

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

DOI: <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2022-62-2-72-90>

УДК 613.6.02

© Коллектив авторов, 2022

Баринов В.А.^{1,2}, Ушаков И.Б.³**Токсикология лунной пыли в аспекте возможной профессиональной патологии космонавтов — участников экспедиции на Луну**¹ФГБУ «Научно-клинический центр токсикологии имени академика С.Н. Голикова Федерального медико-биологического агентства», Бехтерева ул., 1, Санкт-Петербург, 192019;²ФГОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Пискаревский пр-т, 47, Санкт-Петербург, 195067;³ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации — Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна» ФМБА России, Живописная ул., 46, Москва, 123182

Введение. Лунная пыль представляет новый для отечественной космической медицины потенциально опасный фактор, с которым неизбежно столкнутся космонавты — участники лунных экспедиций при осуществлении своей профессиональной деятельности. Актуальным является всестороннее изучение токсичности и опасности лунной пыли, её классификация в качестве профессионального вредного и(или) опасного производственного фактора, характеристика и оценка вероятности развития профессиональной патологии при остром, подостром и хроническом воздействии. Решение этих задач позволит обосновать соответствующие лечебно-профилактические мероприятия, осуществление которых необходимо как в условиях лунных экспедиций, так и после возвращения из них.

Цель исследования — на основе всестороннего анализа современных представлений о биологических эффектах и токсичности лунного грунта оценить возможность развития у космонавтов профессионально обусловленных заболеваний, связанных с действием лунной пыли.

Материалы и методы. В работе обобщены отечественные и зарубежные литературные данные о токсикологии лунной пыли, включая общую токсичность, пульмонотоксичность, местное раздражающее действие, специфические виды токсичности, биодоступность и кинетику частиц лунной пыли в организме. Проанализированы профпатологические аспекты токсикологии лунной пыли.

Результаты. Выдвинуто предположение о ранжированности органов-мишеней, которые наиболее уязвимы как в плане развития ближайших последствий контакта с лунной пылью, так и в отношении отсроченных по времени и отдалённых последствий такого воздействия. По итогам анализа литературных данных о токсикологии лунной пыли сделано предварительное заключение о том, что в качестве возможных ближайших и отсроченных эффектов случайного или сверхнормативного воздействия лунной пыли могут рассматриваться аллергические реакции, раздражение глаз, слизистых носоглотки, дыхательных путей, нарушения внешнего дыхания, умственной и физической работоспособности, а также снижение радиорезистентности организма. В качестве потенциальной отдалённой патологии, связанной с действием лунной пыли на организм космонавтов — участников лунных экспедиций, могут рассматриваться фиброзные изменения в лёгких, пневмокониоз, силикосиликатоз, лёгочной канцерогенез и нейродегенеративные заболевания. Механизмы и закономерности развития долгосрочных последствий воздействия лунной пыли на организм нуждаются в изучении.

Выводы. Исследования по токсиколого-гигиеническому нормированию должны лежать в основе разработки комплекса санитарно-гигиенических и лечебно-профилактических мероприятий по обеспечению безопасности участников экспедиции на Луну при контактах с лунной пылью. Это позволит установить для лунной пыли официальный статус вредного и(или) опасного производственного химического фактора, а также определить и классифицировать обусловленные контактами с лунной пылью профессиональные заболевания.

Ключевые слова: лунная пыль; местное раздражающее действие; токсичность общая; токсичность легочная; здоровье космонавтов; профессионально обусловленные заболевания; фиброз лёгких; пневмокониоз; рак; нейродегенеративные заболевания; обзор

Для цитирования: Баринов В.А., Ушаков И.Б. Токсикология лунной пыли в аспекте возможной профессиональной патологии космонавтов — участников экспедиции на Луну. *Мед. труда и пром. экол.* 2022; 62(2): 72–90. <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2022-62-2-72-90>

Для корреспонденции: Баринов Владимир Александрович, ведущий научный сотрудник лаборатории медицинских проблем химической безопасности ФГБУ НКЦТ им. С.Н. Голикова ФМБА России, д-р мед. наук, профессор. E-mail: vladbar.57@yandex.ru

Участие авторов:

Все авторы — концепция и дизайн исследования;

Баринов В.А. — сбор, анализ и интерпретация данных, написание текста;

Ушаков И.Б. — редактирование, внесение принципиальных изменений, утверждение окончательной версии статьи.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Дата поступления: 15.01.2022 / Дата принятия к печати: 25.01.2022 / Дата публикации: 25.03.2022

Введение. Несмотря на то, что изучением биологических эффектов лунного грунта начали заниматься более полувека назад, интерес к этому вопросу заметно возрос в ряде стран в последние десятилетия. По данным информа-

ционных агентств¹ о планах по исследованию Луны в XXI веке заявлено в США, Европейском союзе, Российской Федерации, КНР, Индии, Японии. В наиболее амбициоз-

¹ https://ru.wikipedia.org/wiki/Исследование_Луны

ных программах планируются пилотируемые полёты, высадка экспедиций и создание обитаемых лунных баз для продолжительного пребывания человека на Луне. Большое внимание в указанных программах уделяется обеспечению токсикологической безопасности участников экспедиций при их контактах с лунной пылью. Лунная пыль представляет новый для отечественной космической медицины потенциально опасный фактор, с которым неизбежно столкнутся космонавты — участники лунных экспедиций при осуществлении своей профессиональной деятельности. В ряде публикаций обращается внимание на риски для здоровья участников экспедиций на Луну, которые могут быть инициированы контактами с пылью, дополнительно к радиационному и другим ведущим профессиональным рискам [1–3].

