<i>p</i>	0.6259		
T	M ± SD	99.7 ± 4.3	108.2 ± 9.7		
	<i>p</i>	*0.0423			
0.8°	P50	A	M ± SD	15.6 ± 3.2	12.9 ± 4.1
		<i>p</i>	*0.0158		
	T	M ± SD	57.7 ± 2.8	60.0 ± 3.3	
		<i>p</i>	0.1251		
	N95	A	M ± SD	17.6 ± 2.5	16.0 ± 4.7
		<i>p</i>	0.2863		
T	M ± SD	98.7 ± 2.6	109.1 ± 7.1		
	<i>p</i>	*0.0025			
0.3°	P50	A	M ± SD	8.5 ± 1.9	7.2 ± 2.3
		<i>p</i>	0.0832		
	T	M ± SD	59.5 ± 3.8	60.6 ± 3.6	
		<i>p</i>	0.4465		
	N95	A	M ± SD	9.2 ± 2.7	9.0 ± 2.1
		<i>p</i>	0.8515		
T	M ± SD	100.1 ± 3.1	108.9 ± 7.0		
	<i>p</i>	*0.0056			

*p* – уровень значимости; \* – различие статистически значимо

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

После восьмимесячной изоляции экипажа в наземной герметичной станции выявлены характерные признаки изменения функциональной активности сетчатки, отражающие адаптацию испытуемых к условиям эксперимента. Данные электроретинографии указывают на умеренную и статистически значимую активацию биоэлектрической активности фоторецепторов, биполярных клеток и спайковых амакриновых клеток (по специфике изменений ЭРГ, РЭРГ и ФНО) и небольшое снижение функции ГК сетчатки по данным ПЭРГ. Изучение объективных электроретинографических маркеров, характеризующих физиологическую реакцию сетчатки в изоляционных экспериментах различной длительности, позво-



**Рис. 4.** Транзиентная ПЭРГ (а) и ПЭРГ устойчивого состояния (б) для стимула 0.8° у испытуемого К. до (1) и после (2) эксперимента.  
Снижение амплитуды ПЭРГ на обоих глазах испытуемого после 8-месячной изоляции. Вертикальное деление – 25 мкВ, горизонтальное деление – 25 мс

лит расширить представления о стрессорной устойчивости и адаптации зрительной системы

при длительном нахождении человека в экстремальных условиях среды.

**Таблица 6.** Амплитуда (А, мкВ) и пиковая латентность (Т, мс) стационарной ПЭРГ до и после 8-месячного изоляционного эксперимента

Параметры			До эксперимента	После эксперимента
16°	A	M ± SD	14.6 ± 5.2	11.5 ± 4.7
		p	*0.0059	
16°	T	M ± SD	55.8 ± 2.1	54.5 ± 2.3
		P	0.1444	
0.8°	A	M ± SD	12.3 ± 5.3	10.6 ± 3.4
		p	0.3463	
0.8°	T	M ± SD	65.3 ± 3.0	63.9 ± 4.0
		p	0.3864	
0.3°	A	M ± SD	7.5 ± 2.5	6.5 ± 2.3
		P	0.3259	
0.3°	T	M ± SD	67.2 ± 2.7	66.3 ± 3.8
		p	0.5470	

p – уровень значимости; \* – различие статистически значимо

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Бызов А.Л. *Физиология зрения*. М.: Наука, 1992. С. 115–161.  
 Бызов А.Л. *Функции нейроглии*. Тбилиси: Мецниереба, 1979. С. 49–57.  
 Зуева М.В., Нероев В.В., Цапенко И.В., Сарыгина О.И., Гринченко М.И., Зайцева С.И. Топографическая диагностика нарушений ретиальной функции при регматогенной отслойке сетчатки методом ритмической ЭРГ широкого спектра частот. *Российский офтальмологический журнал*. 2009. Т. 1. № 2. С. 18–23.  
 Зуева М.В., Цапенко И.В. Клетки Мюллера: спектр и профиль глио-нейрональных взаимодействий в сетчатке. *Российский физиологический журнал им. Сеченова*. 2004. Т. 90. № 8. С. 435–436.  
 Зуева М.В., Цапенко И.В. Электрофизиологическая характеристика глиально-нейрональных взаимоотношений при ретиальной патологии. *Сенсорные системы*. 1992. № 3. С. 58–63.  
 Котелин В.И., Кириллова М.О., Зуева М.В., Цапенко И.В., Журавлева А.Н., Киселева О.А., Бесмертный А.М. Фотопический негативный ответ для оценки функции внутренней сетчатки: требования к регистрации и сравнение в глазах с есте-

