

ОБЗОРЫ

OVERVIEWS

УДК 629.78.007.57

БИОТЕХНОЛОГИЧЕСКИЕ ЭКСПЕРИМЕНТЫ НА БОРТУ РОССИЙСКОГО СЕГМЕНТА МКС: СОДЕРЖАНИЕ, ОСОБЕННОСТИ ПРОВЕДЕНИЯ, ПЕРСПЕКТИВЫ

Н.А. Старицын, Е.В. Синчурина, Т.К. Крашенинникова,
И.В. Кутник, Е.В. Попова, П.А. Сабуров, Е.П. Кузнецов,
В.Л. Алексюк

Докт. мед. наук Н.А. Старицын; канд. биол. наук Е.В. Синчурина;
канд. биол. наук Т.К. Крашенинникова (ОАО «Биохиммаш»)
И.В. Кутник; канд. пед. наук Е.В. Попова; П.А. Сабуров
(ФГБУ «НИИ ЦПК имени Ю.А. Гагарина»)
Канд. техн. наук Е.П. Кузнецов; В.Л. Алексюк (НПП «БиоТехСис», ООО)

Биотехнологические эксперименты на российском сегменте Международной космической станции (РС МКС) проводятся с 2003 года. Начало таким экспериментам было положено на пилотируемых космических комплексах (ПКК) «Салют» и «Мир». Объектами экспериментов являются микроорганизмы, а также представители флоры и фауны. Получены уникальные данные о влиянии факторов космического полета (ФКП) на живые объекты. Вместе с тем вопрос практического применения результатов биотехнологических экспериментов еще предстоит разрешить. Проблема состоит в том, какие эксперименты и как реализовать в виде технологий на борту ПКК.

Ключевые слова: биологическая система обеспечения жизнедеятельности (БСОЖ), биотехнология, микроорганизмы, микробиом, Международная космическая станция (МКС), космические эксперименты (КЭ)

Biotechnological Experiments on the ISS Russian Segment: Content, Specifics, Prospects. N.A. Staritsyn, E.V. Sinchurina, T.K. Krasheninnikova, I.V. Kutnik, E.V. Popova, P.A. Saburov, E.P. Kuznetsov, V.L. Aleksyuk

Biotechnological experiments on the ISS RS have been conducted since 2003. They began on the “Salyut” and “Mir” manned orbital complexes. The objects of the experiments are microorganisms as well as forms of flora and fauna. Unique data on the influence of space flight factors on animate objects have been obtained. However, the practical application of the results of space-borne biotechnological experiments has yet to be considered. The problem is the selection of experiments and how to implement them technologically on manned space complexes.

Keywords: Biological life support system (BLSS), biotechnology, microorganisms, microbiome, International Space Station (ISS), space experiments

Введение

Биотехнологические эксперименты в рамках отдельных программ проводились в нашей стране на ПКК «Салют» и «Мир» и затем продолжились на МКС. За время эксплуатации ПКК «Мир» выполнено более 100 сеансов различных экспериментов. Для реализации этих экспериментов в разное время было создано более 15 типов специализированных биотехнологических установок и их модификаций. Более ранние эксперименты в области космической биологии проводились с 1948 г. и были направлены на выявление воздействия ФКП на биологические системы с целью доказательства возможности полета человека в космос. Опыт постановки экспериментов на МКС составляет более 20 лет. За это время реализовано более 30 различных КЭ, направленных на изучение влияния ФКП на микроорганизмы-продуценты биологическиактивных веществ (БАВ), на микроорганизмы – перспективные кандидаты вакцинных штаммов. Проведена оценка возможности выращивания в ферментере бактерий – представителей различных таксономических групп; обеспечивался контроль отсутствия контаминации рабочей зоны биотехнологических операций в перчаточном боксе – оборудовании, стационарно установленном на РС МКС.

Эксперименты выполнялись на клеточно-популяционном уровне, и полученные результаты позволяют говорить о реализуемости основных биотехнологических процессов в условиях воздействия ФКП. Вместе с тем современные технологии синтетической биологии, протеомики, геномики, метаболомики открывают перспективы исследования тонких механизмов реакций представителей флоры и фауны – объектов биотехнологии на субклеточно-молекулярном уровне. Это позволит внести эффективный вклад биотехнологии в создание благоприятных условий жизни для экипажей ПКК путем практической реализации БСОЖ.

1. Опыт реализации биотехнологических экспериментов

1.1. Эксперименты на ПКК «Мир»

На ПКК «Мир» с использованием электрофоретических установок «Таврия», «Робот», «Светлана» и «Ручей» были проведены эксперименты по получению беспримесных препаратов на основе интерферона альфа-2, гемагглютинина вируса гриппа, НВs-антигена вируса гепатита и выделению из исходных штаммов микроорганизмов суперпродуцентов кормовых антибиотиков тилозина и флавомицина для сельского хозяйства. Были проведены эксперименты по кристаллизации протеинов и по переносу генетического материала между клетками бактерий [1]. Пример научной аппаратуры (НА) для проведения экспериментов в области генетики представлен на рис. 1.



Рис. 1. Аппаратура для проведения экспериментов по передаче генетического материала, использованная на ПКК «Мир»
Фото НПП «БиоТехСис», ООО

1.2. Эксперименты на борту МКС

Биотехнологические эксперименты были продолжены на борту МКС. Начиная с 2003 года, проведено более 30 различных работ, на момент публикации статьи – более 400 сеансов (в обзоре представлены результаты, полученные постановщиками РАО «Биопрепарат» и ОАО «Биохиммаш»).

Биотехнологические эксперименты, выполненные на РС МКС, направлены на решение нескольких задач:

- внести определенный теоретический вклад в решение некоторых вопросов космической медицины (например, КЭ «Кальций», «Асептик», «Фаген», «Микровир», «Биопленка», «Константа», «Константа-2»);
- определить направление исследований по оценке возможности минимизировать негативное воздействие ФКП на биологические объекты в условиях длительных космических полетов (КЭ «Пробиовит», «Каскад», «Фотобиореактор», «Биомаг-М»).

Многие из уже завершенных экспериментов решали задачу создания новых вакцин и иммуномодуляторов (КЭ «Интерлейкин-К», «Вакцина-К», «Гликопротеид-К», «Миметик-К»).

По завершенным КЭ получены следующие, в том числе практически значимые результаты, которые могут быть использованы как в космосе, так и на Земле:

- «Антиген» (2003–2009) – разработаны элементы технологии производства вакцины против гепатита В на основе продуцента, свойства которого были улучшены в процессе постановки экспериментов на МКС;
- «Арил» (2007–2014) – отобраны новые высокопродуктивные штаммы-продуценты – интерферона альфа-2 и антагониста интерлейкина-1 β ;
- «Миметик-К» (2003–2008) – получены кристаллы пептида «Миметик» как компонента вакцин – иммуномодулятора, минимизированного по побочным эффектам;

– «Биоэмульсия» (2006–2015) – разработан, сконструирован биореактор для получения в условиях МКС биомассы микроорганизмов и БАВ;
– «Лактолен» (2007–2012) – разработана технология получения жидких культур пробиотических лактобацилл, в перспективе – производство кисломолочного продукта с иммуномодулирующими свойствами и положительным эффектом на метаболизм кальция [2];

– «Биоэкология», «Биотрек» (2003–2013) – получен продуцент препарата биостимулятора роста растений и разработан сертифицированный препарат «Мицефит»; получен продуцент препарата биодеграданта нефти, диоксинов и разработан сертифицированный препарат «Родарт»; получен продуцент препарата биодеграданта ксенобиотиков «Дикроил». Получены данные по изменчивости микроорганизмов при продолжительности экспонирования на МКС от 60 до 2000 суток. Показано, что изменения в микроорганизмах происходят как на уровне фенотипа, так и генотипа (точечные мутации) [3];

– «Кальций» (2008–2019) – изучено влияние микрогравитации на растворимость фосфатов кальция как одних из основных компонентов скелета, показана повышенная растворимость скелетообразующих компонентов костной ткани в условиях микрогравитации, что определяет необходимость исследований по выработке механизмов, противостоящих негативным явлениям ФКП;

– «Константа-2» (2015–2021) – изучена активность ферментов в изолированной системе на примере α -амилазы (КФ 3.2.1.1) и ацетилхолинэстеразы (КФ 3.1.1.7). Показано возрастание их активности в условиях микрогравитации, что, возможно, определит необходимость разработки компенсаторных мероприятий для установления сбалансированной скорости ферментативных реакций на организменном уровне [4];

– «Биопленка» (2013–2023) – получены данные о формировании в условиях микрогравитации биопленок бактериями, развивающимися на плотных поверхностях разных полимерных подложек. В перспективе результаты этой работы могут стать основой для разработки новых эффективных мероприятий по предотвращению контаминации поверхностей интерьера бактериями [5];

– «Конъюгация» (2008–2019) – в результате проведения КЭ и последующей наземной селекции были получены линии гибридных штаммов с высокой продуктивностью. Полученные гибридные линии представляют практический интерес в качестве продуцентов интерлейкина 1β и эпидермального фактора роста человека (ЭФР) [6]. Пример НА для проведения экспериментов на борту МКС представлен на рис. 2.