У Луны нет атмосферы, поэтому её почва постоянно бомбардируется микрометеоритами и заряженными частицами. В результате этого лунный грунт (реголит), зерна которого лишены оксидной плёнки, становится электростатически заряженным и приобретает нехарактерные для земных условий адгезивные свойства. По свидетельству американских астронавтов, во время миссий «Аполлона» они вносили лунную пыль в спускаемые модули на своих скафандрах [4]. Астронавт *Harrison Schmitt* («Аполлон-17») описал реакцию на вдыхание воздуха, загрязнённого мельчайшей пылью после снятия скафандра, которую он назвал «лунная сенная лихорадка» — чихание, слезящиеся глаза и боль в горле [5]. Другие астронавты также жаловались на слезоточивость, першение в горле, кашель и частое чихание из-за вдыхания пыли, которая прилипала к их скафандрам [6]. Реголит имел запах пороха, гари и стреляных пистонов, что также вызывало одориметрический дискомфорт у астронавтов. После проникновения в атмосферу командных модулей, несмотря на использование пылесосов и частую смену фильтров системы вентиляции, частички пыли длительное время находились в ней, медленно оседая и загрязняя, тем самым, внутренние поверхности. Все это заметно осложняло деятельность астронавтов и стало причиной жалоб после возвращения на Землю [1].

Следует отметить, что в экспедициях программы «Аполлон» в период с 1969 по 1972 гг. имел место относительно непродолжительный реальный контакт небольшого числа людей (всего в лунных и командных модулях находились 18 астронавтов, из них 12 работали на поверхности Луны) с лунной пылью. Это предопределило регистрацию только ближайших последствий таких воздействий, в основном связанных с аллергическими реакциями

и местным раздражающим действием. При регулярных работах на поверхности Луны и пребывании человека в условиях лунных баз возможны многократные и более продолжительные контакты, что повышает вероятность развития отставленных и отдалённых последствий действия лунной пыли на организм. Это определяет необходимость решения комплекса организационных, технических и медико-биологических задач по предупреждению возможной профессионально обусловленной патологии и снижению рисков для здоровья участников экспедиции, обусловленных действием на них лунной пыли. Среди медико-биологических задач актуальным является всестороннее изучение токсичности и опасности лунной пыли, токсиколого-гигиеническое нормирование и классификация её в качестве профессионального вредного и(или) опасного производственного фактора, характеристика и оценка вероятности развития профессиональной патологии, вызываемой её острым, подострым и хроническим воздействием. Решение этих задач позволит обосновать соответствующие лечебно-профилактические мероприятия, осуществление которых возможно и необходимо как в условиях лунных экспедиций, так и после возвращения из них.

Цель исследования — на основе всестороннего анализа современных представлений о биологических эффектах и токсичности лунного грунта оценить возможность развития у космонавтов профессионально обусловленных заболеваний, связанных с действием лунной пыли.

Краткая характеристика состава и физико-химических свойств лунного грунта. Верхний слой Луны покрыт реголитом — рыхлым обломочно-пылевым материалом, толщина которого в большинстве изученных мест колебалась от нескольких сантиметров до десятка метров и более [7]. Частицы реголита в среднем имеют размер от 45 до 100 микрон [3], что сопоставимо с толщиной человеческого волоса. Цвет реголита преимущественно темно-серый, иногда угольно-черный, у более крупных частиц с зеркальным блеском. При микроскопии цветовая гамма более разнообразна. Реголит легко слипается в отдельные рыхлые комки, при помещении в воду практически не смачивается [8]. Исследования структуры и минерального состава лунного грунта показывают, что он состоит из обломков изверженных пород, минералов, стекла, брекчий ударно-взрывного происхождения, уникальных для Луны агглютинатов и кластеров расплавленных частиц [9]. В число минералов, встречающихся в лунном грунте, вошли магматические горные породы габбро и норит, а также тяжёлые рудные металлы, среди которых есть ильменит (титанистый железняк), оливин, авгит

Таблица

Химический состав (%) лунного реголита [10]

Элементы (окислы)	Морские районы		Материковые районы	
	«Луна-16» (Море Изобилия)	«Аполлон-15» (Море Дождя)	«Луна-20» (горный район между Морем Изобилия и Морем Кризисов)	«Аполлон-17» (Тавр-Литров)
SiO ₂	42,95	45,0	44,2	48,5
TiO ₂	5,5	2,54	0,32	0,95
Al ₂ O ₃	13,88	8,9	19,1	17,2
FeO	20,17	22,21	6,91	11,4
MgO	6,05	9,08	13,37	8,94
CaO	10,8	10,27	13,3	11,6
Na ₂ O	0,23	0,28	0,48	0,40
K ₂ O	0,16	0,03	0,47	0,25

и силикатные породы. Для реголита как лунных морей, так и материков характерно присутствие частиц металлического железа, он очень сухой по сравнению с земным грунтом [8]. Что касается химического состава лунного реголита, то он на 99% состоит из кислорода, кремния, алюминия, кальция, железа, магния и титана. Из оставшегося 1% большая часть приходится на марганец, калий, натрий, фосфор, серу и хром. В количестве от 0,1% до 0,02% присутствуют также цирконий, барий, никель, иттрий и стронций. В ещё меньших количествах обнаружены ванадий, ниобий, кобальт, медь, рубидий, углерод и другие химические элементы [10].