- ственной шириной зрачка и в условиях медикаментозного мидриаза. *Офтальмология*. 2020. Т. 17. № 3. С. 398–406.  
<https://doi.org/10.18008/1816-5095-2020-3-398-406>
- Нероев В.В., Зуева М.В., Журавлева А.Н., Цапенко И.В. Структурно-функциональные нарушения при глаукоме: перспективы доклинической диагностики. Часть 2. Электрофизиологические маркеры ранних нейропластических событий. *Офтальмология*. 2020. Т. 17. № 3с. С. 533–541.  
<https://doi.org/10.18008/1816-5095-2020-3S-533-541>
- Allen C.S., Giraudo M., Moratto C., Yamaguchi N. Spaceflight environment. In: *Space safety and human performance* [Internet]. Elsevier, 2018. P. 87–138.
- Bach M., Brigell M.G., Hawlina M., Holder G.E., Johnson M.A., McCulloch D.L., Meigen T., Viswanathan S. ISCEV standard for clinical pattern electroretinography (PERG): 2012 update. *Doc Ophthalmol*. 2013. V. 126 (1). P. 1–7.  
<https://doi.org/10.1007/s10633-012-9353-y>
- Bach M., Unsoeld A.S., Philippin H., Staubach F., Maier P., Walter H.S., Bomer T.G., Funk J. Pattern ERG as an early glaucoma indicator in ocular hypertension: a long-term, prospective study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2006. V. 47 (11). P. 4881–4887.  
<https://doi.org/10.1167/iovs.05-0875>
- Basner M., Babisch W., Davis A., Brink M., Clark C., Janssen S., Stansfeld S. Auditory and non-auditory effects of noise on health. *Lancet*. 2014. V. 383 (9925). P. 1325–1332.  
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)61613-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)61613-X)
- Basner M., Dinges D.F., Mollicone D., Ecker A., Jones C.W., Hyder E.C., Di Antonio A., Savelev I., Kan K., Goel N., Morukov B.V., Sutton J.P. Mars 520-d mission simulation reveals protracted crew hypokinesia and alterations of sleep duration and timing. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2013. V. 110 (7). P. 2635–40.  
<https://doi.org/10.1073/pnas.1212646110>
- Bush R.A., Sieving P.A. A proximal retinal component in the primate photopic ERG a-wave. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1994. V. 35 (2). P. 635–645.
- Clarke A.H., Haslwanter T. The orientation of Listing's Plane in microgravity. *Vision Res*. 2007. V. 47. P. 3132–3140.  
<https://doi.org/10.1016/J.VISRES.2007.09.001>
- Clément G., Ngo-Anh J.T. *Space Physiology II: Adaptation of the Central Nervous System to Space Flight-Past, Current, and Future Studies*. Berlin: Springer-Verlag, 2013.  
<https://doi.org/10.1007/s00421-012-2509-3>
- Eckstein M.K., Guerra-Carrillo B., Miller Singley A.T., Bunge S.A. Beyond eye gaze: what else can eyetracking reveal about cognition and cognitive development? *Dev Cogn Neurosci*. 2017. V. 25. P. 69–91.  
<https://doi.org/10.1016/J.DCN.2016.11.001>
- Frishman L., Sustar M., Kremers J., McAnany J.J., Sarossy M., Tzekov R., Viswanathan S. ISCEV extended protocol for the photopic negative response (PhNR) of the full-field electroretinogram. *Doc Ophthalmol*. 2018. V. 36 (3). P. 207–211.  
<https://doi.org/10.1007/s10633-018-9638-x>
- Frishman L.J. *Origins of the electroretinogram. Principles and Practice of Clinical Electrophysiology of Vision*. London: MIT Press, 2006. P. 139–183.