– «Продуцент» (2015–2022) – изучены свойства продуцентов ЭФР и рекомбинантного эритропоэтина человека. Выявленные в результате экспозиции в КЭ и последующей наземной селекции линии штаммов продуцентов не только по стабильности целевого признака, но и по уровню продуктивности соответствуют критериям, предъявляемым к штаммам-суперпродуцентам;



Рис. 2. НА «Рекомб-К»
Фото НПП «БиоТехСис», ООО

– «Микровир» (2013–2023) – смоделировано развитие вирусной инфекции у теплокровных на примере системы бактерия – бактериофаг, что в перспективе позволит разработать новые средства, направленные на профилактику и лечение вирусных инфекций у человека в условиях микрогравитации [7].

– «Пробиовит» (2013–2024) – практически разработана технология получения свежего кисломолочного продукта на МКС, который полностью отвечает требованиям, предъявляемым к функциональным продуктам питания. Продукт обеспечивает нормализацию кишечной микрофлоры и иммунитета в ходе длительной изоляции человека в условиях замкнутого пространства [8–10].

На момент публикации статьи (2024) на этапе бортовой реализации находятся КЭ:

– «Асептик» – направлен на анализ проб воздуха из внутренней поверхности аппаратуры «Главбокс-С» в процессе биотехнологических экспериментов. Обеспечивает соблюдение требований по биобезопасности биотехнологических экспериментов на МКС [11].

– «Структура» – в качестве объектов исследований в экспериментах по кристаллизации используются рекомбинантные белки бактериофагов – в перспективе новые противобактериальные препараты. Эффективное образование кристаллов в условиях МКС обеспечивает проведение рентгеноструктурного анализа с целью оценки свойств и модификации структуры белков [12].

– «Каскад» – изучение особенностей культивирования микроорганизмов в условиях микрогравитации с использованием оригинального автоматизированного оборудования и в перспективе создание технологических линий по производству биотехнологической продукции [13];

– «Фаген-2» – целью КЭ является определение влияния совокупного солнечного и галактического ионизирующего излучения на генетический аппарат бактериофагов в условиях космического полета. В качестве объектов

исследования для КЭ отобраны фаги, представляющие наибольший интерес в качестве лечебных и диагностических средств против наиболее распространенных инфекций, вызываемых бактериями *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii* [14].

– «Фотобиореактор» – изучение условий культивирования водоросли спирулина *Arthrospira platensis* IPPAS В-256 в условиях микрогравитации с использованием автоматизированной аппаратуры, обеспечивающей необходимый уровень освещенности, циркуляции питательной среды и температуры. В перспективе НА «Фотобиореактор» – это прообраз элемента БСОЖ [15]. НА «Фотобиореактор» представлена на рис. 3.

– «Биомаг-М» – исследование влияния длительного комбинированного воздействия микрогравитации и изменяющегося (вплоть до максимальной экранизации) геомагнитного поля Земли на свойства культур бактериальных, грибных и растительных клеток; сравнительные исследования на Земле (в условиях гравитации и меняющегося геомагнитного поля) [16].



Рис. 3. НА «Фотобиореактор»
Фото НПП «БиоТехСис», ООО

1.3. Заключение по разделу «Опыт реализации биотехнологических экспериментов»

На момент подготовки статьи несколько КЭ еще реализуются на борту МКС («Асептик», «Структура», «Каскад», «Фотобиореактор», «Биомаг-М», «Фаген-2»). Однако имеющиеся результаты по реализованным и предварительные результаты по текущим КЭ позволяют говорить о положительном опыте проведения биотехнологических КЭ. Получены не только научные, но и практически важные результаты. Данные по эксплуатации НА для биотехнологических экспериментов значимы для конструирования безопасных элементов БСОЖ. Достигнутый уровень локализации биотехнологических процессов обеспечил проведение сеансов без выхода биологических материалов не только в отсеки модулей, но и в рабочую зону перчаточного бокса (главбокса), в котором проводились манипуляции экипажами с НА. Показана возможность глубинного культивирования микроорганизмов в условиях микрогравитации для получения целевых микробиологических продуктов

(клеток бактерий, водорослей, секретируемых субстанций). Оработана простая технология получения пробиотического кисломолочного продукта на борту МКС. Выявлены направления, по которым еще предстоит получить однозначные результаты, например: поведение жидкостей в условиях микрогравитации, условия аэрации культуры, способы пеногашения, отбор газообразных продуктов ферментации. Биотехнологические исследования на борту ПКК должны иметь преимущество как в стратегии планирования, так и в способах реализации и аппаратурном оформлении. О перспективных биотехнологических направлениях пойдет речь в следующих разделах.

2. Перспективы биотехнологий в космосе

2.1. БСОЖ

Концепция БСОЖ развивается с 1960-х гг., а основоположником концепции справедливо считают К.Э. Циолковского. Компонентами БСОЖ являются продуценты – оксигенные фотоавтотрофные организмы (высшие растения, микроводоросли или бактерии), утилизаторы отходов (хемоорганотрофные бактерии) и экипаж. В концепцию БСОЖ могут быть включены и дополнительные компоненты: традиционные земные разделы сельского хозяйства, животноводства и т. д.

В условиях ПКК предпринимались попытки реализации отдельных элементов БСОЖ.

Модели подобных БСОЖ разрабатывались и испытывались с участием добровольцев в земных условиях: «БИОС-1, -2, -3, -3М», «Марс 500» и «Сириус» (Россия), «Биосфера 2» (США), автономная экологическая система (Япония), Lunar Palace 1 (Китай). Организованная НАСА БСОЖ для обеспечения жизнедеятельности на Луне и Марсе поддерживала потребности экипажа из четырех человек в пище и воздухообмене в течение 90 суток. Подобные системы позволяют оценить эффективность выбранной концепции БСОЖ, а также выявить физиологические и психологические особенности в малых коллективах при длительной изоляции и наличии соответствующего мониторинга [17–19].

Европейское космическое агентство (ЕКА) предложило микрoэкологическую систему обеспечения жизнедеятельности – MELiSSA (Micro-Ecological Life Support System Alternative loop). В этой системе в кругообороте веществ участвуют цианобактерии, термофильные анаэробы, фотогетеротрофы, нитрифицирующие бактерии, высшие растения [20].

В системах БСОЖ основное внимание уделяется утилизации CO_2 , продуцированию O_2 и рециклизации воды, но мало внимания другим компонентам, например, азоту и фосфору, а также калию, кальцию, магнию; по другим веществам, например, сере, пока предложений совсем немного. Особенно важен оборот азота как для поддержания давления атмосферы ПКК, так и для азотного питания высших растений [21].

Разработчики моделей БСОЖ традиционно предполагают использование высших растений как главного элемента системы, которые обеспечат регенерацию атмосферы, будут источником питания и психологической разрядки.

Обращают на себя внимание вопросы надежности фотосинтетической функции растений в условиях длительного полета в невесомости, постоянного обеспечения растений питательными компонентами и водой, их воспроизводства [22, 23].