Будучи доставленными даже из одного района Луны, образцы лунного грунта могут иметь заметные различия в своём составе. Тем не менее, по результатам анализа образцов, доставленных на Землю по программам «Аполлон» и «Луна», ещё в 1970-е гг. были установлены определенные закономерности химического состава и структуры реголита из морских и материковых районов [10]. В таблице приведены данные о содержании в них окислов основных породобразующих элементов.

В конце 1990-х гг. исследования образцов лунного грунта были выполнены на новом поколении электронных микроскопов с акцентом на самую тонкую фракцию реголита — менее 74 микрон [11]. Именно в ней удалось открыть свыше ста новых для Луны фаз микронного размера, из которых более 40 раньше не встречались на Земле в природных условиях. Наличие покрытия этих структур тонкими стеклянными плёнками, характерными для частиц лунного реголита, свидетельствовало о сохранности образованных на Луне минеральных фаз в условиях земной атмосферы [7, 11]. Таким образом, в лунной пыли можно найти следы практически всех элементов в пределах от уровня *ppb* до уровня *ppm*. Обращает на себя внимание наличие наноразмерных фаз полностью восстановленного металлического железа (нанофазное железо), не содержащегося в земных минералах [12].

В целом лунный реголит содержит около 20% пыли (диаметр ≤ 20 мкм) по массе и 1–2% мелкой и очень мелкой пыли (≤ 3 мкм) [13]. Именно пылевая составляющая лунного реголита является наиболее биологически значимой, поэтому в дальнейшем мы будем, в основном, пользоваться термином «лунная пыль». Несмотря на неофициальный характер этого термина, он широко используется в научной литературе и является более подходящим для описания токсикологических исследований, чем термины «лунный грунт» или «лунный реголит».

Биологические эффекты и токсикология лунной пыли. Общая токсичность. Сведения об общей токсичности лунного реголита из морского («Луна-16») и материкового («Луна-20») районов Луны детально описаны в работах, выполненных в Советском Союзе под руководством В.В. Кустова и В.И. Белкина, результаты которых опубликованы в период с конца 70-х по конец 80-х годов прошлого века [8, 14, 15]. В этих исследованиях оценивали эффекты однократного воздействия лунной пыли при различных (внутривенном, внутрижелудочном, внутрибрюшинном, интратрахеальном) путях введения в организм мелких лабораторных животных — мышей и крыс. Наиболее интересны результаты исследований на крысах с интратрахеальным введением им лунной пыли из морского и материкового районов Луны [8]. Хотя методология этих исследований в последующем оценивалась критически из-за фактора интратрахеальной инстиляции боль-

ших количеств (50 мг) пыли [2, 16], мы считаем их уникальными и чрезвычайно важными в плане оценки расширенной острой токсичности лунной пыли с длительностью наблюдения за животными 180 суток после воздействия. К тому же, в отличие от американских исследователей, их советские коллеги располагали очень ограниченными ресурсами оригинальной лунной пыли, не позволявшими проводить ингаляционные или неоднократные воздействия.

Проведённые токсикологические исследования показали, что однократное интратрахеальное введение крысам 50 мг суспензии обоих образцов (материкового и морского) лунной пыли не вызывало гибели животных и даже не приводило к заметным проявлениям общетоксического действия по критериям общего состояния, поведенческой активности, внешнего дыхания. В первые недели после введения обоих образцов лунной пыли в крови у крыс были выявлены изменения некоторых гематологических и биохимических показателей, указывающие на слабо выраженное общетоксическое действие. Более значимые изменения, затрагивающие проявления общей токсичности (увеличение частоты дыхания, изменение его ритма, снижение потребления кислорода, признаки микроцитарной гипохромной анемии), развивались в более поздние сроки — от 3-х до 6 месяцев [8] и являлись характерными для раннего периода формирования силикотических изменений в лёгких [17].

Пулumonотоксичность. Наиболее выраженные изменения после однократного интратрахеального введения суспензий обоих образцов лунной пыли были выявлены со стороны лёгких [8]. Прежде всего, оценивалось влияние лунной пыли на структурно-функциональное состояние альвеолярных макрофагов, поскольку они являются одной из первых линий защиты от вдыхаемых твёрдых частиц. Фагоцитоз пылевых частиц занимает центральное место в патогенезе пневмокониозов и в механизмах самоочищения лёгких от пыли [17]. С другой стороны, макрофаги, находящиеся в альвеолярных отделах лёгких, составляют одну из последних линий защиты от вдыхаемых частиц перед их попаданием в кровоток. В течение 3-месячного наблюдения после интратрахеального введения лунной пыли обнаружены изменения альвеолярных макрофагов, фагоцитировавших частицы. Макрофаги, при умеренно выраженной гибели, в целом сохраняли фагоцитирующую активность, обеспечивающую достаточный уровень очищения респираторных отделов лёгких от введённых частиц. Через 6 месяцев в альвеолах лёгких частицы пыли не обнаруживались [8].