- Granhölm E., Asarnow R.F., Sarkin A.J., Dykes K.L. Pupillary responses index cognitive resource limitations. *Psychophysiology*. 1996. V. 33. P. 457–461.  
<https://doi.org/10.1111/j.1469-8986.1996.tb01071.x>
- Koles M., Hercegfı K. *Eye tracking precision in a virtual CAVE environment*. 2015 6th IEEE International Conference on Cognitive Infocommunications (CogInfoCom) (Piscataway: IEEE), 2015. P. 319–322.  
<https://doi.org/10.1109/CogInfoCom.2015.7390611>
- Kondo M., Sieving P.A. Primate photopic sine-wave flicker ERG: vector modeling analysis of component origins using glutamate analogs. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2001. V. 42 (1). P. 305–312.
- Machida S., Raz-Prag D., Fariss R.N., Sieving P.A., Bush R.A. Photopic ERG negative response from amacrine cell signaling in RCS rat retinal degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2008. V. 49 (1). P. 442–52.  
<https://doi.org/10.1167/iovs.07-0291>
- Matsui Y., Katsumi O., Sakaue H., Hirose T. Electroretinogram b/a wave ratio improvement in central retinal vein obstruction. *Br J Ophthalmol*. 1994. V. 78 (3). P. 191–198.  
<https://doi.org/10.1136/bjo.78.3.191>
- McCulloch D.L., Marmor M.F., Brigell M.G., Hamilton R., Holder G.E., Tzekov R., Bach M. ISCEV Standard for full-field clinical electroretinography (2015 update). *Doc Ophthalmol*. 2015. V. 130 (1). P. 1–12.  
<https://doi.org/10.1007/s10633-014-9473-7>
- Mogilever N.B., Zuccarelli L., Burles F., Iaria G., Strapazon G., Bessone L., Coffey E.B.J. Expedition cognition: A review and prospective of subterranean neuroscience with spaceflight applications. *Front Hum Neurosci*. 2018. V. 12. P. 407.  
<https://doi.org/10.3389/fnhum.2018.00407>
- Rajulu S. *Human factors and safety in EVA. Space Safety and Human Performance*. Butterworth-Heinemann, 2018. P. 469–500.  
<https://doi.org/10.1016/B978-0-08-101869-9.00011-X>
- Salgarello T., Cozzupoli G.M., Giudiceandrea A., Fadda F., Placidi G., De Siena E., Amore F., Rizzo S., Falsini B. PERG adaptation for detection of retinal ganglion cell dysfunction in glaucoma: a pilot diagnostic accuracy study. *Scientific Reports*. 2021. V. 11. Article 22879.
- Sieving P.A., Murayama K., Naarendorp F. Push-pull model of the primate photopic electroretinogram: a role for hyperpolarizing neurons in shaping the b-wave. *Vis Neurosci*. 1994. V. 11 (3). P. 519–532.  
<https://doi.org/10.1017/S0952523800002431>
- Stansfeld S.A., Matheson M.P. Noise pollution: non-auditory effects on health. *Br Med Bull*. 2003. V. 68. P. 243–257.  
<https://doi.org/10.1093/bmb/ldg033>
- Stockton R.A., Slaughter M.M. B-wave of the electroretinogram. A reflection of ON bipolar cell activity. *J Gen Physiol*. 1989. V. 93 (1). P. 101–122.  
<https://doi.org/10.1085/jgp.93.1.101>
- Ventura L.M., Sorokac N., De Los Santos R., Feuer W.J., Porciatti V. The Relationship between Retinal Ganglion Cell Function and Retinal Nerve Fiber Thickness in Early Glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2006. V. 47 (9). P. 3904–3911.  
<https://doi.org/10.1167/iovs.06-0161>
- Viswanathan S., Frishman L.J., Robson J.G., Harwerth R.S., Smith E.L. 3rd. The photopic negative response of the macaque electroretinogram: reduction by experimental glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1999. V. 40 (6). P. 1124–1136.

