

DOI: 10.7868/S2658655X26060097  
УДК 612.75

Экспериментальная статья

## Комплексный анализ костной ткани крыс после 7- и 21-суточной опорной разгрузки

Н.А. Лукичёва<sup>1,\*</sup>, К.В. Гордиенко<sup>1</sup>, Н.А. Короткова<sup>2</sup>, М.С. Доронина<sup>2</sup>,  
В.Б. Барановская<sup>2</sup>, Г.Ю. Васильева<sup>1</sup>

<sup>1</sup>*Институт медико-биологических проблем РАН,  
Москва, Российская Федерация*

<sup>2</sup>*Институт общей и неорганической химии им. Н.С. Курнакова,  
Москва, Российская Федерация*

*\*E-mail: luckichyowa.n@yandex.ru*

**Аннотация.** Работа представляет собой комплексное исследование локальных (структурно-функциональных) и системных (метаболических) адаптационных изменений костной ткани, вызванных опорной разгрузкой разной длительности. Эксперимент проведен на самцах крыс линии Wistar. Получены образцы костей задних конечностей и крови у крыс после опорной разгрузки длительностью 7 и 21 сутки, а также у соответствующих групп виварного контроля. В бедренной кости методом атомно-эмиссионной спектроскопии с индуктивно связанной плазмой определили массовую долю Ca, Mg, P и Zn. Проведен гистоморфометрический анализ трабекулярного костного вещества большеберцовой кости. В сыворотке крови методами иммуноферментного и мультиплексного анализа определили концентрации регуляторов костного метаболизма: 1,25-дигидроксивитамина D3, паратиреоидного гормона (PTH), фактора роста фибробластов-23 (FGF23), Dkkopf-родственного белка 1 (DKK1), склеростина (SOST), остеопротегерина (OPG) и лиганд-рецептора активатора ядерного фактора каппа-В (RANKL). Выявлено, что кости животных после опорной разгрузки обоих сроков отличаются от контрольных групп меньшей массой и сниженным содержанием Ca и Mg. После 21-суточного воздействия отмечались низкие значения Zn. Доля трабекулярного костного вещества большеберцовой кости и показатели жизнеспособности остеоцитов у животных после обоих сроков антиортостатического вывешивания значительно ниже, чем у контрольных групп. Выявлены различия сывороточных уровней RANKL (для 7-суточного воздействия) и OPG, DKK1 (для 21-суточного воздействия) между группами после опорной разгрузки и соответствующими контрольными группами. Опорная разгрузка приводит к локальной деминерализации и структурным изменениям костной ткани крыс. Структурно-функциональные изменения наблюдаются уже на 7-е сутки воздействия, сопровождаясь снижением RANKL в сыворотке. После 21 суток отмечено изменение толщины костных трабекул, снижение OPG в крови, снижение числа остеоцитов и увеличение доли пустых лакун после опорной разгрузки на фоне низкого содержания DKK1 в крови.

*Ключевые слова:* опорная разгрузка, кость, минералы, кальций-фосфорный обмен, костный метаболизм

*Финансирование.* Работа выполнена в рамках государственного задания Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (тема № FMFR-2024-0039).

*Соблюдение этических стандартов.* Все применимые международные, национальные и/или институциональные принципы ухода и использования животных были соблюдены. Все процедуры, выполненные в исследованиях с участием животных, соответствовали этическим стандартам, утвержденным правовыми актами РФ, принципам Базельской декларации и рекомендациям Комитета по биомедицинской этике Института медико-биологических проблем РАН – Физиологической секции Российского комитета по биоэтике при Комиссии Российской Федерации по делам ЮНЕСКО (протокол № 529 от 12.11.2019).

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

*Вклад авторов в публикацию.* ЛНА, ГКВ, ВГЮ – идея работы и планирование эксперимента, проведение эксперимента, сбор и подготовка биоматериала; КНА, ДМС, БВБ – пробоподготовка и выполнение анализа элементного состава бедренных костей; ЛНА – гистологическая пробоподготовка и гистоморфометрический анализ большеберцовых костей; ЛНА, ГКВ, ВГЮ – биохимический анализ образцов крови; ЛНА, ГКВ – обработка экспериментальных данных и статистический анализ результатов; ЛНА, ГКВ, ВГЮ, КНА, ДМС, БВБ – обсуждение результатов, написание и редактирование манускрипта.

*Благодарности.* Авторы благодарят старшего научного сотрудника Лаборатории клеточной физиологии Института медико-биологических проблем РАН к.б.н. Ратушного Андрея Юрьевича за содействие в проведении мультиплексного иммуноанализа. Также авторы выражают благодарность заведующему Лабораторией миологии Института медико-биологических проблем РАН д.б.н., профессору Шенкману Борису Стивовичу и его сотрудникам за помощь в организации эксперимента. Анализ костных минералов проводился с использованием оборудования ЦКП Института общей и неорганической химии им. Н.С. Курнакова РАН.

*Ссылка для цитирования:* Лукичёва Н.А., Гордиенко К.В., Короткова Н.А., Доронина М.С., Барановская В.Б., Васильева Г.Ю. Комплексный анализ костной ткани крыс после 7- и 21-суточной опорной разгрузки. *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова / Russian Journal of Physiology*. 2026. Т. 112. № 6. С. 1557–1580. <https://doi.org/10.7868/S2658655X26060097>

## Comprehensive Analysis of Rat Bone Tissue after 7 and 21 Days of Hindlimb Unloading

N.A. Lukicheva<sup>1,\*</sup>, K.V. Gordienko<sup>1</sup>, N.A. Korotkova<sup>2</sup>, M.S. Doronina<sup>2</sup>,  
V.B. Baranovskaya<sup>2</sup>, G.Yu. Vassilieva<sup>1</sup>

<sup>1</sup>*Institute of Biomedical Problems, RAS, Moscow, Russian Federation*

<sup>2</sup>*N.S. Kurnakov Institute of General and Inorganic Chemistry, RAS,  
Moscow, Russian Federation*

\*E-mail: luckichyowa.n@yandex.ru

**Abstract.** This study presents a comprehensive investigation of local (structural-functional) and systemic (metabolic) adaptive changes in bone tissue caused by support unloading of varying durations. Male Wistar rats were used in this experiment. Hindlimb bone and blood samples were obtained from rats after hindlimb unloading for 7 and 21 days, as well as from corresponding vivarium control groups. The mass fractions of calcium (Ca), magnesium (Mg), phosphorus (P), and zinc (Zn) in the femurs were measured via inductively coupled plasma atomic emission spectroscopy. Histomorphometric analysis of trabecular bone tissue in the tibia was performed. Serum concentrations of bone metabolism regulators (1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>, parathyroid hormone (PTH), fibroblast growth factor-23 (FGF23), Dickkopf-related protein 1 (DKK1), sclerostin (SOST), osteoprotegerin (OPG) and receptor activator of nuclear factor kappa B ligand (RANKL)) were determined using enzyme-linked immunosorbent assay and multiplexed fluorescent bead-based immunoassay. The bones of animals after both periods of unloading differed from those of the control groups by their lower weight and reduced Ca and Mg contents. Low Zn values were observed after 21 days of exposure. The proportion of trabecular bone in the tibia and osteocyte viability in animals after both periods of hindlimb unloading were significantly lower than in the control groups. Differences in serum levels of RANKL (for 7 days of exposure) and OPG and DKK1 (for 21 days of exposure) were revealed between the groups after unloading and the corresponding control groups. Unloading induces localized demineralization and structural alterations in rat bone tissue. Structural and functional changes are observed as early as the 7th day of exposure, accompanied by a decrease in serum RANKL. After 21 days changes in trabecular thickness, a decrease in blood OPG, a decrease in osteocyte counts, and an increase in the proportion of empty lacunae are observed against the background of low blood DKK1 levels.

**Keywords:** hindlimb unloading, bone, mineral, calcium-phosphorus metabolism, bone metabolism

*Funding.* The work was carried out within the framework of the state assignment of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation (Project No. FMFR-2024-0039).

*Ethics declarations.* All applicable international, national, and/or institutional principles for the care and use of animals were followed. All procedures performed in studies involving animals complied with the ethical standards approved by the legal acts of the Russian Federation, the principles of the Basel Declaration, and the recommendations of the Committee on Biomedical Ethics of the Institute of Biomedical Problems, Russian Academy of Sciences – the Physiological Section of the Russian Committee on Bioethics under the Commission of the Russian Federation for UNESCO (Protocol No. 529 of 12.11.2019).

*Conflict of interests.* The authors declare no explicit or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

*Authors contribution.* LNA, GKV, VGYu – study concept and experimental design, experiment performance, collection and preparation of biological material; KNA, DMS, BVB – sample preparation and elemental composition analysis of femurs; LNA – histological preparation and histomorphometric analysis of tibias; LNA, GKV, VGYu – biochemical analysis of blood samples; LNA, GKV – experimental data processing and statistical analysis of results; LNA, GKV, VGYu, KNA, DMS, BVB – discussion of results, writing and editing of the manuscript.

*Acknowledgements.* The authors thank Andrey Yu. Ratushny, Cand. Sci. (Biol.), Senior Researcher at the Laboratory of Cellular Physiology, Institute of Biomedical Problems, Russian Academy of Sciences, for his assistance in conducting the multiplex immunoassay. The authors also express their gratitude to Prof. Boris S. Shenkman, Dr. Sci. (Biol.), Head of the Laboratory of Myology, Institute of Biomedical Problems, Russian Academy of Sciences, and his staff for their help in organizing the experiment. Bone mineral analysis was performed using the equipment of the Shared Research Facility of the Kurnakov Institute of General and Inorganic Chemistry, Russian Academy of Sciences.