Что касается структурных изменений в лёгких, через 3 месяца после интратрахеального введения суспензий обоих образцов лунной пыли отмечали увеличение толщины аэрогематического барьера, в структуре базального слоя которого выявлялось значительное количество тропоколлагеновых и коллагеновых фибрилл, составляющих морфологическую основу развивающегося в зоне аэрогематического барьера пневмокониоза. В эти же сроки наблюдалось блокирование терминального звена лимфатической капиллярной сети лёгких, приводившее к формированию периваскулярной и перибронхиальной ретикулогистиоцитарной ткани с большим количеством иммунокомпетентных клеток, что являлось признаком развивающейся воспалительной реакции аллергического характера. Через 6 месяцев после интратрахеального введения лунной пыли в лёгких имела место картина развития пневмокониоза клеточно-пролиферативного типа с диффузным перива-

скулярным и перибронхиальным фиброзом лёгочной ткани. Исследуемым образцам лунной пыли была присуща умеренная фиброгенная активность, существенно меньшая, чем у диоксида кремния. Вероятно, по этой причине у животных не отмечалось явных признаков дефицита кислорода, хронической гипоксии и усиления образования эндогенного оксида углерода, что было характерно в контрольной группе животных с более выраженным фиброзным процессом после интратрахеального введения 50 мг диоксида кремния [8].

Следует отметить, что лунный грунт из морского района, в котором преобладали базальты, обладал большей биологической активностью, чем из материкового, богатого алюмосиликатами. Еще в конце 80-х годов прошлого века это связывали с тем, что в образцах из морского района Луны содержалось 3 раза больше наноразмерного суперпарамагнитного железа [8]. В более поздних работах [18, 19] было показано, что присутствие в лунном грунте металлического железа в нанофазе (*np-Fe*) приводило к значительному увеличению реакционной способности, а пыль из морских районов лунной поверхности проявляла большую реактивность, чем пыль из высокогорных регионов, даже когда образцы имели одинаковое содержание металлического железа. С учётом того, что металлическое железо в нанофазе преимущественно локализуется по краям пылевых частиц, оно считается основным из множества химических факторов, определяющих токсичность лунной пыли [19].

За рубежом большинство экспериментальных исследований лёгочной токсичности лунной пыли выполнено с использованием измельчённых земных аналогов лунного грунта, которые также называют имитаторами или симуляторами лунной пыли [16, 20–23]. Таких имитаторов насчитывается более 20 [7]. Наиболее часто использовали следующие стандартные имитаторы лунной пыли: JSC-1A (Johnson Space Center 1, США); MLS-2 (Minnesota Lunar Simulant 2, США); FJS-2 (Fuji Japanese Simulant, Япония); CLRS (Chinese Lunar Regolith Simulant, КНР). Средний диаметр частиц имитаторов составляет 86 мкм, что близко к среднему размеру микрочастиц реголита с мест посадки «Аполлона-14». Более мелкие фракции могут быть получены при просеивании имитаторов через сита или при дополнительном измельчении. Следует отметить, что наибольшую потенциальную опасность для космонавтов может представлять вдыхание микронной и субмикронной фракций лунной пыли, поскольку частицы размером 5–10 мкм осаждаются и могут накапливаться в средних и нижних отделах трахеобронхиального дерева, а более мелкие частицы размером 0,5–5 мкм проникают в альвеолы [24, 25].

В целом установлено, что имитаторы лунной пыли могут вызывать умеренную цитотоксичность макрофагов и изменять морфологию клеток. Так, воздействие агглютинированного имитатора JSC-1A привело к значительному снижению жизнеспособности альвеолярных макрофагов, они имели пенистую форму, которая очень напоминала признаки силикоза человека и экспериментального моделирования повреждения лёгких диоксидом кремния у лабораторных животных [26]. В исследованиях китайских учёных [16] показано, что однократное интратрахеальное введение крысам имитаторов лунной пыли приводило к дозозависимым изменениям биомаркеров поражения лёгких. Сравнение степени выраженности таких изменений с результатами, полученными при неоднократном интратра-

хеальном введении суспензий как оригинальных образцов лунной пыли, так и её имитаторов [20, 21, 27], может свидетельствовать о хроноконцентрационном характере лёгочной токсичности. Следует отметить, что оригинальные образцы лунной пыли, доставленные на Землю миссиями «Аполлон-15, -16 и -17», производили в жидкой суспензии значительно большие концентрации гидроксильного радикала, чем земные имитаторы, такие как JSC-1A и минеральный кварц [18, 19].

Конечно, наибольший интерес представляют эксперименты с ингаляционным введением оригинальных образцов лунной пыли. Результаты таких исследований были опубликованы в США в последнее десятилетие в ряде обстоятельных работ [28–31]. Так в работах [29, 30] исследовали продолжительное ингаляционное воздействие на крыс широкого диапазона концентраций пылевой составляющей лунного грунта, собранного во время миссии «Аполлон-14», при режимах экспозиции, моделирующих условия продолжительной работы человека на Луне. Одновременно оценивали токсичность двух хорошо изученных эталонных земных видов пыли — TiO_2 и SiO_2 . Биомаркерами эффектов лёгочной токсичности и цитотоксичности являлись показатели состава бронхоальвеолярной лаважной жидкости, а также обоснованные авторами гематологические, биохимические и гистоморфологические показатели. Были установлены зависимые от концентрации изменения макрофагов, нейтрофилов, лимфоцитов в лаважной жидкости, общего белка и ряда ферментов в крови, а также гистоморфологических признаков, включая воспаление, утолщение перегородки, фиброз и гранулемы в лёгких, которые регистрировались при наблюдении за животными на протяжении 2,5 месяцев после окончания 4-недельного ингаляционного воздействия в концентрациях на уровне 21 мг/м³ и выше. Также был установлен максимальный уровень концентраций пыли (6,8 мг/м³), при котором не выявлялись неблагоприятные изменения биомаркеров у крыс [30].