## Electroretinographic examinations of the crew members of the 8-month international experiment SIRIUS 20/21

V. V. Neroev<sup>a</sup>, I. V. Tsapenko<sup>a</sup>, V. I. Kotelin<sup>a</sup>, M. V. Zueva<sup>a,\*</sup>, O. M. Manko<sup>b</sup>, A. M. Aleskerov<sup>b</sup>, and D. A. Podyanov<sup>b</sup>

<sup>a</sup> *Helmholtz Medical Research Center of Eye Diseases  
105062 Moscow, St. Sadovaya-Chernogryazskaya, 14/19, Russia*

<sup>b</sup> *Institute of Biomedical Problems RAS Moscow Russia  
123007 Moscow, Khoroshevskoe sh., 76A, Russia*

\*E-mail: visionlab@yandex.ru

Before and after the 8-month international experiment SIRIUS 20/21, a complex of electrophysiological testing of the visual system was performed, including registration of standard photopic electroretinograms (ERG), flicker ERG response on flickering with a frequency of 8.3, 10, 12 and 24 Hz, photopic negative response, and pattern-ERG. The aim of the work was an objective assessment of changes in the functional activity of retinal neurons in ground station crew members associated with long-term isolation and the influence of a complex of stress factors. The results obtained indicate a moderate activation of the bioelectrical activity of photoreceptors and bipolar cells and a slight decrease in the function of retinal ganglion cells after isolation experiment. The revealed changes may reflect the adaptation of the visual sensory system of the testers to physical and psycho-emotional stress in the experimental conditions. Further study of the specifics of changes in electroretinographic markers with a longer duration of the experiment is necessary to expand the understanding of stress resistance and adaptation of the visual system during prolonged exposure to extreme environmental conditions.

**Keywords:** long-term isolation, ground station, electroretinography, retina, photoreceptors, retinal bipolar cells, retinal ganglion cells, SIRIUS 20/21