*For Citation:* Lukicheva N.A., Gordienko K.V., Korotkova N.A., Doronina M.S., Baranovskaya V.B., Vassilieva G.Yu. Comprehensive analysis of rat bone tissue after 7 and 21 days of hindlimb unloading. *Rossiiskij fiziologicheskij zhurnal im. I.M. Sechenova / Russian Journal of Physiology*. 2026;112(6):1557–1580. (In Russ.) <https://doi.org/10.7868/S2658655X26060097>

## ВВЕДЕНИЕ

Кость – механочувствительный орган, способный адаптироваться к изменениям нагрузки. В условиях космического полета при отсутствии опорной нагрузки космонавты теряют 1–2% костной массы в месяц [1]. У людей и у лабораторных животных дефицит опорной нагрузки вызывает снижение минеральной плотности костей и структурные перестройки костной ткани. Эти изменения затрагивают отделы скелета, которые в условиях земной гравитации несут на себе максимальную нагрузку (кости нижних/задних конечностей, позвоночник) [2–4]. Однако важно отметить, что изменения костей, сопряженные с опорной разгрузкой, встречаются

не только в космических полетах, но и при длительной иммобилизации или продолжительном постельном режиме [5].

Костные изменения при разгрузке связывают с нарушением ремоделирования [6]. В экспериментах зафиксировано повышение активности остеокластов и снижение жизнеспособности остеобластов [7–9]. В то же время, согласно последним работам, ключевая роль адаптации костей к разгрузке принадлежит остеоцитам [10–12]. Остеоциты первыми воспринимают механические воздействия или изменения среды и передают сигнал остальным костным клеткам, регулируя ремоделирование [13, 14].

Опорная разгрузка вызывает также системные сдвиги в минеральном обмене. Зафиксировано повышение экскреции кальция и снижение его абсорбции при отсутствии изменений в динамике маркеров кальций-фосфорного метаболизма в крови [15, 16]. Однако количественно оценить, как именно эти потери распределяются в скелете и меняют минеральный состав самих костей, у людей практически невозможно, так как это требует инвазивного забора образцов. В связи с этим ключевую роль играют эксперименты на животных. Хотя такие исследования также немногочисленны, их результаты подтверждают, что разгрузка препятствует полноценной минерализации и ведет к потере минералов в несущих отделах скелета [17–19].

Несмотря на весь накопленный объем информации об изменениях костей в условиях частичной или полной разгрузки, на данный момент остается много вопросов о механизмах этих изменений, что препятствует эффективному поиску средств профилактики.

Целью работы было выявление и сравнительный анализ локальных (структурно-функциональных) и системных (метаболических) механизмов адаптации костной ткани к опорной разгрузке различной длительности.

## МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### *Описание эксперимента*

Эксперимент проведен на базе Института медико-биологических проблем РАН на самцах крыс Wistar ( $n = 31$ ), предоставленных вивариумом института. Масса животных на начало эксперимента составляла 196,0 (медиана; первый-третий квартили: 179,5–203,5) г. Во время эксперимента животные содержались при температуре 20–22 °С, при соответствующей времени года продолжительности светового дня. Доступ к корму и питьевой воде не ограничивался.

Опорная разгрузка осуществлялась методом антиортостатического вывешивания (НУ) Морей–Холтон в модификации Новикова–Ильина [20, 21]: животное подвешивается за основание хвоста (с помощью лейкопластыря) под углом 30–40 градусов таким образом, что задние конечности не касаются дна клетки, но с сохранением опоры на передние конечности и с возможностью передвижения.

До начала эксперимента животные случайным образом были разделены на 4 группы (предварительной стратификации по массе не проводилась): НУ7 – 7-суточное НУ ( $n = 8$ ), С7 – 7-суточный виварный контроль ( $n = 7$ ), НУ21 – 21-суточное НУ ( $n = 8$ ), С21 – 21-суточный виварный контроль ( $n = 8$ ) (НУ – hindlimb unloading, С – control).

Вывешенные животные содержались в индивидуальных клетках, группы контроля – в клетке на группу. Общее состояние животных оценивали дважды в день, исключений из эксперимента не было. Забор крови проводили после

экспериментального воздействия под ингаляционной анестезией изофлураном (~4%, Laboratorios Karizoo, S.A., Испания; аппарат MatrX VMR, Midmark, США) из отпрепарированной плечеголовной вены при помощи трехкомпонентного шприца. Эвтаназию осуществляли под наркозом методом цервикальной дислокации.

#### *Анализ элементного состава костной ткани*

Забор костного материала для дальнейшего исследования проводили сразу после эвтаназии. Ножницами и медицинской марлей кости очищали от фрагментов мягких тканей. Костный мозг извлекали, отсекая эпифизы и промывая фрагменты кости физиологическим раствором. Фрагменты кости замораживали при  $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$  до проведения анализа. Для анализа использовали все фрагменты каждой бедренной кости. Для подготовки проб к анализу кости размораживали и в течение 48 ч высушивали при температуре  $55\text{ }^{\circ}\text{C}$  в суховоздушном термостате (ТВ-80-01, Россия), далее взвешивали на аналитических весах (Shinko – HT-224RCE, Япония).

Для пробоподготовки использовали азотную ( $\text{HNO}_3$  – 70%), соляную ( $\text{HCl}$  – 35–38%) кислоты высокой чистоты и перекись водорода ( $\text{H}_2\text{O}_2$  – 50%). Разбавление проводили с помощью деионизированной воды с удельным сопротивлением  $18,2\text{ M}\Omega\cdot\text{cm}$  при  $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Фрагменты кости разлагали в 10 мл  $\text{HNO}_3$  при  $200\text{ }^{\circ}\text{C}$  в течение 10–15 мин. Затем к раствору добавляли 5 мл  $\text{HCl}$  и 2 мл  $\text{H}_2\text{O}_2$ . Полученный раствор кипятили при  $200\text{ }^{\circ}\text{C}$  в течение 20–30 мин до полного растворения пробы. После охлаждения раствор доводили до 100 мл деионизированной водой и отстаивали в течение 24 ч.

Для определения Ca, Mg, P и Zn [% от сухой массы] в бедренной кости использовали атомно-эмиссионную спектрометрию с индуктивно связанной плазмой на спектрометре iCAP PRO XP (Thermo Scientific, США) с вертикальной горелкой, продуваемый эшелле-полихроматор и матричный детектор Charge Injection Device (табл. 1). Водные калибровочные растворы готовили из одноэлементных стандартных растворов (High-Purity Standards, США) методом последовательного разбавления до различных объемов 2%-ной смесью  $\text{HNO}_3$ . Градуировочную зависимость строили в диапазоне 0,1–100 мг/л для Ca, Mg, P и Zn. Массовая доля исследуемых элементов рассчитывалась исходя из массы костей, равной 0,37 (0,33–0,43) г.

#### *Гистоморфометрический анализ костной ткани*

После извлечения большеберцовую кость очищали от мягких тканей и в течение 48 ч фиксировали в 10%-ном нейтральном забуференном формалине. Декальцинацию проводили посредством 10%-ного раствора ЭДТА (pH 7,0, для нейтрализации раствора использовали NaOH) в течение примерно 14 суток при комнатной температуре с регулярной заменой раствора. Степень декальцинации определяли игольчатым тестом. Дегидратацию образцов проводили в спиртах возрастающей концентрации. Заливку в парафин производили вручную. Продольные срезы проксимального конца большеберцовой кости толщиной 5 мкм получали на микротоме Thermo Fisher Scientific HM 340E (Thermo Fisher Scientific, США). Для окраски использовали гематоксилин и эозин (ЭргоПродакшн, Россия).

Гистоморфометрический анализ проводили с помощью микроскопа Eclipse Ni-E Nikon (Корпорация NIKON, Япония) в программном обеспечении TourView (Levenhuk Inc., США). Для анализа использовали до 5 серийных срезов средней части кости. Анализ проводился со стороны проксимального метафиза. На каждом

**Таблица 1.** Рабочие параметры оптико-эмиссионного спектрометра

**Table 1.** Operating parameters of the optical emission spectrometer

| Параметр  | Значение   |
|---|--|
| Мощность подачи, Вт                               | 1300   |
| Диапазон длин волн, нм                            | От 167 до 852  |
| Расход охлаждающего газа, л·мин <sup>-1</sup>     | 15   |
| Расход вспомогательного газа, л·мин <sup>-1</sup> | 0,35   |
| Расход газа распылителя, л·мин <sup>-1</sup>      | 0,60   |
| Скорость потока пробы, об/мин                     | 50   |
| Трубка насоса, мм                                 | 0,64   |
| Радиальная высота обзора, мм                      | 10   |
| Диаметр инжектора, мм                             | 2  |
| Пневматический распылитель                        | Концентрический стеклянный распылитель Seaspray  |
| Камера распыления                                 | Циклонная распылительная камера из стекла  |
| Длины волн определяемых элементов, нм             | Ca – 422,67, 317,93, 184,00, 315,89;<br>Mg – 279,55, 280,27, 285,21, 279,07;<br>P – 213,62, 214,91, 185,89;<br>Zn – 213,86, 202,55, 206,20 |

срезе определяли участок в зоне вторичной спонгиозы (на 1–2 мм дистальнее пластинки роста) площадью примерно 1 мм<sup>2</sup>, в котором проводились измерения при увеличении ×40. Структуру ткани оценивали по 5 показателям: количество трабекул (Tb.N), толщина трабекул (Tb.Wi, мкм), расстояние между ними (Tb.Sp, мкм), площадь трабекул (Tb.Ar, мкм<sup>2</sup>) и доля трабекулярного костного вещества (B.Ar./T.Ar, %): отношение площади, занятой костными трабекулами (B.Ar), к площади области интереса, включающей как трабекулы, так и костномозговое пространство (T.Ar):

$$B.Ar./T.Ar = \frac{\sum Tb.Ar \times 100}{B.Ar}$$

Анализ параметров костеобразования, резорбции и жизнедеятельности костных клеток проводили в 4 полях зрения в пределах исследуемой области каждого среза при увеличении ×200. Костеобразование оценивали по параметрам жизнеспособности и активности клеток остеобластического ряда: числу живых остеоцитов в поле зрения, доле пустых лакун и погибших остеоцитов в поле зрения (%), доле поверхности кости, занятой остеобластами (%). Для оценки резорбции кости рассчитывали число остеоцитов и долю поверхности кости занятой лакунами резорбции (%).