Для выполнения функции важного компонента БСОЖ в стабильно постоянном режиме растения должны быть адаптированы к воздействию вземных факторов окружающей среды. Проведенные исследования на орбитальных станциях «Салют», «Мир», МКС указывают на возможность выращивания растений в условиях микрогравитации в течение определенного периода [18, 19, 24].

В отличие от других меняющихся факторов внешней среды, гравитация – это единственный постоянный фактор, в котором растения эволюционировали на протяжении своего нахождения на Земле. Поэтому многие современные исследования посвящены выявлению механизмов гео- или гравитропизма растений. Исследования на клеточном и молекулярном уровне продолжаются и выявляют новые аспекты тропизма растений в условиях микрогравитации. Такие исследования возможно проводить не только в условиях ПКК, но и на Земле, на оборудовании, моделирующем изменение вектора силы гравитации для детального изучения разными методами, которые могут быть недоступны на ПКК [25].

Чтобы растения были надежным компонентом БСОЖ, необходимо контролировать их развитие и рост в условиях воздействия ФКП, среди которых для растений вектор силы тяжести (или его отсутствие) может оказаться решающим. Например, можно создать защиту от ионизирующего излучения, обеспечить необходимую влажность, температуру, но экранов от гравитационного поля, как и его генераторов, пока не существует. Искусственная гравитация за счет вращения оранжереи с растениями представляется достаточно важным, но пока сложным в реализации проектом. Не зря некоторые исследователи применяют в отношении растений термин проприоцепция, придавая растениям присутствие некоего начала системы рецепции, присущей животным и человеку. (Проприорецепторы располагаются в мышцах, связках и посылают сигналы в центральную нервную систему (ЦНС), что позволяет животным и человеку ощущать положение конечностей и таким образом координировать движения наряду с вестибулярным аппаратом.) Известно, что сенсором гравитационного вектора у растений являются статолиты, тяжелые частицы амилопластов, хлоропластов, карбонаты, находящиеся в цитоплазме отдельных клеток. Недавние исследования посвящены изучению механизмов перцепции направления вектора силы тяжести растениями, передаче сигналов и их реализации. Методы генной инженерии,

по мнению некоторых авторов, позволят создавать виды растений, которые не только будут устойчивы к ФКП, но и будут надежным и контролируемым компонентом БСОЖ [26].

Конфигурация БСОЖ на других небесных телах может быть иной, чем на ПКК. Так, например, на Марсе присутствуют все необходимые элементы для обеспечения функциональной активности бактерий хемолитотрофов, которые в силу особенностей метаболических путей способны модифицировать неорганические соединения в более доступные для других видов как бактерий, так и более высокоорганизованных форм жизни. Разнообразие хемолитотрофных микроорганизмов позволяет включать в питательные цепи растений, животных и человека азот, углерод, кислород, водород, микроэлементы из неорганических субстратов. Другие виды бактерий, относящиеся к органогетеротрофам, способны возвращать в круговорот веществ органические и минеральные продукты жизнедеятельности живых систем и производства [27].

Перспективным направлением следует признать генно-инженерные модификации естественных элементов БСОЖ, а также создание моделей на основе успехов синтетической биологии.

Генно-инженерные методы позволяют повысить эффективность использования CO_2 путем модификации рибулозо-1,5-бисфосфат карбоксилазы (рубиско) фермента, обеспечивающего связывание молекулы CO_2 .

Также рассматривается возможность повышения эффективности фотосинтеза путем модификации метаболических путей цианобактерий, способных утилизировать CO_2 . Предпринимаются попытки модификации бесхлорофильного фотосинтеза экстремально галофильных (пурпурных) бактерий, который осуществляется по механизму бактериородопсиновой протонной помпы, что может позволить фиксацию из атмосферы углекислого газа [28–30].

Естественный фотосинтез, присущий высшим растениям, водорослям и некоторым бактериям, обеспечивает не только жизнь на Земле, но и в будущем, несомненно, обеспечит жизнедеятельность людей в дальних космических полетах и на других небесных телах. Наряду с естественным фотосинтезом, предпринимаются многочисленные попытки реализовать фотосинтез в искусственных фотохимических процессах. Успехи синтетической биологии позволили разработать комплексные соединения, подобные активным сайтам гидрогеназ и фотосистемы II для получения кислорода, а также водорода и других высокоэнергетических соединений для использования в будущем в качестве топлива на Земле. Моделирование биологических процессов фиксации углекислого газа позволит создавать высокоселективные системы для получения желаемых продуктов и элементов БСОЖ [31].

Одна из основных проблем в реализации искусственного фотосинтеза – это масштабирование фотохимических ячеек для получения продуктов биосинтеза в практически значимых количествах. Также необходимо обеспечить стабильность процессов и устройств [32]. Тем не менее реализация

искусственного фотосинтеза для обеспечения длительных пилотируемых полетов представляется важной задачей с точки зрения замены сложных естественных биологических систем более управляемыми и прогнозируемыми процессами, а высокая стоимость не должна ограничивать исследования в этом направлении.

2.2. Заключение по БСОЖ

Отдавая дань огромному объему исследований по созданию БСОЖ на основе оксигенного фотосинтеза высших растений, водорослей или бактерий, нельзя не согласиться с мнением многих авторов научных трудов в том, что такая БСОЖ, несомненно, должна быть атрибутом ПКК. Как минимум растения являются важным фактором психологически благоприятного климата; также должны обеспечивать кругооборот веществ и поддерживать потребности человека в незаменимых компонентах питания, например витаминах. Одновременно авторами концепции БСОЖ указывается на проблему надежности такой системы, которая должна оцениваться по общепризнанным показателям безотказной работы наравне с другими системами ПКК. По степени важности жизнеобеспечения экипажа такая система находится на одном из первых мест; в первую очередь следует указать на вопрос контроля CO_2 и, далее, обеспечения O_2 , рециркуляции других газов, жидкостей и воды, получения продуктов питания и утилизации твердых отходов.

Полагаясь на БСОЖ на основе естественных элементов (растения, бактерии), которая в течение многих лет должна обеспечивать экипаж всем необходимым, следует иметь в виду необходимость наличия как минимум микробиологической и агробιοтехнологической лабораторий на борту ПКК. Также необходимы источник воды и субстрата для растений в количестве эквивалентном потребному количеству продуктов питания для экипажа и роста растений. Причем необходимы альтернативные дублирующие системы для рециркуляции газов, жидкостей и твердых веществ.

Успехи синтетической биологии позволяют говорить о создании новых элементов и процессов системы обеспечения жизнедеятельности, таких как электрохимические, микробиологические ячейки, утилизация отходов на основе систем иммобилизованных ферментов, а также 3D-печать продуктов питания. Криотехнологии позволяют не только длительно сохранять продукты естественного происхождения, но и получать структурированные биополимерные матрицы, обладающие свойствами природных материалов. Криотехнология структурирования биополимеров, созданная отечественными учеными в прошлом веке, может оказаться важным элементом БСОЖ [33]. Технология 3D-печати продуктов питания (мясные, молочные, фрукты, овощи и др.) должна обеспечивать естественные визуальные, вкусовые и сенсорные ощущения, а также позволять учитывать индивидуальные пожелания членов экипажа. Такой подход способен обеспечить долговременное снабжение питанием [34]. Исходные компоненты в виде структурообразующих

компонентов, белков, жиров, углеводов, микроэлементов вряд ли потребуют объемов больших, чем исходные компоненты для «классической БСОЖ». Появление прикладных технологий «печати» продуктов питания позволит провести количественные сравнения различных подходов к обеспечению человека питанием в условиях дальних космических полетов.

2.3. Перспективы биотехнологий для решения некоторых проблемных вопросов космической медицины

Исследования в области космической медицины выявили несколько направлений влияния факторов длительного космического полета, которые приводят к оксидативному стрессу, повреждениям ДНК, дисрегуляции функций митохондрий, эпигенетическим сдвигам, вариациям длины теломер, изменениям микробиома [35]. А изменения на молекулярно-генетическом уровне ведут к появлению признаков клинического характера на уровне изменений в функциях систем и органов (опорно-двигательный аппарат, сердечно-сосудистая, иммунная системы и т. д.).