### REFERENCES

- Byzov A.L. *Fiziologija zrenija [Physiology of vision]*. M.: Nauka, 1992. P. 115–161. (in Russian).
- Byzov A.L. *Funkcii nevroglii [Functions of neuroglia]*. Tbilisi: Mecniereba, 1979. P. 49–57. (in Russian).
- Kotelin V.I., Kirillova M.O., Zueva M.V., Tsapenko I.V., Zhuravleva A.N., Kiseleva O.A., Bessmertny A.M. Fotopicheskiy negativnyy otvet dlja ocenki funkcii vnutrennej setchatki: trebovaniya k registracii i sravnenie v glazah s estestvennoj shirinoy zrachka i v usloviyah medikamentoznogo midriaza [Photopic negative response for testing the function of inner retina: registration requirements and comparison in the eyes with natural pupil width and in conditions of drug mydriasis]. *Oftalmologiya [Ophthalmology in Russia]*. 2020. V. 17 (3). P. 398–406 (in Russian).  
<https://doi.org/10.18008/1816-5095-2020-3-398-406>
- Neroev V.V., Zueva M.V., Zhuravleva A.N., Tsapenko I.V. Strukturno-funkcional'nye narusheniya pri glaukome: perspektivy doklinicheskoy diagnostiki. Chast' 2. Jelektrofiziologicheskie markery rannih nejroplasticheskikh sobytij [Structural and functional disorders in glaucoma: prospects for preclinical diagnosis. Part 2]. Electrophysiological Markers of Early Neuroplastic Events. *Oftalmologiya [Ophthalmology in Russia]*. 2020. V. 17 (3s). P. 533–541 (in Russian).  
<https://doi.org/10.18008/1816-5095-2020-3S-533-541>
- Zueva M.V., Neroev V.V., Tsapenko I.V., Sarygina O.I., Grinchenko M.I., Zaitseva S.I. Topograficheskaja diagnostika narushenij retinal'noj funkcii pri regmatogennoj otsojke setchatki metodom ritmicheskoy JeRG širokogo spektra chastot [Topographic diagnostics of retinal function disorders in rhegmatogenous retinal detachment by rhythmic ERG of a wide frequency spectrum]. *Rossiyskiy oftal'mologicheskij zhurnal [Russian ophthalmological journal]*. 2009. V. 1 (2). P. 18–23 (in Russian).
- Zueva M.V., Tsapenko I.V. Jelektrofiziologicheskaja karakteristika glial'no-nejronal'nyh vzaimootnoshenij pri retinal'noj patologii [Electrophysiological characteristics of glial-neuronal relationships in retinal pathology]. *Sensornye sistemy [Neuroscience and Behavioral Physiology]*. 1992 (3). P. 58–63 (in Russian).
- Zueva M.V., Tsapenko I.V. Kletki Mjullera: spektr i profil' glio-nejronal'nyh vzaimodejstvij v setchatke [Muller cells: spectrum and profile of glio-neuronal interactions in the retina]. *Rossiyskiy fiziologicheskij zhurnal im. Sechenova [Journal of Evolutionary Biochemistry and Physiology]*. 2004. V. 90 (8). P. 435–436 (in Russian).
- Allen C.S., Giraudo M., Moratto C., Yamaguchi N. Spaceflight environment. In: *Space safety and human performance* [Internet]. Elsevier, 2018. 87–138 p.
- Bach M., Brigell M.G., Hawlina M., Holder G.E., Johnson M.A., McCulloch D.L., Meigen T., Viswanathan S. ISCEV standard for clinical pattern electroretinography (PERG): 2012 update. *Doc Ophthalmol*. 2013. V. 126 (1). P. 1–7.  
<https://doi.org/10.1007/s10633-012-9353-y>
- Bach M., Unsoeld A.S., Philippon H., Staubach F., Maier P., Walter H.S., Bomer T.G., Funk J. Pattern ERG as an early glaucoma indicator in ocular hypertension: a long-term, prospective study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2006. V. 47 (11). P. 4881–4887.  
<https://doi.org/10.1167/iovs.05-0875>
- Basner M., Babisch W., Davis A., Brink M., Clark C., Janssen S., Stansfeld S. Auditory and non-auditory effects