### *Биохимический анализ сыворотки*

Содержание 1,25-дигидроксивитамина D<sub>3</sub> (1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>) в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа наборами реактивов фирмы Cloud-Clone Corp. (США) с использованием фотометра HiPo MPP-96 со стандартными интерференционными фильтрами (Biosan, Латвия). Концентрацию паратиреоидного гормона (ПТГ), фактора роста фибробластов-23 (FGF23), Dkkorf-родственного белка 1 (DKK1), склеростина (SOST) и остеопротегерина (OPG) определяли методом проточного мультиплексного иммуноанализа на флуоресцентном анализаторе MAGPIX (Luminex Corporation, США) с использованием панели MILLIPLEX MAP Rat Bone Magnetic Bead Panel 1 (MerckMillipore, Германия). Содержание лиганда рецептора активатора ядерного фактора каппа-В (RANKL) определяли набором ProcartaPlex RT BASIC KIT и ProcartaPlex Rat RANKL Simplex (Affymetrix, США). Анализ исследуемых показателей проводили согласно инструкциям производителей наборов реактивов.

По ряду причин, связанных с забором и полученным объемом крови у экспериментальных животных, количество проанализированных проб крови (табл. 2) отличается от количества исследованных бедренных костей.

### *Статистический анализ*

Статистическую обработку данных проводили с использованием программного обеспечения GraphPad Prism 8 (GraphPad Software, США). Нормальность распределения проверяли с помощью критерия Шапиро–Уилка. Поскольку большинство показателей не соответствовало нормальному распределению, данные представлены как медиана (Me) и интерквартильный размах (Q1–Q3).

Для сравнения всех исследуемых показателей (содержание элементов в кости, концентрации гормонов и маркеров в сыворотке, параметры гистоморфометрии) между четырьмя независимыми группами (НУ7, С7, НУ21, С21) использовали непараметрический критерий Краскела–Уоллиса. Результаты представлены с указанием значений статистики (H) и соответствующих уровней значимости. В случае выявления статистически значимых межгрупповых различий ( $p < 0,05$ ) для парного сравнения групп применяли апостериорный тест Данна с поправкой Бенджамини–Кригера–Якутили на множественные сравнения. Все указанные в работе значения  $p$  для парных межгрупповых сравнений являются скорректированными. Уровень значимости был установлен на  $\alpha = 0,05$ .

Изменение массы тела одних и тех же животных до и после экспериментального воздействия в рамках каждой группы оценивали с помощью парного критерия Вилкоксона.

Для оценки взаимосвязей между содержанием элементов в кости использовали коэффициент ранговой корреляции Спирмена ( $r_s$ ). Корреляцию считали статистически значимой при  $p < 0,05$  и практически значимой при  $|r_s| > 0,3$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Массу тела измеряли до начала эксперимента и в день эвтаназии (табл. 2). Исходно группы не различались по массе тела ( $p > 0,05$ ). К концу эксперимента масса тела достоверно увеличилась в группах С7, С21, НУ21 ( $p < 0,05$ ), тогда как в группе НУ7 наблюдалась тенденция к ее снижению ( $p = 0,06$ ).

**Таблица 2.** Масса животных до и после эксперимента (по группам)

**Table 2.** Animal weight before and after the experiment (by group)

| Группы               | До эксперимента     | После эксперимента                     | <i>p</i> (до/после) |
|----------------------|---------------------|--|---------------------|
| C7 ( <i>n</i> = 7)   | 200,0 (186,0–203,0) | 240,0 (219,0–242,0) <sup>c7, c21</sup> | 0,02                |
| HU7 ( <i>n</i> = 8)  | 201,0 (194,8–213,0) | 187,5 (172,5–205,0) <sup>hu21</sup>    | 0,06                |
| C21 ( <i>n</i> = 8)  | 185,0 (170,3–202,0) | 304,3 (297,8–320,9) <sup>hu21</sup>    | 0,01                |
| HU21 ( <i>n</i> = 8) | 183,5 (172,3–195,9) | 248,5 (218,0–263,0)                    | 0,01                |

*Примечание:* надстрочные индексы c7, hu7, c21, hu21 – масса рассматриваемой экспериментальной группы статистически достоверно ( $p < 0,05$ ) отличается от массы групп C7 – 7-суточный виварный контроль, HU7 – 7-суточное антиортостатическое вывешивание, C21 – 21-суточный виварный контроль, HU21 – 21-суточное антиортостатическое вывешивание соответственно.

*Note:* superscripts c7, hu7, c21, hu21 – the mass of the experimental group under consideration is statistically significantly ( $p < 0.05$ ) different from the mass of groups C7 – 7-day control, HU7 – 7-day hindlimb unloading, C21 – 21-day control, HU21 – 21-day hindlimb unloading respectively.

### Содержание элементов в бедренной кости

Масса бедренной кости была значимо ниже ( $p < 0,05$ ) у крыс после 7- и 21-суточного вывешивания по сравнению с соответствующими контрольными группами (рис. 1а). В то же время как для обеих контрольных групп, так и для обеих групп после опорной разгрузки масса кости в 21-суточный срок превышала массу кости в 7-суточный срок ( $p < 0,05$ ).

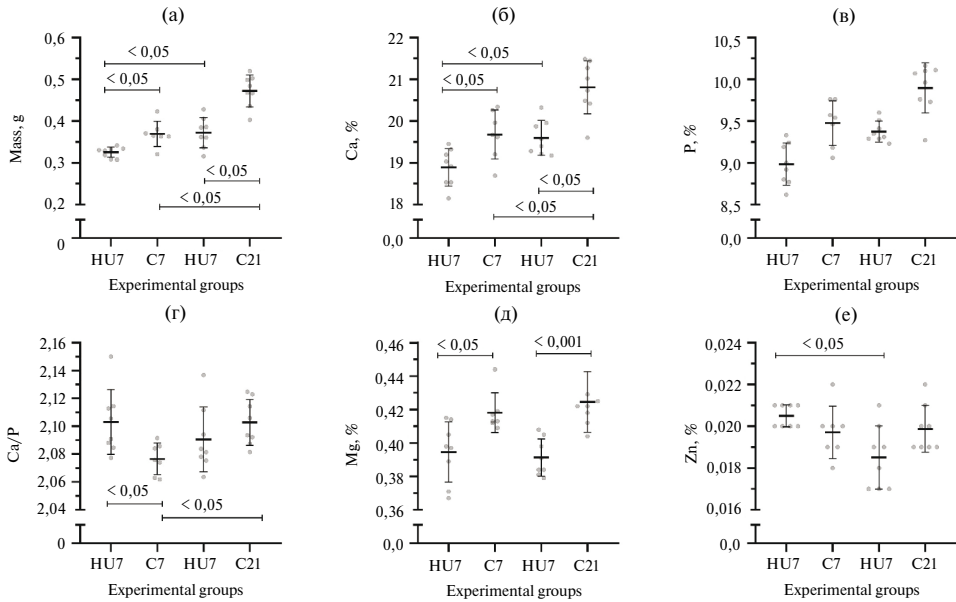
Содержание Са и Mg в бедренной кости было достоверно выше в 21-суточный срок по сравнению с 7-суточным как в контрольных, так и в экспериментальных группах (для всех сравнений C7/C21 и HU7/HU21  $p < 0,05$ ) (рис. 1б, д).

Опорная разгрузка привела к статистически значимым изменениям Са: его массовая доля была ниже в группах вывешивания по сравнению с контрольными группами как на 7-е, так и на 21-е сутки ( $p < 0,05$  для сравнений HU7/C7 и HU21/C21) (рис. 1б). Для Mg аналогичная тенденция к снижению в группах HU7 и HU21 достигала порога статистической значимости только к 21-м суткам ( $p < 0,05$  для HU21/C21) (рис. 1д).

Массовая доля P демонстрировала сходную с Са динамику (рис. 1в): его содержание было выше в контрольных группах по сравнению с группами вывешивания на обоих сроках наблюдения, большему сроку соответствовала большая массовая доля. Однако различие между группами не достигло строгой статистической значимости ( $p < 0,1$ ).

Соотношение Са/P было достоверно ниже в группе C7 по сравнению с группой C21 ( $p < 0,05$ ). Эффект опорной разгрузки на соотношение Са/P проявился только на 7-е сутки эксперимента: значение показателя в группе HU7 было значимо выше, чем в соответствующем контроле C7 ( $p < 0,05$ ). К 21-м суткам различия между группами HU21 и C21 были статистически незначимы (рис. 1г).

Содержание Zn было достоверно выше в группе HU7 по сравнению с группой HU21 ( $p < 0,05$ ). Значимых различий между контрольными и экспериментальными группами в одни и те же сроки наблюдения обнаружено не было (рис. 1е).



**Рис. 1.** (а) – масса бедренной кости ( $N = 21,72$ ;  $p < 0,01$ ); массовая доля минералов в бедренной кости: (б) – Ca ( $N = 19,82$ ;  $p < 0,01$ ); (в) – P ( $N = 18,66$ ;  $p < 0,01$ ); (г) – Mg ( $N = 17,94$ ;  $p < 0,01$ ); (д) – Zn ( $N = 8,98$ ;  $p < 0,05$ ); (е) – соотношение Ca/P в бедренной кости ( $N = 9,69$ ;  $p < 0,05$ ); HU7 – 7-суточное антиортостатическое вывешивание, C7 – 7-суточный виварный контроль, HU21 – 21-суточное антиортостатическое вывешивание, C21 – 21-суточный виварный контроль

**Fig. 1.** (a) – femur mass ( $N = 21.72$ ;  $p < 0.01$ ); mineral mass fraction in the femur: (б) – Ca ( $N = 19.82$ ;  $p < 0.01$ ), (в) – P ( $N = 18.66$ ;  $p < 0.01$ ), (г) – Mg ( $N = 17.94$ ;  $p < 0.01$ ), (д) – Zn ( $N = 8.98$ ;  $p < 0.05$ ); (e) – Ca/P ratio in the femur bones ( $N = 9.69$ ;  $p < 0.05$ ); HU7 – 7-day hindlimb unloading, C7 – 7-day control, HU21 – 21-day hindlimb unloading, C21 – 21-day control

Корреляционный анализ выявил связь между содержанием Ca и P в кости во всех группах (табл. 3;  $r_s > 0,90$ ,  $p < 0,01$ ). При этом связь Mg с Ca и P была статистически значимой только в группах вывешивания ( $r_s > 0,73$ ,  $p < 0,05$  для HU7 и  $r_s > 0,96$ ,  $p < 0,001$  для HU21). Достоверных корреляций между Zn и другими элементами выявлено не было.