Проведение на борту ПКК клинических обследований, а тем более экспериментальных работ на молекулярно-генетическом уровне лимитированы количеством образцов и видами отбираемых материалов для лабораторных исследований, этическими соображениями, наличием адекватного оборудования. Манипуляции могут выполняться не только специалистами необходимой квалификации.

Использование современных технологий исследований и модельных систем позволяет расширить спектр получаемых данных, в том числе эксперименты на мелких лабораторных животных, применение чипов, содержащих культуры клеток, органоидов. Эксперименты с модельными системами на борту ПКК предполагают высокий уровень автоматизации, что позволяет проводить повторные измерения, а также телемониторинг экспериментальных процессов и, наряду с получением экспериментальных данных, удаленное наблюдение за здоровьем экипажа [36].

Анализ результатов на месте проведения эксперимента рассматривается как эффективный способ получения информации, однако зачастую необходим возврат образцов на Землю. Особенное внимание обращают на себя комплексные исследования культур клеток, моделирующих процессы в норме и патологии. Веземные потенциально биологические образцы также являются объектами, которые необходимо сохранить в неизменном состоянии и доставить на Землю. В этом плане периодический возврат образцов в замороженном состоянии на Землю, подготовленных в низкотемпературном оборудовании АС МКС, может служить хорошей моделью для отработки условий хранения и доставки биоматериалов [37].

Некоторые современные технологии изучения живых систем были уже успешно реализованы на МКС (метод выделения ДНК, метод визуализации и изучения флюоресцентно меченых клеток, ПЦР и др.) [38].

Необходимо далее внедрять новые методы биотехнологий для исследования влияния ФКП на биообъекты – высокопроизводительное секвенирование, изучение биопленкообразования и симбиоза бактерий, выживание экстремальных микроорганизмов в стрессовых условиях космического пространства. Одно из важных направлений – это изучение комбинированного влияния микрогравитации и меняющихся условий радиации. Некоторые исследования возможны в земных условиях с использованием клиностатной аппаратуры и воздействия солнечного и γ -излучения, ускорителя тяжелых ионизированных частиц [39].

Необходимость новых моделей для проведения исследований на Земле и на борту ПКК является стимулом к разработке так называемых биологических тканевых микрочипов, основанных на микрофлюидной технологии, что многими авторами принимается за наиболее эффективный метод исследований. Основой такого чипа является культура клеток того органа, исследовать эффекты на котором предстоит, например воздействие новых лекарственных препаратов на Земле или ФКП на борту ПКК. На клетки чипа могут быть оказаны определенные контролируемые воздействия, а клеточный ответ в режиме реального времени измерен при помощи сенсоров.

Тканевые чипы легко могут быть модифицированы с целью оценки различных состояний клеточной культуры, например моделирования состояния патологии, и в отличие от модели лабораторного животного со многими меняющимися параметрами показатели тканевого чипа контролируемы и могут быть заданы в желаемом формате. Следовательно, такие чипы с успехом могут быть использованы на борту ПКК не только для оценки воздействий ФКП на здоровые клетки того или иного органа человека, но и для моделирования различных патологических процессов, которые, как уже было показано, имеют тенденцию к ускорению прогрессирования в манифестации симптомов [40, 41].

Преимуществами тканевых микрочипов, в отличие от других подходов к исследованиям влияния ФКП на биологические системы, являются минимальные размеры, детерминированность процессов и многофункциональность, получение результатов в режиме реального времени [42].

Дополнительный риск представляют микроорганизмы – обитатели замкнутого пространства. Наличие микроорганизмов в гермоотсеках МКС регулируется конкретными нормативами [43].

Микробиом космонавтов представляет основной источник бактерий. Микробиом может быть подвергнут селективному давлению, причем в отличие от земных факторов основными на ПКК могут быть ультрафиолетовое излучение, ионизирующая радиация, повышенная влажность, а также дезинфектанты. Отмечено появление антибиотикорезистентных форм [44].

Озабоченность исследователей вызывает такое явление, как активация латентных вирусов: Эпштейна – Барр – разновидность герпеса, цитомегаловируса [45].

Исследователи отмечают возрастание вирулентности бактерий, что может быть связано с активированием так называемых геномных регуляторов транскрипции, или глобальных регуляторов, названных так потому, что они могут увеличивать активность сразу многих генов в ответ на воздействие стрессовых ситуаций.

Медицинское значение среди выделенных на МКС микроорганизмов имеют такие бактерии, как: *Salmonella typhimurium*, *Staphylococcus warneri*, *Serratia marcescens*, *Enterobacter bugandensis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Kalamielliella piersonii*, *Bacillus spp.*, а среди грибковых возбудителей *Rhodotorula mucilaginosa* (41 % среди всех выделенных штаммов) и *Penicillium chrysogenum* (15 %) [46].

Поскольку основную часть микробиоты человека составляет кишечная микрофлора, а длительные космические полеты могут приводить к изменениям микробиологического профиля желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), такие изменения не могут не оказать влияния на так называемую ось микробиота – кишечник – мозг. И если ранее исследовали связи ЦНС и ЖКТ, то фактор микробиоты в систему взаимодействий был введен относительно недавно. Следовательно, совокупность микроорганизмов не только выполняет важную физиологическую роль в функциях ЖКТ, но, продуцируя катехоламины, серотонин, аминокислоты, оказывает влияние на психомоторную деятельность человека, что еще раз указывает на важность поддержания нормального профиля микробиома [47].

Таким способом поддержания профиля микробиома является применение пробиотиков. Наземные эксперименты с пробиотиками даже в условиях, моделирующих невесомость, не могут в полной мере всесторонне оценить влияние пробиотика на микробиом, что определяет необходимость экспериментов на МКС с пробиотиками. Летные эксперименты также помогут оценить влияние ФКП непосредственно на микроорганизмы-продуценты [8–10].

В качестве пробиотиков выступают бактерии и продукты метаболизма, способные развиваться в ЖКТ человека и нормализовать микробиоту, вступая в антагонизм с условно-патогенными бактериями. В частности, это могут быть лактобациллы, болгарская палочка, бифидобактерии и другие пробиотические бактерии. Присутствие в рационе питания свежих кисломолочных продуктов, полученных с применением простой, доступной на борту ПКК технологии, наряду с выращенными на борту растениями, – это существенные факторы поддержания не только нормального физиологического состояния микробиоты путем ее непосредственной поддержки и естественной коррекции, но и позитивного влияния на психологический статус [8, 48, 49].

Выводы

КЭ, проведенные на пилотируемых космических станциях «Салют», «Мир» и МКС, указывают на возможность реализации основных биотехнологических процессов, в которых в качестве объектов могут быть использованы как

прокариоты (бактерии), так и эукариоты – представители земной флоры и фауны.

Из опыта проведения работ на РС МКС следует отметить:

– эксперименты проводились большей частью на клеточно-популяционном уровне. На уровне изолированной системы фермент – субстрат проведены эксперименты на примере гидролаз (КФ 3.1.1.7, КФ 3.2.1.1, КЭ «Константа», «Константа-2»);

– эксперименты по выращиванию культур микроорганизмов в мини-культиваторе (КЭ «Каскад») свидетельствуют о протекании процессов, во многом сравнимых с земными. Проблематичными в условиях микрогравитации являются пеногашение, аэрация;

– первые эксперименты по культивированию спироулины (КЭ «Фотобиореактор») указали на возможность обеспечения протока питательной среды, поддержания необходимого уровня освещенности и температуры, что обеспечило накопление биомассы. Однако вопрос отбора образующегося кислорода предстоит еще разрешить.

Сложности в реализации биотехнологических процессов связаны с непредсказуемым поведением жидкостей в условиях микрогравитации, особенно при условии неполного заполнения реакционных объемов.

Попытки получить уникальные биологические образцы в условиях микрогравитации на орбите предпринимаются, но пока рано говорить об организации биотехнологического производства на ПКК для земных нужд, однако технология получения кисломолочного продукта на РС МКС разработана (КЭ «Пробиовит») и может быть с успехом использована на борту.