- of noise on health. *Lancet*. 2014. V. 383 (9925). P. 1325–1332.  
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)61613-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)61613-X)
- Basner M., Dinges D.F., Mollicone D., Ecker A., Jones C.W., Hyder E.C., Di Antonio A., Savelev I., Kan K., Goel N., Morukov B.V., Sutton J.P. Mars 520-d mission simulation reveals protracted crew hypokinesia and alterations of sleep duration and timing. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2013. V. 110 (7). P. 2635–40.  
<https://doi.org/10.1073/pnas.1212646110>
- Bush R.A., Sieving P.A. A proximal retinal component in the primate photopic ERG a-wave. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1994. V. 35 (2). P. 635–645.
- Clarke A.H., Haslwanter T. The orientation of Listing's Plane in microgravity. *Vision Res*. 2007. V. 47. P. 3132–3140.  
<https://doi.org/10.1016/j.visres.2007.09.001>
- Clément G., Ngo-Anh J.T. *Space Physiology II: Adaptation of the Central Nervous System to Space Flight—Past, Current, and Future Studies*. Berlin: Springer-Verlag, 2013.  
<https://doi.org/10.1007/s00421-012-2509-3>
- Eckstein M.K., Guerra-Carrillo B., Miller Singley A.T., Bunge S.A. Beyond eye gaze: what else can eyetracking reveal about cognition and cognitive development? *Dev Cogn Neurosci*. 2017. V. 25. P. 69–91.  
<https://doi.org/10.1016/j.dcn.2016.11.001>
- Frishman L., Sustar M., Kremers J., McAnany J.J., Sarossy M., Tzekov R., Viswanathan S. ISCEV extended protocol for the photopic negative response (PhNR) of the full-field electroretinogram. *Doc Ophthalmol*. 2018. V. 36 (3). P. 207–211.  
<https://doi.org/10.1007/s10633-018-9638-x>
- Frishman L.J. *Origins of the electroretinogram. Principles and Practice of Clinical Electrophysiology of Vision*. London: MIT Press, 2006. 139–183 p.
- Granholm E., Asarnow R.F., Sarkin A.J., Dykes K.L. Pupillary responses index cognitive resource limitations. *Psychophysiology*. 1996. V. 33. P. 457–461.  
<https://doi.org/10.1111/j.1469-8986.1996.tb01071.x>
- Koles M., Heccegfi K. *Eye tracking precision in a virtual CAVE environment*. 2015 6th IEEE International Conference on Cognitive Infocommunications (CogInfoCom) (Piscataway: IEEE), 2015. 319–322 p.  
<https://doi.org/10.1109/CogInfoCom.2015.7390611>
- Kondo M., Sieving P.A. Primate photopic sine-wave flicker ERG: vector modeling analysis of component origins using glutamate analogs. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2001. V. 42 (1). P. 305–312.
- Machida S., Raz-Prag D., Fariss R.N., Sieving P.A., Bush R.A. Photopic ERG negative response from amacrine cell signaling in RCS rat retinal degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2008. V. 49 (1). P. 442–52.  
<https://doi.org/10.1167/iovs.07-0291>
- Matsui Y., Katsumi O., Sakaue H., Hirose T. Electroretinogram b/a wave ratio improvement in central retinal vein obstruction. *Br J Ophthalmol*. 1994. V. 78 (3). P. 191–198.  
<https://doi.org/10.1136/bjo.78.3.191>
- McCulloch D.L., Marmor M.F., Brigell M.G., Hamilton R., Holder G.E., Tzekov R., Bach M. ISCEV Standard for full-field clinical electroretinography (2015 update). *Doc Ophthalmol*. 2015. V. 130 (1). P. 1–12.  
<https://doi.org/10.1007/s10633-014-9473-7>
- Mogilever N.B., Zuccarelli L., Burles F., Iaria G., Strapazon G., Bessone L., Coffey E.B.J. Expedition cognition: A review and prospective of subterranean neuroscience with spaceflight applications. *Front Hum Neurosci*. 2018. V. 12. P. 407.  
<https://doi.org/10.3389/fnhum.2018.00407>
- Rajulu S. *Human factors and safety in EVA. Space Safety and Human Performance*. Butterworth-Heinemann, 2018. 469–500 p.  
<https://doi.org/10.1016/B978-0-08-101869-9.00011-X>
- Salgarello T., Cozzupoli G.M., Giudiceandrea A., Fadda F., Placidi G., De Siena E., Amore F., Rizzo S., Falsini B. PERG adaptation for detection of retinal ganglion cell dysfunction in glaucoma: a pilot diagnostic accuracy study. *Scientific Reports*. 2021. V. 11. Art. 22879.
- Sieving P.A., Murayama K., Naarendorp F. Push-pull model of the primate photopic electroretinogram: a role for hyperpolarizing neurons in shaping the b-wave. *Vis Neurosci*. 1994. V. 11 (3). P. 519–532.  
<https://doi.org/10.1017/S0952523800002431>
- Stansfeld S.A., Matheson M.P. Noise pollution: non-auditory effects on health. *Br Med Bull*. 2003. V. 68. P. 243–257.  
<https://doi.org/10.1093/bmb/ldg033>
- Stockton R.A., Slaughter M.M. B-wave of the electroretinogram. A reflection of ON bipolar cell activity. *J Gen Physiol*. 1989. V. 93 (1). P. 101–122.  
<https://doi.org/10.1085/jgp.93.1.101>
- Ventura L.M., Sorokac N., De Los Santos R., Feuer W.J., Porciatti V. The Relationship between Retinal Ganglion Cell Function and Retinal Nerve Fiber Thickness in Early Glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2006. V. 47 (9). P. 3904–3911.  
<https://doi.org/10.1167/iovs.06-0161>
- Viswanathan S., Frishman L.J., Robson J.G., Harwerth R.S., Smith E.L. 3rd. The photopic negative response of the macaque electroretinogram: reduction by experimental glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1999. V. 40 (6). P. 1124–1136.