### Гистоморфометрия большеберцовой кости

Число трабекул (рис. 2д) и расстояние между ними (рис. 2ж) в анализируемых группах не различались. Площадь трабекул и доля трабекулярного костного вещества в группах после HU были достоверно ниже, чем в контрольных группах ( $p < 0,05$ ) (рис. 2з, и). При этом различий между группами с HU разной длительности по этим показателям не выявлено. Эффект длительности опорной разгрузки выражен в толщине трабекул, которая была значительно ниже у животных при 21-суточном сроке воздействия по сравнению с соответствующей группой контроля ( $p < 0,01$ ), но не имела различий после 7-суточного срока (рис. 2е).

Доля поверхности костных трабекул, занятой остеобластами, в исследуемых группах не имела различий. Эффект опорной разгрузки выявлен при анализе

**Таблица 3.** Корреляционная связь массовых долей элементов

**Table 3.** Correlation relationship of mass fractions of minerals

| Показатель 1 | Показатель 2 | HU7 $n=8$ | C7 $n=7$ | HU21 $n=8$ | C21 $n=8$ |
|--------------|--------------|-----------|----------|------------|-----------|
| Ca           | P            | 0,96***   | 0,99***  | 0,93**     | 0,90**    |
|              | Mg           | 0,73*     | -0,09    | 0,97***    | 0,69      |
|              | Zn           | -0,16     | -0,37    | -0,18      | -0,05     |
| P            | Mg           | 0,86*     | -0,04    | 0,96***    | 0,86**    |
|              | Zn           | 0         | -0,33    | -0,2       | -0,32     |
| Mg           | Zn           | 0,22      | -0,07    | -0,11      | -0,40     |

Надстрочные индексы указывают на количество используемых в анализе образцов и значение  $p$ : \* –  $p < 0,05$ , \*\* –  $p < 0,01$ , \*\*\* –  $p < 0,001$ . HU7 – 7-суточное антиортостатическое вывешивание, C7 – 7-суточный виварный контроль, HU21 – 21-суточное антиортостатическое вывешивание, C21 – 21-суточный виварный контроль.

Superscripts indicate the number of samples used in the analysis and the  $p$ -value: \* –  $p < 0.05$ , \*\* –  $p < 0.01$ , \*\*\* –  $p < 0.001$ . HU7 – 7-day hindlimb unloading, C7 – 7-day control, HU21 – 21-day hindlimb unloading, C21 – 21-day control.

показателей остеоцитов: живых остеоцитов в группах HU7 и HU21 значимо меньше, чем в контрольных группах C7 и C21 ( $p < 0,05$  и  $p < 0,01$ ) соответственно (рис. 3б), а доля пустых лакун и погибших остеоцитов, напротив, достоверно выше в группах при обоих сроках HU, чем в соответствующих группах контроля ( $p < 0,05$ ) (рис. 3в). При этом различий между сроками воздействия (C7/C21 и HU7/ HU21) не выявлено.

Анализ количества остеокластов в полях зрения и доли поверхности костных трабекул, покрытой лагунами резорбции, не выявил эффекта опорной разгрузки и ее длительности (рис. 3г, д).

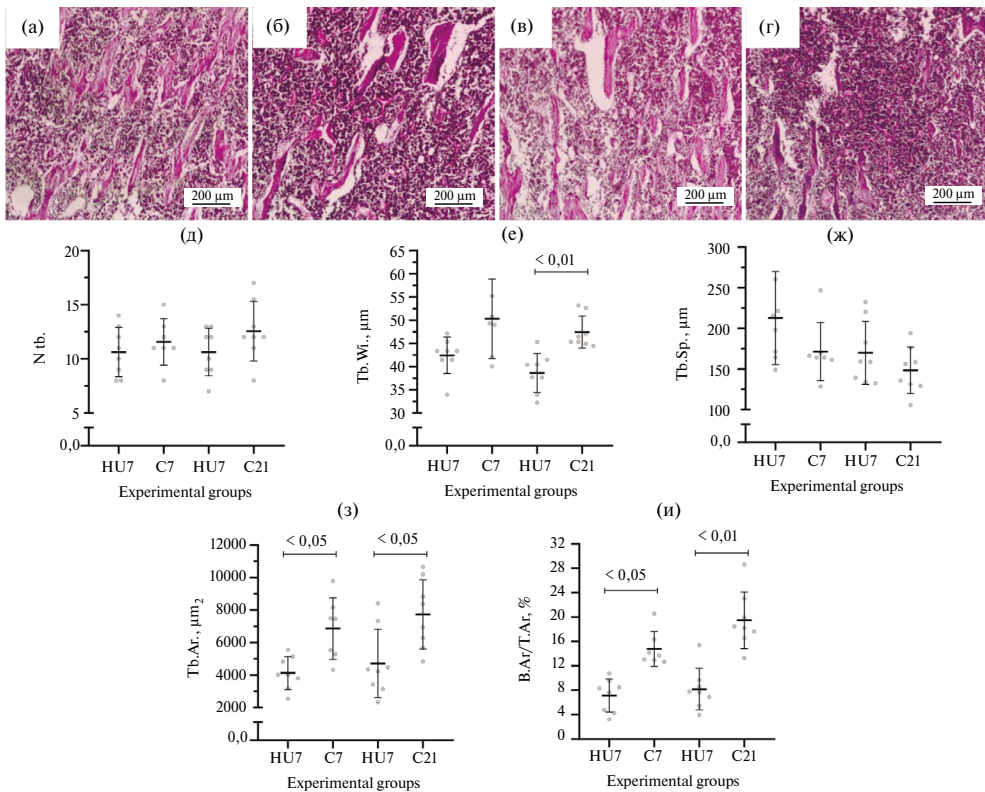
#### *Биохимические показатели сыворотки крови*

Концентрации OPG и DKK1 в сыворотке были ниже ( $p < 0,05$ ) для группы HU21, чем для группы HU7 (табл. 4).

Сравнение контрольных и экспериментальных групп в один и тот же срок подтвердило выраженный эффект опорной разгрузки к 21-м суткам: концентрация OPG и DKK1 была ниже в группе вывешивания ( $p < 0,05$ ). На 7-е сутки значимым эффектом разгрузки характеризовался только уровень RANKL, который был ниже ( $p < 0,05$ ) в группе HU7 по сравнению с C7.

### ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

При обсуждении результатов важно учитывать, что самцы крыс были половозрелыми, но продолжали расти, соответственно, в конце эксперимента масса тела всех животных должна была увеличиться. Однако в нашем исследовании масса тела животных после опорной разгрузки была существенно ниже по сравнению с контролем. Аналогичные данные о снижении массы тела в условиях HU отмечаются и другими авторами [22, 23]. Уменьшение массы тела животных после

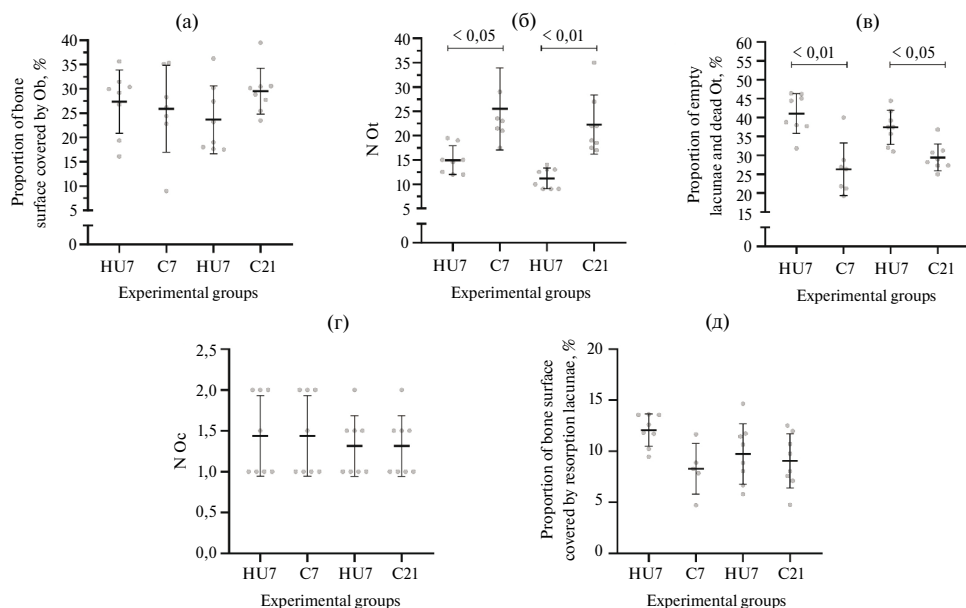


**Рис. 2.** Примеры гистологических срезов метафиза большеберцовой кости животных из экспериментальных групп: (а) С7 – 7-суточный виварный контроль; (б) НУ7 – 7-суточное антиортостатическое вывешивание; (в) С21 – 21-суточный виварный контроль; (г) НУ21 – 21-суточное антиортостатическое вывешивание, окрашено гематоксилином и эозином,  $\times 40$ . Гистоморфометрические показатели большеберцовой кости: (д) – число трабекул ( $N = 2,52$ ;  $p > 0,05$ ); (е) – толщина трабекул ( $N = 15,4$ ;  $p < 0,01$ ); (ж) – расстояние между трабекулами ( $N = 8,16$ ;  $p < 0,05$ ); (з) – площадь трабекул ( $N = 14,15$ ;  $p < 0,05$ ); (и) – доля трабекулярного костного вещества ( $N = 21,87$ ;  $p < 0,01$ )

**Fig. 2.** Examples of histological sections of the tibial metaphysis of animals from the experimental groups: (a) C7 – 7-day control; (б) НУ7 – 7-day hindlimb unloading; (в) С21 – 21-day control; (г) НУ21 – 21-day hindlimb unloading, hematoxylin-eosin stained,  $\times 40$ . Histomorphometric parameters of the tibia: (д) – number of trabeculae ( $N = 2.52$ ;  $p > 0.05$ ); (е) – width of trabeculae ( $N = 15.4$ ;  $p < 0.01$ ); (ж) – separation of trabeculae ( $N = 8.16$ ;  $p < 0.05$ ); (з) – area of trabeculae ( $N = 14.15$ ;  $p < 0.05$ ); (и) – proportion of trabecular bone substance ( $N = 21.87$ ;  $p < 0.01$ )

кратковременной опорной разгрузки может быть связано с изменением потребления жидкости и пищи на фоне острой адаптации к новым условиям. При длительных воздействиях подобные результаты, вероятно, свидетельствуют о развитии мышечной атрофии, снижении минеральной плотности костей и метаболических изменениях [23, 24].