Существует определенный методологический разрыв между используемыми и новыми научными методами и технологиями. Данные литературы указывают на существенно большие возможности микро- и нанотехнологий. Микромодели земного биоценоза в виде элементов из нативной флоры и фауны не учитывают необходимость наличия на ПКК сопутствующих микробиологической и агроботехнологической лабораторий как минимум для поддержания штаммов микроорганизмов и воспроизводства растений. Биотехнологии на новой элементной базе позволят развить современную концепцию БСОЖ и в совокупности с оранжереей высших растений будут неотъемлемым условием обеспечения длительных и дальних пилотируемых полетов в космическом пространстве.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Фокин, В.Е. К 35-летию запуска первого модуля ОПК «Мир»: основные результаты научно-прикладных исследований и экспериментов, выполненных на ОПК «Мир» // Пилотируемые полеты в космос. – 2021. – № 3(40). – С. 108–127.
- [2] Итоги выполнения КЭ «Биоэмульсия» и «Лактолен» на РС МКС в период с 2007 по 2013 г. / А.И. Кобатов, В.И. Евстигнеев, Е.А. Гуреева [и др.] // Научные исследования и эксперименты на МКС: Материалы Международной

- научно-практической конференции ИКИ РАН, 9–11 апреля 2015 г. – Москва, 2015. – С. 100–101.
- [3] Итоги реализации КЭ «Биотрек» / Т.К. Крашенинникова, Е.В. Синчурина, А.Д. Украинцев [и др.] // Пилотируемые полеты в космос: Материалы XI Международной научно-практической конференции, 10–12 ноября 2015 г. – Звездный городок, 2017. – С. 165–167.
- [4] Синицын, А.Н. Влияние условий орбитального космического полета на скорость ферментативной реакции // Научные исследования и эксперименты на МКС: Материалы Международной научно-практической конференции ИКИ РАН, 9–11 апреля 2015 г. – Москва, 2015. – С. 102.
- [5] Рыбальченко, О.В. Воздействие антимикробных препаратов и антибактериальных веществ растительного происхождения на биопленки пробиотических бактерий в условиях микрогравитации / О.В. Рыбальченко, О.Г. Орлова, В.В. Капустина // Пилотируемые полеты в космос: Материалы XV Международной научно-практической конференции, 15–17 ноября 2023 г. – Звездный городок, 2023. – С. 141–143.
- [6] Перенос плазмид при бактериальной конъюгации в условиях орбитального космического полета / Ю.П. Зеров, Б.В. Мурашев, Г.В. Смирнова, В.П. Тихомирова // Космонавтика и ракетостроение. – 2007. – № 4(49). – С. 95–102.
- [7] Основные результаты исследований взаимодействия бактериофага T7 с клетками *E. coli* на МКС, выполненные по ЦР «Микровир» / Н.Н. Сыкилинда, А.А. Лукьянова, К.А. Мирошников [и др.] // Пилотируемые полеты в космос: Материалы XV Международной научно-практической конференции, 15–17 ноября 2023 г. – Звездный городок, 2023. – С. 147–148.
- [8] Космический эксперимент «Пробиовит»: итоги и перспективы (ч. 2) / А.И. Кобатов, Д.Г. Польшинцев, И.И. Савин [и др.] // Пилотируемые полеты в космос. – 2023. – № 2(47). – С. 87–98.
- [9] Результаты первого эксперимента по получению кисломолочного пробиотического продукта на борту пилотируемого космического корабля / А.И. Кобатов, В.И. Евстигнеев, Е.А. Гуреева [и др.] // Медицина экстремальных ситуаций. – 2018. – № 20(3). – С. 89–99.
- [10] Патент № 2487547 Российская Федерация, МПК А 23 С 9/12, А 23 Р 1/02, А 61 К 35/74. Сухой пробиотически активный препарат «Витафлор-П»: заявл. 07.02.2013; опубл. 20.07.2013, бюлл. № 20 / А.И. Кобатов, Н.Б. Вербицкая, О.В. Добролеж; заявитель и патентообладатель ГосНИИ ОЧБ.
- [11] Кузнецова, И.В. Разработка методов и бортовых технических средств обеспечения асептических условий проведения биотехнологических экспериментов в условиях пилотируемого космического полета / И.В. Кузнецова, Д.С. Бондаренко, И.В. Кутник // Пилотируемые полеты в космос: Материалы XV Международной научно-практической конференции, 15–17 ноября 2023 г. – Звездный городок, 2023. – С. 137–139.
- [12] Structure of an *Acinetobacter* Broad-Range Prophage Endolysin Reveals a C-Terminal Cell Wall Binding Helix / K.V. Boyko., D.V. Mishkin, M.M. Shneider [et al.] // Viruses. – 2017. – Vol. 9. – P. 1–14.
- [13] Исследование процесса роста бактериальных клеток в условиях космического полета / Т.К. Крашенинникова, Н.С. Бугреева, Л.Н. Тополова [и др.] // Пилотируемые полеты в космос: Материалы XV Международной научно-практической конференции, 15–17 ноября 2023 г. – Звездный городок, 2023. – С. 139–141.

- [14] Изучение мутационных сдвигов у терапевтических бактериофагов после пребывания в условиях космического полета / Т.К. Крашенинникова, В.В. Лаврикова, Н.А. Старицын [и др.] // Пилотируемые полеты в космос: Материалы XV Международной научно-практической конференции, 15–17 ноября 2023 г. – Звездный городок, 2023. – С. 143–145.
- [15] Культивирование микроводорослей в условиях микрогравитации / Е.В. Синчурина, Н.А. Старицын, Т.К. Крашенинникова [и др.] // Пилотируемые полеты в космос: Материалы XV Международной научно-практической конференции, 15–17 ноября 2023 г. – Звездный городок, 2023. – С. 150–151.
- [16] Исследование влияния факторов космического пространства на свойства культур микроорганизмов различных систематических групп / Е.В. Синчурина, И.Ю. Балтина, Е.В. Попова [и др.] // Пилотируемые полеты в космос: Материалы XV Международной научно-практической конференции, 15–17 ноября 2023 г. – Звездный городок, 2023. – С. 134–135.
- [17] Plant and Microbial Science and Technology as Cornerstones to Bioregenerative Life Support Systems in Space / V. De Micco, C. Amitrano, F. Mastroleo [et al.]. – DOI: 10.1038/s41526-023-00317-9 // *Microgravity*. – 2023. – No 69. – P. 1–12.
- [18] Биологические системы жизнеобеспечения человека: прошлое, настоящее, будущее / В.Н. Сычев, Т.С. Гурьева, М.А. Левинских, И.Г. Подольский // Институт медико-биологических проблем Российской академии наук. – Москва: Изд-во ГНЦ РФ – ИМБП РАН, 2023. – 199 с.
- [19] Мележко, Г.И. Биологические системы жизнеобеспечения. (Замкнутые экологические системы) / Г.И. Мележко, Е.Я. Шепелев; под ред. акад. О.Г. Газенко. – Москва: Синтез, 1994. – 277с.
- [20] Recycling Nutrients from Organic Waste for Growing Higher Plants in the Micro Ecological Life Support System Alternative (MELiSSA) Loop During Long-Term Space Missions / E. Frossard, G. Crain, I.G. de Azcárate Bordóns [et al.]. – DOI: 10.1016/j.lssr.2023.08.005 // *Life Sciences in Space Research*. – 2024. – Vol. 40. – P. 176–185.
- [21] Nitrogen Cycling in Bioregenerative Life Support Systems: Challenges for Waste Refinery and Food Production Processes / P. Clauwaert, M. Muys, A. Alloul [et al.]. – DOI: 10.1016/j.paerosci.2017.04.002 // *Progress in Aerospace Sciences*. – 2017. – Vol. 91. – P. 87–98.
- [22] Mortimer, J.C. SpaceHort: Redesigning Plants to Support Space Exploration and on-Earth Sustainability / J.C. Mortimer, M. Gilliam [et al.]. – DOI: 10.1016/j.copbio.2021.08.018 // *Current Opinion in Biotechnology Impact Factor, Indexing, Ranking*. – 2022. – Vol. 73. – P. 246–252.
- [23] Review and Analysis of Over 40 Years of Space Plant Growth Systems / P. Zabel, M. Bamsey, D. Schubert, M. Tajmar [et al.]. – DOI: 10.1016/j.lssr.2016.06.004 // *Life Sciences in Space Research*. – 2016. – Vol. 10. – P. 1–16.
- [24] Vandenbrink, J.P. Space, the Final Frontier: A Critical Review of Recent Experiments Performed in Microgravity / J.P. Vandenbrink, J.Z. Kiss. – DOI: 10.1016/j.plantsci.2015.11.004 // *Plant Sciences*. – 2016, – Vol. 243. – P. 115–119.
- [25] A Novel Device to Study Altered Gravity and Light Interactions in Seedling Tropisms / G. Aronne, L.W.F. Muthert, L.G. Izzo [et al.]. – DOI: 10.1016/j.lssr.2021.09.005 // *Life Sciences in Space Research*. – 2022. – Vol. 32. – P. 8–16.