В целом, оценивая результаты экспериментальных исследований лёгочной токсичности при интратрахеальном и ингаляционном введении оригинальных образцов лунной пыли и её земных имитаторов, можно заключить, что в опытах на мышах и крысах лунная пыль проявляла большую лёгочную токсичность, чем TiO_2 , но меньшую, чем SiO_2 . При планировании будущих экспериментальных исследований ряд из них (токсиколого-гигиеническое нормирование, определение характера возможной профессионально обусловленной патологии) необходимо проводить с использованием оригинальных образцов, доставленных из районов предполагаемого размещения лунной базы и мест проведения работ. В исследованиях, касающихся преимущественно прикладных вопросов обеспечения безопасности и лечебно-профилактических мероприятий, целесообразно использовать имитаторы лунной пыли, адекватные геологии и минералогии места работ на Луне.

Кардиотоксичность. В работе [32] изучалось влияние имитатора лунной пыли CLDS-i (китайский аналог JSC-1A) на сердечную функцию и кардиофиброз. В экспериментах на крысах установлено, что 3-недельное интратрахеальное введение CLDS-i дозозависимо увеличивало изменения ЭКГ и приводило к росту сывороточных воспалительных факторов. Также изменилась экспрессия генов и белков, связанных с фиброзом в тканях миокарда. Таким образом, воздействие имитатора лунной пыли CLDS-i

вызывало системные воспалительные реакции, влияющие на вегетативную функцию и приводящие к воспалительному фиброзу миокарда.

Местное раздражающее действие. О наличии выраженного местного раздражающего действия лунной пыли на слизистые глаз, носоглотки и верхних дыхательных путей свидетельствуют жалобы астронавтов программы «Аполлон», приведённые выше. В ряде случаев раздражение дыхательных путей было настолько сильным, что заставляло астронавтов принимать отхаркивающие средства ещё в условиях экспедиции². В работе [33] представлены результаты исследований местного раздражающего действия и глазной токсичности лунной пыли, доставленной астронавтами экспедиции «Аполлон-14». Тесты *in vitro* и *in vivo* показали, что исследованные образцы лунной пыли не вызывают значительного раздражения глаз. Пыль была классифицирована как обладающая умеренными раздражающими свойствами. По мнению авторов, это означает, что специальных мер защиты от попадания её в глаза не требуется, однако при индивидуальных реакциях может возникнуть необходимость в использовании полностью защищённых очков. Более восприимчивыми к раздражающему действию лунной пыли могут быть также пользователи контактных линз.

Биодоступность и кинетика частиц лунной пыли в организме. Установление закономерностей биокинетики частиц лунной пыли после их поступления в организм ингаляционным путём является весьма сложной задачей, требующей многофакторного анализа. Кинетические характеристики, полученные в земных лабораторных условиях, могут быть существенно модифицированы в условиях микрогравитации. Тем не менее, анализируя имеющиеся данные, можно сформулировать некоторые обобщения о судьбе ингалируемых частиц лунной пыли.

При дыхании воздухом, загрязнённым частицами, устанавливается относительно равновесное состояние между их концентрациями в дыхательном объёме лёгких и в окружающей атмосфере. Большая часть ингалируемых частиц выдыхается, меньшая осажается в различных отделах верхних дыхательных путей, трахеобронхиального дерева и в лёгочных альвеолах. Осаждённые в лёгких частицы могут захватываться макрофагами, удаляться мукоцилиарным путём и/или подвергаться различным транспортным процессам, включая перераспределение частиц из эпителия в интерстиций [34]. Перемещение частиц в кровотоки, ведёт к их последующему накоплению во вторичных органах, а перемещение в перибронхиальные лимфатические узлы — к поральному транспорту и выведению в желудочно-кишечный тракт с возможной энтерогепатической циркуляцией. При этом, как биодоступность, так и кинетика частиц в организме зависит от их химического состава, структуры и размеров. Если для кинетики частиц микрометрового размера существует определенное понимание, по крайней мере, в земных условиях, то процессы кинетики наночастиц находятся в стадии фундаментального изучения. В работе [35] показаны различия в биокинетике вдыхаемых нано- и микрочастиц с точки зрения оценки их токсичности и потенциальных рисков. В ряде исследований установлено, что наноразмерные частицы не только эффективно откладываются в носовой, трахеобронхиальной и альвеолярной областях, но также

транспортируются и перераспределяются между различными органами как за счёт эндоцитоза, так и за счёт эндоцитотических механизмов [36–40].