Наши результаты показывают, что НУ вызывает быстрое (уже к 7-м суткам) и устойчивое (к 21-м суткам) снижение массы кости и содержания в ней минералов:



**Рис. 3.** Показатели костеобразования и резорбции: (а) – доля поверхности кости, занятой остеобластами ( $H = 3.32$ ;  $p > 0.05$ ); (б) – число остеоцитов ( $H = 21.44$ ;  $p < 0.01$ ); (в) – доля пустых лакун и погибших остеоцитов ( $H = 18.61$ ;  $p < 0.01$ ); (г) – число остеокластов ( $H = 0.43$ ;  $p > 0.05$ ); (д) – доля поверхности кости, покрытой лакунами резорбции ( $H = 8.2$ ;  $p < 0.05$ ). HU7 – 7-суточное антиортостатическое вывешивание, C7 – 7-суточный виварный контроль, HU21 – 21-суточное антиортостатическое вывешивание, C21 – 21-суточный виварный контроль

**Fig. 3.** Bone formation and resorption indices: (a) – proportion of bone surface covered by osteoblasts ( $H = 3.32$ ;  $p > 0.05$ ); (б) – number of osteocytes ( $H = 21.44$ ;  $p < 0.01$ ); (в) – proportion of empty lacunae and dead osteocytes ( $H = 18.61$ ;  $p < 0.01$ ); (г) – number of osteoclasts ( $H = 0.43$ ;  $p > 0.05$ ); (д) – proportion of bone surface covered by resorption lacunae ( $H = 8.2$ ;  $p < 0.05$ ). HU7 – 7-day hindlimb unloading, C7 – 7-day control, HU21 – 21-day hindlimb unloading, C21 – 21-day vivarium control

кальция и магния – достоверно, фосфора – на уровне тенденции. Это соответствует классическим представлениям о развитии остеопении, вызванной отсутствием опорной нагрузки [25]. Однако корреляционный анализ позволил выявить тонкие механизмы этого нарушения. Обнаружено, что при нормальных условиях у молодых растущих самцов крыс обмен кальция и фосфора тесно сопряжен, что отражает их структурное единство в составе гидроксиапатита [26], при этом метаболизм магния, по-видимому, на рассматриваемом этапе развития, регулируется независимо. Уже через неделю HU метаболизм магния теряет свою автономность и становится жестко связанным с обменом кальция и фосфора, а к третьей неделе эти связи усиливаются до практически функциональных, что можно рассматривать как синхронные потери минералов в ходе катаболического распада кости. Интересно, что в группе контрольных животных к 21-м суткам также формируется значимая связь между фосфором и магнием (кальцием и магнием – на уровне тенденции). Можно предположить, что в этом случае та же статистическая закономерность имеет иную природу и отражает особенности совершенствования минеральной

**Таблица 4.** Содержание маркеров и гормонов-регуляторов костного метаболизма в сыворотке крови**Table 4.** Markers and hormones regulating bone metabolism in serum

| Воздействие  | Продолжительность, сутки           |                                 |            |
|--|------------------------------------|---------------------------------|------------|
|  | 7                                  | 21                              | 7/21       |
| PTH, пг/мл (H = 6,0; $p > 0,05$ )                                    |                                    |                                 |            |
| C  | 64,3 (50,1–111,6) <sup>n=4</sup>   | 66,9 (52,8–81,1)                | $p > 0,05$ |
| HU   | 177,9 (73,8–191,9)                 | 66,0 (53,5–77,4)                | $p > 0,05$ |
| C/HU   | $p > 0,05$                         | $p > 0,05$                      |            |
| FGF23, пг/мл (H = 4,32; $p > 0,05$ )                                 |                                    |                                 |            |
| C  | 107,0 (79,1–128,9) <sup>n=4</sup>  | 108,0 (98,9–129,4)              | $p > 0,05$ |
| HU   | 107,1 (87,8–139,4)                 | 79,0 (64,4–101,4)               | $p > 0,05$ |
| C/HU   | $p > 0,05$                         | $p > 0,05$                      |            |
| 1,25(OH) <sub>2</sub> D <sub>3</sub> , пг/мл (H = 4,62; $p > 0,05$ ) |                                    |                                 |            |
| C  | 19,7 (13,0–38,4) <sup>n=4</sup>    | 6,8 (4,2–28,0) <sup>n=7</sup>   | $p > 0,05$ |
| HU   | 12,9 (5,8–18,5)                    | 21,1 (11,9–36,7)                | $p > 0,05$ |
| C/HU   | $p > 0,05$                         | $p > 0,05$                      |            |
| DKK1, пг/мл (H = 12,52; $p < 0,05$ )                                 |                                    |                                 |            |
| C  | 765,9 (672,7–942,5) <sup>n=4</sup> | 776,3 (611,7–941,9)             | $p > 0,05$ |
| HU   | 707,2 (625,4–778,5)                | 503,0 (465,5–574,9)             | $p < 0,05$ |
| C/HU   | $p > 0,05$                         | $p < 0,01$                      |            |
| SOST, пг/мл (H = 2,75; $p > 0,05$ )                                  |                                    |                                 |            |
| C  | 181,9 (156,8–224,5) <sup>n=4</sup> | 153,6 (126,8–192,4)             | $p > 0,05$ |
| HU   | 194,6 (134,2–224,5)                | 158,9 (140,7–184,6)             | $p > 0,05$ |
| C/HU   | $p > 0,05$                         | $p > 0,05$                      |            |
| OPG, пг/мл (H = 12,45; $p < 0,05$ )                                  |                                    |                                 |            |
| C  | 273,0 (205,7–354,6) <sup>n=4</sup> | 302,2 (229,6–439,2)             | $p > 0,05$ |
| HU   | 298,6 (207,3–385,2)                | 142,4 (125,3–195,3)             | $p < 0,01$ |
| C/HU   | $p > 0,05$                         | $p < 0,01$                      |            |
| RANKL, пг/мл (H = 9,24; $p < 0,05$ )                                 |                                    |                                 |            |
| C  | 87,7 (34,9–104,9) <sup>n=4</sup>   | 70,8 (17,8–86,1) <sup>n=5</sup> | $p > 0,05$ |
| HU   | 15,5 (12,4–29,2) <sup>n=5</sup>    | 48,3 (30,8–62,5) <sup>n=5</sup> | $p > 0,05$ |
| C/HU   | $p < 0,05$                         | $p > 0,05$                      |            |

Надстрочные индексы указывают на количество используемых в анализе образцов крови, если индекса нет, то количество образцов соответствует количеству животных в группе. С – виварный контроль, HU – антиоростатическое вывешивание.

Superscripts indicate the number of blood samples used in the analysis; if there is no index, the number of samples corresponds to the number of animals in the group. C – vivarium control, HU – hindlimb unloading.

матрицы в процессе нормального роста (магний встраивается в кристаллическую решетку на поздних стадиях минерализации) [27, 28].

Для оценки эффекта опорной разгрузки на структуру мы анализировали участок губчатого костного вещества проксимального метафиза большеберцовой кости. Губчатое костное вещество обладает более высокой скоростью метаболизма, чем кортикальное, а соответственно, быстрее и острее реагирует на любые изменения, в том числе на изменение вектора гравитации и снижение опорной нагрузки [29]. Несмотря на то что число трабекул в исследуемых участках костей между группами не различалось, площадь трабекул у животных после НУ была достоверно меньше, чем у контрольных. Доля трабекулярного костного вещества различалась аналогично. Интересно, что различий по этим показателям между группами НУ разных сроков не выявлено, это демонстрируют значительные костные изменения уже через неделю опорной разгрузки. При этом достоверные различия толщины трабекул наблюдались только при сравнении групп НУ21 и С21, что, вероятно, отражает длящийся негативный эффект опорной разгрузки.

Несмотря на достоверные различия содержания минералов в бедренных костях и структурные различия в большеберцовых костях, мы не выявили достоверных различий по содержанию в крови регуляторов кальций-фосфорного обмена —  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ , РТН, FGF23.

Цинк не является основным костным минералом, и корреляционный анализ не установил взаимосвязи между содержанием в костях его и остальных элементов ни в одной из групп. При этом цинк вместе с другими металлами образует каркас органического матрикса, входит в состав щелочной фосфатазы, регулирует резорбцию костной ткани, вызванную действием РТН, и оказывает влияние на метаболиты витамина  $\text{D}_3$  [28, 30]. Также известно, что цинк является регулятором костного ремоделирования и его дефицит приводит к снижению дифференцировки остеобластов и замедлению роста костей как в моделях *in vitro*, так и *in vivo* [31–33]. Содержание цинка в костях животных после 21 суток вывешивания было значительно ниже, чем у животных после 7 суток опорной разгрузки, что, предположительно, может указывать на разворачивающийся во времени компенсаторный ответ регуляторной системы, связанной с цинком, и ее последующее истощение. Истощение цинкового пула к 21-м суткам может быть ключевым моментом, лимитирующим возможности адаптации и способствующим переходу в фазу неконтролируемой резорбции, однако эти предположения требуют дальнейших исследований.