- [26] Plants in Microgravity: Molecular and Technological Perspectives / A.I. Baba, M.Y. Mir, R. Riyazuddin [et al.]. – DOI:103390/ijms1810548 // International Journal of Molecular Sciences. – 2022. – V. 23. – P. 1–18.
- [27] Cyanobacteria and Algal-Based Biological Life Support System (BLSS) and Planetary Surface Atmospheric Revitalizing Bioreactor Brief Concept Review / R. Keller, K. Goli, W. Porter [et al.]. – DOI: 10.3390/life13030816 // Life. – 2023. – Vol. 13, No 3. – P. 1–22.
- [28] Zhang, A. Carbon Recycling by Cyanobacteria: Improving CO₂ Fixation Through Chemical Production / A. Zhang, A.L. Carroll, S. Atsumi. – DOI: 10.1093/femsle/fnx165 // FEMS Microbiology Letters. – 2017. – Vol. 364, No 16. – P. 1–7.
- [29] Engineering Artificial Photosynthesis Based on Rhodopsin for CO₂ Fixation / W. Tu, J. Xu, I.P. Thompson, W.E. Huang. – DOI: 10.1038/s41467-023-43524-4 // Nature Communications. – 2023. – Vol. 14, No 8012. – 12 p.
- [30] Engineering a Rhodopsin-Based Photo-Electrosynthetic System in Bacteria for CO₂ Fixation / P.A. Davison, W. Tu, J. Xu [et al.]. – DOI: 10.1021/acssynbio.2c00397 // ACS Synthetic Biology. – 2022. – Vol. 11. – P. 3805–3816.
- [31] Artificial Photosynthesis: Current Advancements and Future Prospects / A. Machín, M. Cotto, J. Ducongé, F. Márquez. – DOI: 10.3390/biomimetics8030298 // Biomimetics. – 2023. – Vol. 8, No 3. – P. 1–44.
- [32] Ahmad, T. Critical Review of Comparative Global Historical Energy Consumption and Future Demand: The Story Told so Far / T. Ahmad, D.A. Zhang. – DOI: 10.1016/j.egy.2020.07.020 // Energy Reports. – 2020. – No 6. – P. 1973–1991.
- [33] Lozinsky, V.I. Cryostructuring of Polymeric Systems. 55. Retrospective View on the More than 40 Years of Studies Performed in the A.N. Nesmeyanov Institute of Organoelement Compounds with Respect of the Cryostructuring Processes in Polymeric Systems / V.I. Lozinsky. – DOI: 10.3390/gels6030029 // Gels. – 2020. – Vol. 6, No 3. – P. 1–59.
- [34] Santhoshkumar, P. 3D-printing for Space Food Applications: Advancements, Challenges, and Prospects / P. Santhoshkumar, A. Negi, J.A. Moses. – DOI: 10.1016/j.lssr.2023.08.002 // Life Sciences in Space Research. – 2024. – Vol. 40. – P. 158–165.
- [35] Fundamental Biological Features of Spaceflight: Advancing the Field to Enable Deep-Space Exploration / E. Afshinnekoo, R.T. Scott, M.J. MacKay [et al.]. – DOI: 10.1016/j.cell.2020.10.050 // Cell. – 2020. – Vol. 183, No 5. – P. 1162–1184.
- [36] Орлов, О.И. Риски использования технологий искусственного интеллекта в системе медицинского обеспечения дальних пилотируемых космических полетов / О.И. Орлов, О.В. Переведенцев // Пилотируемые полеты в космос. – 2022. – № 2(43). – С. 132–147.
- [37] Comparison of Biological Measurement and Physical Estimates of Space Radiation in the International Space Station [electronic resource] / K. Yoshida, M. Hada, A. Kizu [et al.]. – DOI: 10.1016/j.heliyon.2022.e10266 // Heliyon. – 2022. – Vol. 8, No 8. – P. 1–7.
- [38] Nanopore DNA Sequencing and Genome Assembly on the International Space Station / S.L. Castro-Wallace, C.Y. Chiu, K.K. John [et al.]. – DOI: 10.1038/s41598-017-18364-0 // Scientific Reports. – 2017. – Vol. 7. – P. 1–12.
- [39] Future Space Experiment Platforms for Astrobiology and Astrochemistry Research / A. Elsaesser, D.J. Burr, P. Mabey [et al.]. – DOI: 10.1038/s41526-023-00292-1 // Npj Microgravity. – 2023. – No 43. – P. 1–8.

- [40] Tissue Chips in Space-Challenges and Opportunities / C.K. Yeung, P. Koenig, S. Countryman [et al.]. – DOI: 10.1111/cts.12689 // *Clinical and Translational Science*. – 2020. – Vol. 13, No 1. – P. 8–10.
- [41] Low, L.A. Tissue Chips in Space: Modeling Human Diseases in Microgravity / L.A. Low, M.A. Giulianotti. – DOI: 10.1007/s11095-019-2742-0 // *Pharmaceutical Research*. – 2019. – Vol. 37, No 8. – P. 1–10.
- [42] Biosensor Integrated Tissue Chips and Their Applications on Earth and in Space / A. Yau, Z. Wang, N. Ponthempilly [et al.]. – DOI: 10.1016 /j.bios.2022.114820 // *Biosensors and Bioelectronics*. – 2023. – Vol. 222. – P. 1–13.
- [43] Российский сегмент МКС. Справочник пользователя // Ракетно-космическая корпорация «Энергия» имени С.П. Королёва: официальный сайт. – 2024. – С. 432. – URL: <https://www.energia.ru/ru/iss/researches/researches.html> (Дата обращения 01.03.2024).
- [44] Medical Astro-Microbiology: Current Role and Future Challenges / F. McDonagh, M. Cormican, D. Morris [et al.]. – DOI: 10.1007/s41745-023-00360-1 // *Journal of the Indian Institute of Science*. – 2023. – Vol. 103. – P. 771–776.
- [45] Latent Virus Reactivation in Astronauts on the International Space Station / S.K. Mehta, M.L. Laudenslager, R.P. Stowe [et al.]. – DOI: 10.1038/s41526-017-0015-y // *Npj Microgravity*. – 2017. – No 11. – P. 1–11.
- [46] Microbial Tracking-2, a Metagenomics Analysis of Bacteria and Fungi Onboard the International Space Station / C. Urbaniak, M.D. Morrison, J.B. Thissen [et al.]. – DOI: 10.1186/s40168-022-01293-0 // *Microbiome*. – 2022. – Vol. 10, No 100. – P. 1–19.
- [47] Горлова, Е.А. Микробиота кишечника и интеллект человека // Университетский терапевтический вестник, изд-во Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации. – 2021. – Т. 3, № 2. – С. 39–47. – URL: <https://ojs3.gpmu.org/index.php/Un-ther-journal/article/view/2957> (Дата обращения 01.03.2024).
- [48] Shaping the Future of Probiotics and Prebiotics / M. Cunningham, M.A. Azcarate-Peril, A. Barnard [et al.]. – DOI: 10.1016/j.tim.2021.01.003 // *Trends in Microbiology*. – 2021. – Vol. 29, No 8. – P. 667–685.
- [49] Prospective Use of Probiotics to Maintain Astronaut Health During Spaceflight / S. Bharindwal, N. Goswami, P. Jha [et al.]. – DOI: 10.3390/life13030727 // *Life*. – 2023. – Vol. 13, No 3. – P. 1–18.