Сложность изучения процессов биокинетики лунной пыли связана и с её многокомпонентным составом, во многом уникальным для различных областей Луны. Так, электронномикроскопические исследования показывают, что особенности биокинетики и биологической активности образцов лунной пыли могут быть обусловлены наличием в них большого количества наноразмерных частиц, «прилипших» к поверхности более крупных пылинок [41]. Время нахождения в полостях альвеол микрочастиц лунной пыли и наноразмерных частиц, которые авторы характеризовали как «сателлиты», было различным у образцов пыли, доставленных из морского и материкового районов Луны. Через сутки после интратрахеального введения суспензии лунной пыли в полости альвеол крыс были видны частицы лунного грунта из морского района с множеством «сателлитов» на поверхности и со значительно меньшим количеством «сателлитов» на поверхности частиц из материкового района. Через неделю частицы лунного грунта в альвеолах несли уже единичные «сателлиты», а через три недели частицы обнаруживались в интерстициальной ткани практически без «сателлитов» [41]. Эти наблюдения могут косвенно свидетельствовать о различной скорости процессов транспорта нано- и микрочастиц, попавших в лёгкие, но механизмы данного явления нуждаются в изучении.

Одной из возможных причин длительной задержки агглютинированных частиц лунной пыли в лёгких является их высокая порозность, вызванная процессами космического выветривания, что приводит к увеличению площади поверхности частиц и замедлению их поглощения макрофагами [34]. С другой стороны, это создаёт условия, когда накопление макрофагов, повреждённых избыточной генерацией активных форм кислорода частицами с большой площадью поверхности может препятствовать очищению лёгких. Вследствие низкой растворимости время пребывания частиц оливина диаметром 1 мкм в лёгких человека оценивается примерно в 24 года, а частицы размером до 10 мкм могут иметь время пребывания больше, чем средняя продолжительность жизни человека [3].

Специфические виды токсичности. При анализе литературы мы не встретили специальные экспериментальные работы по оценке аллергизирующего действия лунной пыли. Сведения о такой активности основываются на наблюдениях за астронавтами, участвовавшими в программе «Аполлон» [5]. В работе [1] указывается, что для предотвращения аллергических реакций, вызванных действием пыли, астронавты даже были вынуждены спать в шлемах. Случаи развития стойкой аллергической реакции с эозинофилией были отмечены и в земных условиях после распаковки скафандров астронавтов, загрязнённых лунной пылью [42]. Также в доступной литературе нам не встречались специальные экспериментальные исследования иммуотоксичности лунной пыли, помимо уже приведённых данных о реакциях иммуокомпетентных клеток при исследовании общей и лёгочной токсичности. Не найдены работы по целенаправленному исследованию влияния лунной пыли на репродуктивную функцию. Возможно, это связано с тем, что для репродуктивной функции участников лунных экспедиций более значимыми факторами являются радиационный, стрессовый и микрогравитационный. Тем не менее, вероятность репродуктивной

² Обзор по материалам открытой иностранной печати, опубликованной до 1 июня 1971 года. Программа «Аполлон». Ч. 2. ГОНТИ-1. 1971: 423–5.

токсичности лунной пыли нельзя исключать, так как имеются наблюдения о том, что у крыс, подвергшихся ингаляционному воздействию частиц, аналогичных имитаторам лунной пыли, в сперматозоидах развивались мутации и фрагментации ядерной ДНК [43].

Что касается возможных отдалённых последствий воздействия лунной пыли (соматических и наследуемых), которые также относятся к специфическим видам токсического действия (генотоксические, потенциальные мутагенные и канцерогенные свойства), то такие исследования за рубежом находятся на стадии фундаментальных изысканий. Они проводятся с использованием имитаторов лунной пыли. Эти исследования интересны с точки зрения, прежде всего, таких мало изученных аспектов возможного долгосрочного воздействия ингаляции лунной пыли на здоровье человека, как развитие канцерогенеза и нейродегенеративных заболеваний.

В работах [44, 3] показано, что избыточная генерация микрочастицами имитаторов лунной пыли гидроксильного радикала и других активных форм кислорода, приводящая к повреждению ДНК, может ассоциироваться как с краткосрочными, так и с долгосрочными последствиями воздействия на ядерный и митохондриальный геномы. Мутации в ядерной ДНК могут привести к гибели клетки или инициировать процессы злокачественного перерождения. Причём эти механизмы не являются взаимоисключающими, так как погибающие клетки могут передавать сигналы соседним клеткам, способствуя и апоптозу и делению клеток [45, 46]. В случае окислительных повреждений и неполноценной репарации митохондриальной ДНК инициируются нейродегенеративные процессы [47, 48].

В опытах с воздействием имитатора лунного грунта JSC-1A на культуры эпителиальных клеток (A549) карциномы лёгкого человека и выделенных из нейробластомы мышей нейрональных клеток (PCAD, TDCAD) была показана его способность вызывать гибель клеток и повреждение ДНК [49]. Интересно отметить, что JSC-1A испытывался в трех структурных состояниях: нативном (полученный от поставщика); просеянном до ≤ 63 мкм с использованием латунного сита; свежемельчённом до ≤ 7 мкм. Показано, что свежемельчённые фракции имитатора JSC-1A обладали более выраженными цитотоксическими эффектами, чем исходные фракции. Однако их способность генерировать гидроксильный радикал и другие активные формы кислорода в водных суспензиях не коррелировала с выявленными цитотоксическими или генотоксическими эффектами. Кроме того, цитотоксичность JSC-1A не коррелировала с накоплением обнаруживаемых повреждений ДНК. Таким образом, повреждение ДНК не обязательно является критическим компонентом цитотоксичности при действии имитатора лунной пыли JSC-1A на клетки *in vitro*.