О снижении активности остеобластов могут свидетельствовать низкие значения сывороточных RANKL (после 7 суток) и OPG (после 21 суток) в группах после опорной разгрузки в сравнении с контрольными. Несмотря на то, что это системные факторы, синтезируемые различными клетками, система RANKL/RANK/OPG — ключевое звено костного ремоделирования. В кости RANKL является продуктом в большей степени преостеобластов. Его функция — связываться с рецептором преостеокластов (RANK), запуская остеокластогенез и резорбцию костной ткани. OPG, также секретируемый клетками остеобластического ряда, в свою очередь, выступает в роли «ловушки» для RANKL, тем самым препятствуя остеокластогенезу. Соответственно, баланс этой системы обеспечивает нормальное ремоделирование [34–35]. В условиях опорной разгрузки у животных отмечается локальное повышение синтеза RANKL костными клетками [36, 37]. При этом оценка сывороточных значений говорит о снижении RANKL у людей [6] и животных [38] при дефиците нагрузки. Низкие значения обоих показателей могут говорить о снижении активности клеток остеобластического

ряда, но мы не исследовали их локальную выработку. При этом, судя по значению доли поверхности кости, занятой остеобластами, количественно активность остеобластов в группах НУ и в группах контроля не различалась. Как не отличались и показатели активности остеокластов, отвечающих за резорбцию кости: число остеокластов и доля кости, занятая лакунами резорбции.

Таким образом, гистоморфометрическая оценка на первый взгляд не показала нарушения ремоделирования. Но, как уже говорилось ранее, площадь трабекул после НУ была ниже, чем у контрольных животных, а соответственно, процесс ремоделирования был нарушен. Это подтверждает оценка жизнеспособности остеоцитов. Остеоциты – клетки остеобластического ряда, которые по сути являются остеобластами, погрузившимися в кость в процессе минерализации. Это механосенсерные клетки, которые первыми получают сигнал о любых изменениях окружающей среды, передают его покровным клеткам и остеобластам, тем самым инициируя костные перестройки. В нашей работе у животных после обоих сроков НУ число живых остеоцитов было ниже, чем у соответствующих групп контроля, тогда как доля пустых лакун и погибших остеоцитов в группах после разгрузки была достоверно выше. Полученные данные подтверждают, что разгрузка способствует апоптозу остеоцитов и увеличивает долю пустых лакун [39, 40]. DKK1 и SOST – маркеры активности остеоцитов, оба они продуцируются остеоцитами и ингибируют wnt-сигнальный путь, приводя к прекращению остеобластогенеза и завершению костеобразования. Их секреция происходит независимо друг от друга [34]. Считается, что нагрузка ингибирует секрецию DKK1 и SOST остеоцитами, соответственно, разгрузка должна стимулировать [41]. Вероятно, имеет значение длительность воздействия. Например, в эксперименте с участием людей, находившихся в условиях антиортостатической гипокинезии, DKK1 снижался после 14-суточного воздействия и увеличивался после 21-суточного [42]. Мы не выявили различий в содержании сывороточных уровней SOST между группами, но обнаружили низкое значение DKK1 в группе после длительного НУ по сравнению с контролем. Снижение выработки DKK1 кажется логичным при снижении числа живых остеоцитов и возрастании доли пустых лакун и погибших остеоцитов. И так как именно остеоциты реагируют первыми на изменения окружающей среды, изменение данных параметров выявлено и на 7-е, и на 21-е сутки НУ.

При интерпретации полученных результатов необходимо учитывать ряд ограничений. Прежде всего, анализ системных уровней маркеров костного метаболизма дает ограниченное представление о локальных процессах ремоделирования, поскольку не исключено, что локальная продукция этих факторов в костной ткани отличается от сывороточных концентраций. Отсутствие прямой оценки экспрессии маркеров в костной ткани не позволяет в полной мере установить вклад локальных механизмов в формирование наблюдаемых системных изменений. Также использованные методы не позволяют напрямую оценить функциональную активность остеобластов и остеокластов, что ограничивает возможность количественной характеристики баланса резорбции и костеобразования. Наконец, в некоторых экспериментальных группах количество доступных образцов сыворотки было ограниченным, что снижает статистическую мощность при оценке системных маркеров, и может маскировать истинные эффекты.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Структурно-функциональные изменения костной ткани при опорной разгрузке обусловлены метаболическими адаптациями и снижением активности остеоцитов. Значимые изменения костной ткани крыс определяются уже на 7-е сутки НУ и усугубляются к 21-м суткам. Негативное влияние разгрузки не ограничивается потерей массы и минералов. Оно заключается в изменении взаимосвязи между элементами, вероятном изменении регуляторных контуров и истощении компенсаторных возможностей организма.

Для верификации выдвинутых гипотез в будущих исследованиях требуется прямая оценка активности цинк-зависимых ферментов и локальной экспрессии маркеров в костной ткани.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Vico L., Hargens A. Skeletal changes during and after spaceflight. *Nat. Rev. Rheumatol.* 2018. Vol. 14. No. 4. Pp. 229–245. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2018.37>
2. Vico L., Van Rietbergen B., Vilayphiou N. et al. Cortical and trabecular bone microstructure did not recover at weight-bearing skeletal sites and progressively deteriorated at non-weight-bearing sites during the year following International Space Station missions. *J. Bone Miner. Res.* 2017. Vol. 32. No. 10. Pp. 2010–2021. <https://doi.org/10.1002/jbmr.3188>
3. Goldsmith M., Crooks S.D., Condon S.F. et al. Bone strength and composition in spacefaring rodents: systematic review and meta-analysis. *NPJ Microgravity.* 2022. Vol. 8. No. 1. 10. <https://doi.org/10.1038/s41526-022-00195-7>
4. Cahill R., Blaber E.A., Juran C.M. et al. 37-day microgravity exposure in 16-week female C57BL/6J mice is associated with bone loss specific to weight-bearing skeletal sites. *PLoS One.* 2025. Vol. 20. No. 3. e0317307. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0317307>
5. Rolvien T., Amling M. Disuse osteoporosis: clinical and mechanistic insights. *Calcif. Tissue Int.* 2022. Vol. 110. No. 5. Pp. 592–604. <https://doi.org/10.1007/s00223-021-00836-1>
6. Linossier M.T., Amirova L.E., Thomas M. et al. Effects of short-term dry immersion on bone remodeling markers, insulin and adipokines. *PLoS One.* 2017. Vol. 12. No. 8. e0182970. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0182970>
7. Heer M., Baecker N., Mika C. et al. Immobilization induces a very rapid increase in osteoclast activity. *Acta Astronaut.* 2005. Vol. 57. No. 1. Pp. 31–36. <https://doi.org/10.1016/j.actaastro.2004.12.007>
8. Nabavi N., Khandani A., Camirand A. et al. Effects of microgravity on osteoclast bone resorption and osteoblast cytoskeletal organization and adhesion. *Bone.* 2011. Vol. 49. No. 5. Pp. 965–974. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2011.07.036>
9. Grano M., Mori G., Minielli V. et al. Rat hindlimb unloading by tail suspension reduces osteoblast differentiation, induces IL-6 secretion, and increases bone resorption in ex vivo cultures. *Calcif. Tissue Int.* 2002. Vol. 70. No. 3. Pp. 176–185. <https://doi.org/10.1007/s00223-001-2034-6>
10. Blaber E.A., Dvorochkin N., Lee C. et al. Microgravity induces pelvic bone loss through osteoclastic activity, osteocytic osteolysis, and osteoblastic cell cycle inhibition by CDKN1a/p21. *PLoS One.* 2013. Vol. 8. No. 4. e0061372. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0061372>

11. Cabahug-Zuckerman P., Frikha-Benayed D., Majeska R.J. et al. Osteocyte apoptosis caused by hindlimb unloading is required to trigger osteocyte RANKL production and subsequent resorption of cortical and trabecular bone in mice femurs. *J. Bone Miner. Res.* 2016. Vol. 31. No. 7. Pp. 1356–1365. <https://doi.org/10.1002/jbmr.2807>
12. Cunningham H.C., Orr S., Muruges D.K. et al. Differential bone adaptation to mechanical unloading and reloading in young, old, and osteocyte deficient mice. *Bone.* 2023. Vol. 167. 116646. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2022.116646>
13. Hemmatian H., Bakker A.D., Klein-Nulend J. et al. Aging, osteocytes, and mechanotransduction. *Curr. Osteoporos. Rep.* 2017. Vol. 15. No. 5. Pp. 401–411. <https://doi.org/10.1007/s11914-017-0402-z>
14. Qin L., Liu W., Cao H. et al. Molecular mechanosensors in osteocytes. *Bone Res.* 2020. Vol. 8. 23. <https://doi.org/10.1038/s41413-020-0099-y>
15. Zittermann A., Heer M., Caillot-Augusso A. et al. Microgravity inhibits intestinal calcium absorption as shown by a stable strontium test. *Eur. J. Clin. Invest.* 2000. Vol. 30. No. 12. Pp. 1036–1043. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2362.2000.00682.x>
16. Smith S.M., Wastney M.E., O'Brien K.O. et al. Bone markers, calcium metabolism, and calcium kinetics during extended-duration space flight on the Mir space station. *J. Bone Miner. Res.* 2005. Vol. 20. No. 2. Pp. 208–218. <https://doi.org/10.1359/JBMR.041105>
17. Qi W., Ma T., Ji Y. et al. Cordymin alleviates osteoporosis induced by hindlimb unloading via regulating the gut–microelements–bone axis – for non-clinical studies. *BMC Musculoskelet. Disord.* 2023. Vol. 24. No. 1. 932. <https://doi.org/10.1186/s12891-023-07057-7>
18. Roer R.D., Dillaman R.M. Bone growth and calcium balance during simulated weightlessness in the rat. *J. Appl. Physiol.* 1990. Vol. 68. No. 1. Pp. 13–20. <https://doi.org/10.1152/jappl.1990.68.1.13>
19. Patterson-Buckendahl P., Arnaud S.B., Mechanic G.L. et al. Fragility and composition of growing rat bone after one week in spaceflight. *Am. J. Physiol.* 1987. Vol. 252. No. 2. Pt. 2. Pp. R240–R246. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.1987.252.2.r240>
20. Morey E.R. Spaceflight and bone turnover: correlation with a new rat model of weightlessness. *Bioscience.* 1979. Vol. 29. Pp. 168–172.
21. Ильин Е.А., Новиков В.Е. Стенд для моделирования физиологических эффектов невесомости в лабораторных экспериментах с крысами. *Космическая биология и авиакосмическая медицина.* 1980. Т. 14. № 3. С. 79–80.
22. Jia B., Xie L., Zheng Q. et al. A hypomagnetic field aggravates bone loss induced by hindlimb unloading in rat femurs. *PLoS One.* 2014. Vol. 9. No. 8. e105604. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0105604>
23. Cunningham H.C., West D.W.D., Baehr L.M. et al. Age-dependent bone loss and recovery during hindlimb unloading and subsequent reloading in rats. *BMC Musculoskelet. Disord.* 2018. Vol. 19. No. 1. 223. <https://doi.org/10.1186/s12891-018-2156-x>
24. Sharlo K., Tyganov S.A., Tomilovskaya E.S. et al. Effects of various muscle disuse states and countermeasures on muscle molecular signaling. *Int. J. Mol. Sci.* 2021. Vol. 23. No. 1. 468. <https://doi.org/10.3390/ijms23010468>
25. Globus R.K., Morey-Holton E. Hindlimb unloading: rodent analog for microgravity. *J. Appl. Physiol.* 2016. Vol. 120. No. 10. Pp. 1196–1206. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00997.2015>