REFERENCES

- [1] Fokin, V.E. To the 35th Anniversary of the Launch of the First Module of the Mir Orbital Manned Complex (OMC): Main Results of Scientific and Applied Research and Experiments Carried Out at the Mir OMC // *Manned Spaceflight*. – 2021. – No 3(40). – P. 108–127.
- [2] Results of the Implementation of the “Bioemulsion” and “Laktolen” Space Experiments on the ISS RS During 2007 Through 2013 / A.I. Kobatov, V.I. Evstigneev, E.A. Gureeva [et al.] // *Scientific Studies and Experiments on the ISS: Proceedings of the International Scientific and Practical Conference of the SRI of RAS, April 9–11, 2015*. – Moscow, 2015. – P. 100–101.
- [3] Results of the Implementation of the “Biotrek” Space Experiment / T.K. Krasheninikova, E.V. Sinchurina, A.D. Ukraintsev [et al.] // *Manned Spaceflight: Proceedings*

- of the 11th International Scientific and Practical Conference, November 10–12, 2015. – Star City, 2015. – P. 165–167.
- [4] Sinitsyn, A.N. Influence of Orbital Space Flight Conditions on the Rate of Enzymatic Reaction // Scientific Studies and Experiments on the ISS: Proceedings of the International Scientific and Practical Conference of the SRI of RAS, April 9–11, 2015. – Moscow, 2015. – P. 102.
- [5] Rybalchenko, O.V. Effect of Antimicrobial Drugs and Phytogetic Antibacterial Substances on Biofilms of Probiotic Bacteria Under Microgravity Conditions / O.V. Rybalchenko, O.G. Orlova, V.V. Kapustina // Manned Spaceflight: Proceedings of the 15th International Scientific and Practical Conference, November 15–17, 2023. – Star City, 2023. – P. 141–143.
- [6] Plasmid Transfer During Bacterial Conjugation Under Orbital Space Flight Conditions / Yu.P. Zerov, B.V. Murashev, G.V. Smirnova, V.P. Tikhomirov // Cosmonautics and Rocket Science. – 2007. – No 4(49). – P. 95–102.
- [7] The Main Results of Studies of the Interaction of Bacteriophage T7 with *E. Coli* Cells on the ISS, Carried out Under the “Microvir” Target Work / N.N. Sykilinda, A.A. Lukyanova, K.A. Miroshnikov [et al.] // Manned Spaceflight: Proceedings of the 15th International Scientific and Practical Conference, November 15–17, 2023. – Star City, 2023. – P. 147–148.
- [8] “Probiovit” Space Experiment: Results and Prospects (Part 2) / A.I. Kobatov, D.G. Polyntsev, I.I. Savin [et al.] // Manned Spaceflight. – 2023. – No 2(47). – P. 87–98.
- [9] Results of the First Experiment on Obtaining a Fermented Milk Probiotic Product on Board a Manned Spacecraft / A.I. Kobatov, V.I. Evstigneev, E.A. Gureeva [et al.] // Medicine of extreme situations. – 2018. – No 20(3). – P. 89–99.
- [10] Patent No 2487547 Russian Federation, IPC A 23 C 9/12, A 23 R 1/02, A 61 K 35/74. Dry Probiotically Active Preparation “Vitaflor-P”: Appl. 02/07/2013: Publ. 07/20/2013, Bulletin. No 20 / A.I. Kobatov, N.B. Verbitskaya, O.V. Dobrolezh; Applicant and Patent Holder GosNII OChB.
- [11] Kuznetsova, I.V. Development of Methods and On-Board Technical Means to Ensure Aseptic Conditions for Conducting Biotechnological Experiments Under Manned Space Flight Conditions / I.V. Kuznetsova, D.P. Bondarenko, I.V. Kutnik // Manned Spaceflight: Proceedings of the 15th International Scientific and Practical Conference, November 15–17, 2023. – Star City, 2023. – P. 137–139.
- [12] Structure of an *Acinetobacter* Broad-Range Prophage Endolysin Reveals a C-Terminal Cell Wall Binding Helix / K.V. Boyko., D.V. Mishkin, M.M. Shneider [et al.] // Viruses. – 2017. – Vol. 9. – P. 1–14.
- [13] Study of the Growth Process of Bacterial Cells under Space Flight Conditions / T.K. Krashennnikova, N.P. Bugreeva, L.N. Topolova [et al.] // Manned Spaceflight: Proceedings of the 15th International Scientific and Practical Conference, November 15–17, 2023. – Star City, 2023. – P. 139–141.
- [14] Study of Mutational Changes in Therapeutic Bacteriophages after Being in Space Flight / T.K. Krashennnikova, V.V. Lavrikova, N.A. Staritsyn [et al.] // Manned Spaceflight: Proceedings of the 15th International Scientific and Practical Conference, November 15–17, 2023. – Star City, 2023. – P. 143–145.
- [15] Cultivation of Microalgae under Microgravity Conditions / E.V. Sinchurina, N.A. Staritsyn, T.K. Krashennnikova [et al.] // Manned Spaceflight: Proceedings of

- the 15th International Scientific and Practical Conference, November 15–17, 2023. – Star City, 2023. – P. 150–151.
- [16] Study of the Influence of Space Factors on the Properties of Cultures of Microorganisms of Various Systematic Groups / E.V. Sinchurina, I.Yu. Baltina, E.V. Popova [et al.] // Manned Spaceflight: Proceedings of the 15th International Scientific and Practical Conference, November 15–17, 2023. – Star City, 2023. – P. 134–135.
- [17] Plant and Microbial Science and Technology as Cornerstones to Bioregenerative Life Support Systems in Space / V. De Micco, C. Amitrano, F. Mastroleo [et al.]. – DOI: 10.1038/s41526-023-00317-9 // *Npj Microgravity*. – 2023. – No 69. – P. 1–12.
- [18] Biological life Support Systems for Humans: Past, Present, Future / V.N. Sychev, T.P. Guryeva, M.A. Levinskikh, I.G. Podolsky // Institute of Medical and Biological Problems of the Russian Academy of Sciences. – Moscow: Publishing house of the SSC of the RF – IMBP of RAS, 2023. – 199 p.
- [19] Melezhko, G.I. Biological Life Support Systems. (Closed Ecological Systems) / G.I. Melezhko, E.Ya. Shepelev; ed. by academician O.G. Gizenko. – Moscow: Synthesis, 1994. – 277 p.
- [20] Recycling Nutrients from Organic Waste for Growing Higher Plants in the Micro Ecological Life Support System Alternative (MELiSSA) Loop During Long-Term Space Missions / E. Frossard, G. Crain, I.G. de Azcárate Bordóns [et al.]. – DOI: 10.1016/j.lssr.2023.08.005 // *Life Sciences in Space Research*. – 2024. – Vol. 40. – P. 176–185.
- [21] Nitrogen Cycling in Bioregenerative Life Support Systems: Challenges for Waste Refinery and Food Production Processes / P. Clauwaert, M. Muys, A. Alloul [et al.]. – DOI: 10.1016/j.paerosci.2017. 04. 002 // *Progress in Aerospace Sciences*. – 2017. – Vol. 91. – P. 87–98.
- [22] Mortimer, J.C. SpaceHort: Redesigning Plants to Support Space Exploration and on-Earth Sustainability / J.C. Mortimer, M. Gilliam [et al.]. – DOI: 10.1016/j.copbio.2021.08.018 // *Current Opinion in Biotechnology Impact Factor, Indexing, Ranking*. – 2022. – Vol. 73. – P. 246–252.
- [23] Review and Analysis of Over 40 Years of Space Plant Growth Systems / P. Zabel, M. Bamsey, D. Schubert, M. Tajmar [et al.]. – DOI: 10.1016/j.lssr.2016.06.004 // *Life Sciences in Space Research*. – 2016. – Vol. 10. – P. 1–16.
- [24] Vandenbrink, J.P. Space, the Final Frontier: A Critical Review of Recent Experiments Performed in Microgravity / J.P. Vandenbrink, J.Z. Kiss. – DOI: 10.1016/j.plantsci.2015.11.004 // *Plant Sciences*. – 2016, – Vol. 243. – P. 115–119.
- [25] A Novel Device to Study Altered Gravity and Light Interactions in Seedling Tropisms / G. Aronne, L.W.F. Muthert, L.G. Izzo [et al.]. – DOI: 10.1016/j.lssr.2021.09.005 // *Life Sciences in Space Research*. – 2022. – Vol. 32. – P. 8–16.
- [26] Plants in Microgravity: Molecular and Technological Perspectives / A.I. Baba, M.Y. Mir, R. Riyazuddin [et al.]. – DOI:103390/ijms1810548 // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2022. – V. 23. – P. 1–18.
- [27] Cyanobacteria and Algal-Based Biological Life Support System (BLSS) and Planetary Surface Atmospheric Revitalizing Bioreactor Brief Concept Review / R. Keller, K. Goli, W. Porter [et al.]. – DOI: 10.3390/life13030816 // *Life*. – 2023. – Vol. 13, No 3. – P. 1–22.
- [28] Zhang, A. Carbon Recycling by Cyanobacteria: Improving CO₂ Fixation Through Chemical Production / A. Zhang, A.L. Carroll, S. Atsumi. – DOI: 10.1093/femsle/fnx165 // *FEMS Microbiology Letters*. – 2017. – Vol. 364. – No 16. – P. 1–7.