Довольно неожиданным результатом этих исследований было то, что эпителиальные клетки лёгкого оказались менее чувствительными к повреждению свежемолотым JSC-1A, чем нейрональные клетки [49]. Указывает ли это различие на более сильные антиоксидантные защитные механизмы в клетках лёгких, чем в нейронах, требует дополнительных исследований. Однако особую актуальность полученные данные приобретают с учётом результатов исследований интраназального и ингаляционного воздействия имитаторов лунной пыли, свидетельствующих о том, что наиболее мелкие частицы ($\leq 0,1$ мкм) могут транспортироваться по сенсорным аксонам обоня-

тельного нерва крыс в головной мозг [38, 50, 51]. Примерно 20% наноразмерных частиц, отложившихся на обонятельной области слизистой оболочки носоглотки крыс, способны перемещаться в обонятельную луковицу головного мозга, которая может обеспечить портал для их проникновения в центральную нервную систему [38]. Воздействие на мышечные наноразмерных частиц, состоящих из TiO_2 , который является одним из основных компонентов имитаторов лунной пыли, также сопровождалось транспортировкой этих наноразмерных частиц в мозг [52]. В работе [53] установлено, что имитатор лунного реголита JSC-1A обладал определенным нейротоксическим потенциалом, вызывая увеличение связывания глутамата с нервным окончанием и изменяя тем самым внеклеточный гомеостаз глутамата в головном мозге крыс. Показано также, что в головном мозге мышечных, подвергшихся ингаляционному воздействию субмикронных и наноразмерных частиц, развивалось нейрональное воспаление, включая повышенную экспрессию воспалительных цитокинов *IL-1 α* , *TNF α* и *NF κ B* [54].

Пока неизвестно насколько глубоко в мозг человека могут проникнуть наночастицы, вдыхаемые с лунной пылью, и к каким последствиям для здоровья, когнитивных функций и работоспособности это может привести. Тем не менее, уже сейчас результаты проводимых фундаментальных исследований позволяют расширить представления, сложившиеся в конце прошлого века о преимущественно лёгочном характере токсичности лунной пыли. Ещё одним проявлением токсичности лунной пыли может быть её способность модифицировать биологические эффекты внешнего облучения, выступая в роли радиомодификатора. Поскольку в основе повреждающего действия на клетки и их ядерный аппарат как частиц лунной пыли, так и ионизирующего излучения лежат общие механизмы, связанные с гиперпродукцией гидроксильного радикала и других активных форм кислорода [2, 44, 55], нельзя исключать возможности синергических эффектов этих факторов, а также снижения радиорезистентности организма после сверхнормативной инкорпорации лунной пыли.

Профпатологические аспекты токсикологии лунной пыли. Относительно непродолжительный контакт ограниченного числа астронавтов с лунной пылью, занесённой в воздушную среду обитаемых модулей на скафандрах и поверхностях оборудования, отсутствие когортных и невозможность эпидемиологических наблюдений не дают пока аргументов об отдалённой и хронической профессиональной патологии, вызванной продолжительным или неоднократным воздействием этого фактора. Характер острой профессиональной патологии при случайном и(или) сверхнормативном воздействии лунной пыли более очевиден, но все равно требует доказательной базы. Вследствие внеземного происхождения и недостаточной изученности лунная пыль или лунный грунт официально не относятся к профессиональным вредным и(или) опасным производственным факторам. По ряду формальных причин и профессия космонавта ещё не получила официального статуса. Тем не менее, в случае осуществления лунных экспедиций с продолжительным пребыванием космонавтов на Луне значимость фактора лунной пыли не вызывает сомнений как для условий их жизнедеятельности, так и для медицины труда.

Анализ приведённых в настоящем обзоре данных о токсикологии лунной пыли свидетельствует о том, что при планировании и организации работ на поверхности

Луны, создании лунных баз для долгосрочного пребывания там человека необходимо предпринимать все меры по снижению степени контакта персонала с лунной пылью. С этой целью должны быть разработаны соответствующие технические средства вентиляции и очистки воздуха, средства контроля чистоты воздуха, средства коллективной и индивидуальной защиты. Опережающими темпами по отношению к разработке технических средств обеспечения обитаемости и безопасности персонала должно быть проведено токсиколого-гигиеническое нормирование лунной пыли для жилых и производственных (рабочая зона) помещений. На этом этапе, в соответствии с руководящими документами по санитарно-гигиеническому нормированию³, производственный химический фактор классифицируется в качестве профессионального вредного и(или) опасного, устанавливается класс опасности, производится включение его в группы веществ, обладающих аллергенным, фиброгенным, канцерогенным действием.

В настоящее время, с учётом имеющихся данных об общей и специфической токсичности лунной пыли, её можно предварительно рассматривать как вредный и(или) опасный производственный химический фактор, а заболевания участников экспедиций, которые могут быть вызваны лунной пылью, предварительно классифицируются как профессиональные заболевания раздела 1 «Заболевания (острые отравления, их последствия, хронические интоксикации), связанные с воздействием производственных химических факторов» Перечня заболеваний, связанных с воздействием вредных и(или) опасных производственных факторов⁴. Не следует забывать и о безопасных условиях труда другого персонала, который будет задействован в исследовательских и производственно-технологических процессах по обращению с лунным грунтом в земных условиях.