26. Ciosek Ż., Kot K., Kosik-Bogacka D. et al. The effects of calcium, magnesium, phosphorus, fluoride, and lead on bone tissue. *Biomolecules*. 2021. Vol. 11. No. 4. 506. <https://doi.org/10.3390/biom11040506>
27. Castiglioni S., Cazzaniga A., Albisetti W. et al. Magnesium and osteoporosis: current state of knowledge and future research directions. *Nutrients*. 2013. Vol. 5. No. 8. Pp. 3022–3033. <https://doi.org/10.3390/nu5083022>
28. Погожева А.В. Значение макро- и микроэлементов пищи в оптимизации минеральной плотности костной ткани. *Consilium Medicum*. 2015. Т. 17. № 2. С. 61–65.
29. Lang T., LeBlanc A., Evans H. et al. Cortical and trabecular bone mineral loss from the spine and hip in long-duration spaceflight. *J. Bone Miner. Res.* 2004. Vol. 19. No. 6. Pp. 1006–1012. <https://doi.org/10.1359/jbmr.040307>
30. Конь И.Я., Сафронова А.И., Коростелева М.М. Цинк и его роль как фактора, определяющего костную плотность у детей и взрослых. *Вопросы детской диетологии*. 2012. Т. 10. № 6. С. 24–29.
31. Ferreira E.C.S., Bortolin R.H., Freire-Neto F.P. et al. Zinc supplementation reduces RANKL/OPG ratio and prevents bone architecture alterations in ovariectomized and type 1 diabetic rats. *Nutr. Res.* 2017. Vol. 40. Pp. 48–56. <https://doi.org/10.1016/j.nutres.2017.03.004>
32. Amin N., Clark C.C.T., Taghizadeh M. et al. Zinc supplements and bone health: the role of the RANKL-RANK axis as a therapeutic target. *J. Trace Elem. Med. Biol.* 2020. Vol. 57. 126417. <https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2019.126417>
33. Cho Y.E., Kwun I.S. Zinc upregulates bone-specific transcription factor Runx2 expression via BMP-2 signaling and Smad-1 phosphorylation in osteoblasts. *J. Nutr. Health.* 2018. Vol. 51. No. 1. Pp. 23–30. <https://doi.org/10.4163/jnh.2018.51.1.23>
34. Kuo T.R., Chen C.H. Bone biomarker for the clinical assessment of osteoporosis: recent developments and future perspectives. *Biomark. Res.* 2017. Vol. 5. 18. <https://doi.org/10.1186/s40364-017-0097-4>
35. Clarke B. Normal bone anatomy and physiology. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2008. Vol. 3. No. 3. Pp. S131–S139. <https://doi.org/10.2215/CJN.04151206>
36. Metzger C.E., Narayanan A.S., Phan P.H. et al. Hindlimb unloading causes regional loading-dependent changes in osteocyte inflammatory cytokines that are modulated by exogenous irisin treatment. *NPJ Microgravity*. 2020. Vol. 6. 28. <https://doi.org/10.1038/s41526-020-00118-4>
37. Cappariello A., Muraca M., Teti A. et al. Circulating extracellular vesicles express receptor activator of nuclear factor  $\kappa$ B ligand and other molecules informative of the bone metabolic status of mouse models of experimentally induced osteoporosis. *Calcif. Tissue Int.* 2023. Vol. 112. No. 1. Pp. 74–91. <https://doi.org/10.1007/s00223-022-01032-5>
38. He J., Feng X., Wang J. et al. Icariin prevents bone loss by inhibiting bone resorption and stabilizing bone biological apatite in a hindlimb suspension rodent model. *Acta Pharmacol. Sin.* 2018. Vol. 39. No. 11. Pp. 1760–1767. <https://doi.org/10.1038/s41401-018-0040-8>
39. Aguirre J.I., Plotkin L.I., Stewart S.A. et al. Osteocyte apoptosis is induced by weightlessness in mice and precedes osteoclast recruitment and bone loss. *J. Bone Miner. Res.* 2006. Vol. 21. No. 4. Pp. 605–615. <https://doi.org/10.1359/jbmr.060107>

40. Gerbaix M., Gnyubkin V., Farlay D. et al. One-month spaceflight compromises the bone microstructure, tissue-level mechanical properties, osteocyte survival and lacunae volume in mature mice skeletons. *Sci. Rep.* 2017. Vol. 7. No. 1. 2659. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-03014-2>
41. Robling A., Niziolek P.J., Baldrige L.A. et al. Mechanical stimulation of bone in vivo reduces osteocyte expression of Sost/Sclerostin. *J. Biol. Chem.* 2008. Vol. 283. No. 9. Pp. 5866–5875. <https://doi.org/10.1074/jbc.M705092200>
42. Lara-Castillo N., Kim-Weroha N.A., Kamel M.A. et al. *In vivo* mechanical loading rapidly activates  $\beta$ -catenin signaling in osteocytes through a prostaglandin mediated mechanism. *Bone.* 2015. Vol. 76. Pp. 58–66. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2015.03.019>

## REFERENCES

1. Vico L., Hargens A. Skeletal changes during and after spaceflight. *Nat. Rev. Rheumatol.* 2018; **14**(4):229–245. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2018.37>
2. Vico L., Van Rietbergen B., Vilayphiou N. et al. Cortical and trabecular bone microstructure did not recover at weight-bearing skeletal sites and progressively deteriorated at non-weight-bearing sites during the year following International Space Station missions. *J. Bone Miner. Res.* 2017; **32**(10):2010–2021. <https://doi.org/10.1002/jbmr.3188>
3. Goldsmith M., Crooks S.D., Condon S.F. et al. Bone strength and composition in spacefaring rodents: systematic review and meta-analysis. *NPJ Microgravity.* 2022; **8**(1):10. <https://doi.org/10.1038/s41526-022-00195-7>
4. Cahill R., Blaber E.A., Juran C.M. et al. 37-day microgravity exposure in 16-week female C57BL/6J mice is associated with bone loss specific to weight-bearing skeletal sites. *PLoS One.* 2025; **20**(3):e0317307. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0317307>
5. Rolvien T., Amling M. Disuse osteoporosis: clinical and mechanistic insights. *Calcif. Tissue Int.* 2022; **110**(5):592–604. <https://doi.org/10.1007/s00223-021-00836-1>
6. Linossier M.T., Amirova L.E., Thomas M. et al. Effects of short-term dry immersion on bone remodeling markers, insulin and adipokines. *PLoS One.* 2017; **12**(8):e0182970. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0182970>
7. Heer M., Baecker N., Mika C. et al. Immobilization induces a very rapid increase in osteoclast activity. *Acta Astronaut.* 2005; **57**(1):31–36. <https://doi.org/10.1016/j.actaastro.2004.12.007>
8. Nabavi N., Khandani A., Camirand A. et al. Effects of microgravity on osteoclast bone resorption and osteoblast cytoskeletal organization and adhesion. *Bone.* 2011; **49**(5):965–974. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2011.07.036>
9. Grano M., Mori G., Minielli V. et al. Rat hindlimb unloading by tail suspension reduces osteoblast differentiation, induces IL-6 secretion, and increases bone resorption in ex vivo cultures. *Calcif. Tissue Int.* 2002; **70**(3):176–185. <https://doi.org/10.1007/s00223-001-2034-6>
10. Blaber E.A., Dvorochkin N., Lee C. et al. Microgravity induces pelvic bone loss through osteoclastic activity, osteocytic osteolysis, and osteoblastic cell cycle inhibition by CDKN1a/p21. *PLoS One.* 2013; **8**(4):e0061372. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0061372>