- [29] Engineering Artificial Photosynthesis Based on Rhodopsin for CO₂ Fixation / W. Tu, J. Xu, I.P. Thompson, W.E. Huang. – DOI: 10.1038/s41467-023-43524-4 // *Nature Communications*. – 2023. – Vol. 14, No 8012. – 12 p.
- [30] Engineering a Rhodopsin-Based Photo-Electrosynthetic System in Bacteria for CO₂ Fixation / P.A. Davison, W. Tu, J. Xu [et al.]. – DOI: 10.1021/acssynbio.2c00397 // *ACS Synthetic Biology*. – 2022. – Vol. 11. – P. 3805–3816.
- [31] Artificial Photosynthesis: Current Advancements and Future Prospects / A. Machín, M. Cotto, J. Ducongé, F. Márquez. – DOI: 10.3390/biomimetics8030298 // *Biomimetics*. – 2023. – Vol. 8, No 3. – P. 1–44.
- [32] Ahmad, T. Critical Review of Comparative Global Historical Energy Consumption and Future Demand: The Story Told so Far / T. Ahmad, D.A. Zhang. – DOI: 10.1016/j.egy.2020.07.020 // *Energy Reports*. – 2020. – No 6. – P. 1973–1991.
- [33] Lozinsky, V.I. Cryostructuring of Polymeric Systems. 55. Retrospective View on the More than 40 Years of Studies Performed in the A.N. Nesmeyanov Institute of Organoelement Compounds with Respect of the Cryostructuring Processes in Polymeric Systems / V.I. Lozinsky. – DOI: 10.3390/gels6030029 // *Gels*. – 2020. – Vol. 6, No 3. – P. 1–59.
- [34] Santhoshkumar, P. 3D-printing for Space Food Applications: Advancements, Challenges, and Prospects / P. Santhoshkumar, A. Negi, J.A. Moses. – DOI: 10.1016/j.lssr.2023.08.002 // *Life Sciences in Space Research*. – 2024. – Vol. 40. – P. 158–165.
- [35] Fundamental Biological Features of Spaceflight: Advancing the Field to Enable Deep-Space Exploration / E. Afshinnekoo, R.T. Scott, M.J. MacKay [et al.]. – DOI: 10.1016/j.cell.2020.10.050 // *Cell*. – 2020. – Vol. 183, No 5. – P. 1162–1184.
- [36] Orlov, O.I. Risks of Using Artificial Intelligence Technologies in the Medical Support System for Long-Distance Manned Space Flights / O.I. Orlov, O.V. Perevedentsev // *Manned Spaceflight*. – 2022. – Vol. 2, No 43. – P. 132–147.
- [37] Comparison of Biological Measurement and Physical Estimates of Space Radiation in the International Space Station [electronic resource] / K. Yoshida, M. Hada, A. Kizu [et al.]. – DOI: 10.1016/j.heliyon.2022.e10266 // *Heliyon*. – 2022. – Vol. 8, No 8. – P. 1–7.
- [38] Nanopore DNA Sequencing and Genome Assembly on the International Space Station / S.L. Castro-Wallace, C.Y. Chiu, K.K. John [et al.]. – DOI: 10.1038/s41598-017-18364-0 // *Scientific Reports*. – 2017. – Vol. 7. – P. 1–12.
- [39] Future Space Experiment Platforms for Astrobiology and Astrochemistry Research / A. Elsaesser, D.J. Burr, P. Mabey [et al.]. – DOI: 10.1038/s41526-023-00292-1 // *Npj Microgravity*. – 2023. – No 43. – P. 1–8.
- [40] Tissue Chips in Space-Challenges and Opportunities / C.K. Yeung, P. Koenig, S. Countryman [et al.]. – DOI: 10.1111/cts.12689 // *Clinical and Translational Science*. – 2020. – Vol. 13, No 1. – P. 8–10.
- [41] Low, LA. Tissue Chips in Space: Modeling Human Diseases in Microgravity / L.A. Low, M.A. Giulianotti. – DOI: 10.1007/s11095-019-2742-0 // *Pharmaceutical Research*. – 2019. – Vol. 37, No 8. – P. 1–10.
- [42] Biosensor Integrated Tissue Chips and Their Applications on Earth and in Space / A. Yau, Z. Wang, N. Ponthempilly [et al.]. – DOI: 10.1016/j.bios.2022.114820 // *Biosensors and Bioelectronics*. – 2023. – Vol. 222. – P. 1–13.

- [43] Russian Segment of the ISS. User's Guide // Rocket and Space Corporation "Energia" Named after S.P. Korolev: Official Website. – 2024. – P. 432. – URL: <https://www.energia.ru/ru/iss/researches/researches.html> (Accessed 01.03.2024).
- [44] Medical Astro-Microbiology: Current Role and Future Challenges / F. McDonagh, M. Cormican, D. Morris [et al.]. – DOI: 10.1007/s41745-023-00360-1 // Journal of the Indian Institute of Science. – 2023. – Vol. 103. – P. 771–776.
- [45] Latent Virus Reactivation in Astronauts on the International Space Station / S.K. Mehta, M.L. Laudenslager, R.P. Stowe [et al.]. – DOI: 10.1038/s41526-017-0015-y // Npj Microgravity. – 2017. – No 11. – P. 1–11.
- [46] Microbial Tracking-2, a Metagenomics Analysis of Bacteria and Fungi Onboard the International Space Station / C. Urbaniak, M.D. Morrison, J.B. Thissen [et al.]. – DOI: 10.1186/s40168-022-01293-0 // Microbiome. – 2022. – Vol. 10, No 100. – P. 1–19.
- [47] Gorlova, E.A. Intestinal Microbiota and Human Intelligence // University Therapeutic Bulletin, Publishing House of the St. Petersburg State Pediatric Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. – 2021. – Vol. 3, No 2. – P. 39–47. – URL: <https://ojs3.gpmu.org/index.php/Un-ther-journal/article/view/2957> (Accessed 01.03.2024).
- [48] Shaping the Future of Probiotics and Prebiotics / M.Cunningham, M.A. Azcarate-Peril, A. Barnard [et al.]. – DOI: 10.1016/j.tim.2021.01.003 // Trends in Microbiology. – 2021. – Vol. 29, No 8. – P. 667–685.
- [49] Prospective Use of Probiotics to Maintain Astronaut Health During Spaceflight / S. Bharindwal, N. Goswami, P. Jha [et al.]. – DOI: 10.3390/life13030727 // Life. – 2023. – Vol. 13, No 3. – P. 1–18.