11. Cabahug-Zuckerman P., Frikha-Benayed D., Majeska R.J. et al. Osteocyte apoptosis caused by hindlimb unloading is required to trigger osteocyte RANKL production and subsequent resorption of cortical and trabecular bone in mice femurs. *J. Bone Miner. Res.* 2016;**31**(7):1356–1365. <https://doi.org/10.1002/jbmr.2807>
12. Cunningham H.C., Orr S., Muruges D.K. et al. Differential bone adaptation to mechanical unloading and reloading in young, old, and osteocyte deficient mice. *Bone.* 2023;**167**:116646. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2022.116646>
13. Hemmatian H., Bakker A.D., Klein-Nulend J. et al. Aging, osteocytes, and mechanotransduction. *Curr. Osteoporos. Rep.* 2017;**15**(5):401–411. <https://doi.org/10.1007/s11914-017-0402-z>
14. Qin L., Liu W., Cao H. et al. Molecular mechanosensors in osteocytes. *Bone Res.* 2020;**8**:23. <https://doi.org/10.1038/s41413-020-0099-y>
15. Zittermann A., Heer M., Caillot-Augusso A. et al. Microgravity inhibits intestinal calcium absorption as shown by a stable strontium test. *Eur. J. Clin. Invest.* 2000;**30**(12):1036–1043. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2362.2000.00682.x>
16. Smith S.M., Wastney M.E., O'Brien K.O. et al. Bone markers, calcium metabolism, and calcium kinetics during extended-duration space flight on the Mir space station. *J. Bone Miner. Res.* 2005;**20**(2):208–218. <https://doi.org/10.1359/JBMR.041105>
17. Qi W., Ma T., Ji Y. et al. Cordymin alleviates osteoporosis induced by hindlimb unloading via regulating the gut–microelements–bone axis – for non-clinical studies. *BMC Musculoskelet. Disord.* 2023;**24**(1):932. <https://doi.org/10.1186/s12891-023-07057-7>
18. Roer R.D., Dillaman R.M. Bone growth and calcium balance during simulated weightlessness in the rat. *J. Appl. Physiol.* 1990;**68**(1):13–20. <https://doi.org/10.1152/jappl.1990.68.1.13>
19. Patterson-Buckendahl P., Arnaud S.B., Mechanic G.L. et al. Fragility and composition of growing rat bone after one week in spaceflight. *Am. J. Physiol.* 1987;**252**(2 Pt 2):R240–R246. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.1987.252.2.r240>
20. Morey E.R. Spaceflight and bone turnover: correlation with a new rat model of weightlessness. *Bioscience.* 1979;**29**:168–172.
21. Ilyin E.A., Novikov V.E. Stand dlya modelirovaniya fiziologicheskikh effektov nevesomosti v laboratornykh eksperimentakh s kryсами [A stand for modeling the physiological effects of weightlessness in laboratory experiments with rats]. *Kosmicheskaya biologiya i aviakosmicheskaya meditsina.* 1980;**14**(3):79–80. (In Russ.)
22. Jia B., Xie L., Zheng Q. et al. A hypomagnetic field aggravates bone loss induced by hindlimb unloading in rat femurs. *PLoS One.* 2014;**9**(8):e105604. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0105604>
23. Cunningham H.C., West D.W.D., Baehr L.M. et al. Age-dependent bone loss and recovery during hindlimb unloading and subsequent reloading in rats. *BMC Musculoskelet. Disord.* 2018;**19**(1):223. <https://doi.org/10.1186/s12891-018-2156-x>
24. Sharlo K., Tyganov S.A., Tomilovskaya E.S. et al. Effects of various muscle disuse states and countermeasures on muscle molecular signaling. *Int. J. Mol. Sci.* 2021;**23**(1):468. <https://doi.org/10.3390/ijms23010468>
25. Globus R.K., Morey-Holton E. Hindlimb unloading: rodent analog for microgravity. *J. Appl. Physiol.* 2016;**120**(10):1196–1206. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00997.2015>

26. Ciosek Ż., Kot K., Kosik-Bogacka D. et al. The effects of calcium, magnesium, phosphorus, fluoride, and lead on bone tissue. *Biomolecules*. 2021;**11**(4):506. <https://doi.org/10.3390/biom11040506>
27. Castiglioni S., Cazzaniga A., Albisetti W. et al. Magnesium and osteoporosis: current state of knowledge and future research directions. *Nutrients*. 2013;**5**(8):3022–3033. <https://doi.org/10.3390/nu5083022>
28. Pogozheva A.V. Znachenie makro- i mikroelementov pishchi v optimizatsii mineral'noi plotnosti kostnoi tkan'i [The role of macro- and micronutrients in optimizing bone mineral density]. *Consilium Medicum*. 2015;**17**(2):61–65. (In Russ.)
29. Lang T., LeBlanc A., Evans H. et al. Cortical and trabecular bone mineral loss from the spine and hip in long-duration spaceflight. *J. Bone Miner. Res.* 2004;**19**(6):1006–1012. <https://doi.org/10.1359/jbmr.040307>
30. Kon' I.Ya., Safronova A.I., Korosteleva M.M. Tsink i ego rol' kak faktora, opredelyaiushchego kostnuiu plotnost' u detei i vzroslykh [Zinc and its role as a determinant of bone density in children and adults]. *Voprosy detskoj dietologii*. 2012;**10**(6):24–29. (In Russ.)
31. Ferreira E.C.S., Bortolin R.H., Freire-Neto F.P. et al. Zinc supplementation reduces RANKL/OPG ratio and prevents bone architecture alterations in ovariectomized and type 1 diabetic rats. *Nutr. Res.* 2017;**40**:48–56. <https://doi.org/10.1016/j.nutres.2017.03.004>
32. Amin N., Clark C.C.T., Taghizadeh M. et al. Zinc supplements and bone health: the role of the RANKL-RANK axis as a therapeutic target. *J. Trace Elem. Med. Biol.* 2020;**57**:126417. <https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2019.126417>
33. Cho Y.E., Kwun I.S. Zinc upregulates bone-specific transcription factor Runx2 expression via BMP-2 signaling and Smad-1 phosphorylation in osteoblasts. *J. Nutr. Health*. 2018;**51**(1):23–30. <https://doi.org/10.4163/jnh.2018.51.1.23>
34. Kuo T.R., Chen C.H. Bone biomarker for the clinical assessment of osteoporosis: recent developments and future perspectives. *Biomark. Res.* 2017;**5**:18. <https://doi.org/10.1186/s40364-017-0097-4>
35. Clarke B. Normal bone anatomy and physiology. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2008;**3**(3):S131–S139. <https://doi.org/10.2215/CJN.04151206>
36. Metzger C.E., Narayanan A.S., Phan P.H. et al. Hindlimb unloading causes regional loading-dependent changes in osteocyte inflammatory cytokines that are modulated by exogenous irisin treatment. *NPJ Microgravity*. 2020;**6**:28. <https://doi.org/10.1038/s41526-020-00118-4>
37. Cappariello A., Muraca M., Teti A. et al. Circulating extracellular vesicles express receptor activator of nuclear factor  $\kappa$ B ligand and other molecules informative of the bone metabolic status of mouse models of experimentally induced osteoporosis. *Calcif. Tissue Int.* 2023;**112**(1):74–91. <https://doi.org/10.1007/s00223-022-01032-5>
38. He J., Feng X., Wang J. et al. Icaritin prevents bone loss by inhibiting bone resorption and stabilizing bone biological apatite in a hindlimb suspension rodent model. *Acta Pharmacol. Sin.* 2018;**39**(11):1760–1767. <https://doi.org/10.1038/s41401-018-0040-8>
39. Aguirre J.I., Plotkin L.I., Stewart S.A. et al. Osteocyte apoptosis is induced by weightlessness in mice and precedes osteoclast recruitment and bone loss. *J. Bone Miner. Res.* 2006;**21**(4):605–615. <https://doi.org/10.1359/jbmr.060107>

40. Gerbaix M., Gnyubkin V., Farlay D. et al. One-month spaceflight compromises the bone microstructure, tissue-level mechanical properties, osteocyte survival and lacunae volume in mature mice skeletons. *Sci. Rep.* 2017;7(1):2659. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-03014-2>
41. Robling A., Niziolek P.J., Baldrige L.A. et al. Mechanical stimulation of bone in vivo reduces osteocyte expression of Sost/Sclerostin. *J. Biol. Chem.* 2008;283(9):5866–5875. <https://doi.org/10.1074/jbc.M705092200>
42. Lara-Castillo N., Kim-Weroha N.A., Kamel M.A. et al. In vivo mechanical loading rapidly activates  $\beta$ -catenin signaling in osteocytes through a prostaglandin mediated mechanism. *Bone.* 2015;76:58–66. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2015.03.019>

#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Лукичёва Надежда Анатольевна – мл. науч. сотр., Институт медико-биологических проблем Российской академии наук, Москва, Российская Федерация  
E-mail: luckichyowa.n@yandex.ru  
<https://orcid.org/0000-0001-5146-8656>

Гордиенко Кирилл Владимирович – науч. сотр., Институт медико-биологических проблем Российской академии наук, Москва, Российская Федерация  
E-mail: k.vl.gordienko@gmail.com  
<https://orcid.org/0000-0002-5381-1013>

Короткова Наталья Александровна – канд. хим. наук; науч. сотр., Институт общей и неорганической химии им. Н.С. Курнакова Российской академии наук, Москва, Российская Федерация  
E-mail: natalya.korotkova.95@mail.ru  
<https://orcid.org/0000-0003-1269-6570>

Доронина Марина Сергеевна – канд. техн. наук; ст. науч. сотр., Институт общей и неорганической химии им. Н.С. Курнакова Российской академии наук, Москва, Российская Федерация  
E-mail: ms.semenova@gmail.com  
<https://orcid.org/0000-0003-4553-1019>

Барановская Василиса Борисовна – д-р хим. наук; гл. науч. сотр., Институт общей и неорганической химии им. Н.С. Курнакова Российской академии наук, Москва, Российская Федерация  
E-mail: baranovskaya@list.ru  
<https://orcid.org/0000-0002-0076-9990>

Васильева Галина Юрьевна – канд. мед. наук; вед. науч. сотр., Институт медико-биологических проблем Российской академии наук, Москва, Российская Федерация  
E-mail: galvassilieva@mail.ru  
<https://orcid.org/0000-0003-0879-889X>

Поступила в редакцию 25.02.2026  
После доработки 08.04.2026  
Принята к публикации 09.04.2026

## ABOUT THE AUTHORS

Lukicheva, Nadezhda A. – Research Assistant, Institute of Biomedical Problems of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russian Federation  
E-mail: luckichyowa.n@yandex.ru  
<https://orcid.org/0000-0001-5146-8656>

Gordienko, Kirill V. – Research Officer, Institute of Biomedical Problems of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russian Federation  
E-mail: k.vl.gordienko@gmail.com  
<https://orcid.org/0000-0002-5381-1013>

Korotkova, Natalia A. – Cand. Sc. (Chemistry); Research Officer, Kurnakov Institute of General and Inorganic Chemistry of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russian Federation  
E-mail: natalya.korotkova.95@mail.ru  
<https://orcid.org/0000-0003-1269-6570>

Doronina, Marina S. – Cand. Sc. (Engineering); Senior Research Officer, Kurnakov Institute of General and Inorganic Chemistry of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russian Federation  
E-mail: ms.semenova@gmail.com  
<https://orcid.org/0000-0003-4553-1019>

Baranovskaya, Vasilisa B. – Ph.D. (Chemistry); Chief Researcher, Kurnakov Institute of General and Inorganic Chemistry of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russian Federation  
E-mail: baranovskaya@list.ru  
<https://orcid.org/0000-0002-0076-9990>

Vassilieva, Galina Yu. – Cand. Sc. (Medicine); Head Scientist Researcher, Institute of Biomedical Problems of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russian Federation  
E-mail: galvassilieva@mail.ru  
<https://orcid.org/0000-0003-0879-889X>

Received February 25, 2026

Revised April 08, 2026

Accepted April 09, 2026