Заключение. В связи с переходом отечественной программы освоения Луны человеком к стадии реализации, необходимо решение комплекса организационно-технических и медико-биологических задач по обеспечению безопасного пребывания и работы космонавтов на окололунной орбите и на поверхности Луны. Конечным результатом решения этих задач является предупреждение возможной специфической профессиональной патологии и снижение рисков для здоровья участников экспедиций. Судя по опыту лунных миссий программы «Аполлон», относительно непродолжительный контакт астронавтов с лунной пылью приводил, в основном, к аллергическим реакциям и клиническим проявлениям местного раздражающего действия пыли на слизистые глаз, носоглотки, верхних и средних отделов трахеобронхиального дерева. При многократных и более продолжительных контактах с лунной пылью в условиях длительного пребывания человека на Луне возможно развитие отставленных и отдалённых последствий, характер которых выходит за рамки сложившихся представлений о преимущественно лёгочных проявлениях токсичности лунной пыли.

³ Санитарные правила и нормы СанПиН 1.2.3685-21 «Гигиенические нормативы и требования к обеспечению безопасности и(или) безвредности для человека факторов среды обитания», утвержденные и введенные в действие постановлением Главного государственного санитарного врача Российской Федерации от 28 января 2021 г. № 2.

⁴ Приложение к приказу Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 27 апреля 2012 г. № 417н.

Анализ литературных данных по различным аспектам биологического действия и токсичности, как оригинальных образцов лунной пыли, так и её имитаторов, не позволяет на данном этапе конкретизировать перечень профессиональных заболеваний, обусловленных контактом с лунной пылью. Тем не менее, на основании проведённого теоретического анализа, можно сформулировать следующие обобщения, касающиеся токсичности лунной пыли для человека, и важные для медико-биологических аспектов обеспечения безопасности участников будущих экспедиций на Луну:

1. Результаты экспериментальных исследований свидетельствуют, что в земных условиях лунная пыль не проявляет выраженного общетоксического действия на организм мелких лабораторных животных при разных путях поступления. При токсиколого-гигиеническом нормировании лунной пыли в воздухе обитаемых космических объектов следует ориентироваться, прежде всего, на биомаркеры эффекта и биомаркеры экспозиции, характеризующие лёгочную токсичность и действие на центральную нервную систему, в том числе на поведенческие (когнитивные) функции.

2. Анализ современных представлений о биологических эффектах и токсикологии лунного грунта позволяет выдвинуть предположение об определенной ранжированности органов-мишеней, которые наиболее уязвимы как в плане развития ближайших последствий контакта с лунной пылью, так и в отношении отставленных по времени и отдалённых последствий такого воздействия.

3. Органом-мишенью первого уровня при ингаляции лунной пыли являются лёгкие. Мелкие частицы пыли, попадая в лёгкие даже при однократной ингаляции, будут оставаться там в течение длительного периода времени, определяя выраженность ближайших и вероятность возможных долгосрочных (отставленных и отдалённых) последствий для здоровья. Наноразмерные частицы вызывают более выраженную воспалительную реакцию в лёгких животных, по сравнению с микрочастицами. На уровне теоретического анализа последовательность развития нежелательных реакций со стороны трахеобронхиального дерева и лёгких может быть следующей: местное раздражение — воспаление, отёк — нарушение проходимости дыхательных путей — структурно-функциональные изменения по типу фиброза, пневмокониоза, силикосиликатаза и хронической обструктивной болезни лёгких — инициирование процессов канцерогенеза — рак лёгкого.

4. Проводимые в последнее десятилетие за рубежом фундаментальные исследования позволяют рассматривать головной мозг в качестве органа-мишени второго уровня при ингаляции лунной пыли. Последовательность развития нежелательных реакций со стороны ЦНС при продолжительном воздействии лунной пыли может быть следующей: когнитивные нарушения и снижение умственной работоспособности в ближайший период — состояния, схожие с синдромом хронической усталости в отдалённый период — нейродегенеративные заболевания в долгосрочной перспективе.

5. Имеются единичные работы последних лет, свидетельствующие о дозозависимом кардиотоксическом эффекте при продолжительном воздействии имитаторов лунной пыли в эксперименте. В случае подтверждения данных о фиброзных изменениях миокарда при моделировании ингаляции оригинальных образцов лунной пыли, сердце может рассматриваться в качестве органа-мишени третьего уровня.

6. Влияние лунной пыли на репродуктивную систему и иммунный статус организма, включая восприимчивость к инфекционным и вирусным заболеваниям в отдаленный период, не исследовано.

7. Не выяснены механизмы и закономерности развития отставленных и отдаленных последствий однократного, периодического и непрерывного продолжительного воздействия лунной пыли на организм, не разработаны методы биологической дозиметрии ингаляции лунной пыли и методы оценки рисков воздействия лунной пыли на здоровье человека.

8. Не выявлены характер и закономерности развития эффектов сочетанного воздействия на организм лунной пыли с радиационным и другими неблагоприятными факторами профессиональной деятельности космонавтов на Луне. Практически ничего не известно о возможном вкладе в токсичность лунной пыли содержащихся в ней летучих органических соединений.

В целом, по итогам анализа литературных данных о токсикологии лунной пыли можно сделать предварительное заключение о том, что в качестве возможных ближайших и отставленных эффектов случайного или сверхнормативного воздействия лунной пыли следует рассматривать аллергические реакции, раздражение глаз, слизистых носоглотки, дыхательных путей, нарушения внешнего дыхания, умственной и физической работоспособности, а также

снижение радиорезистентности организма. В качестве потенциальной отдаленной патологии, связанной с действием лунной пыли на организм космонавтов — участников лунных экспедиций, могут рассматриваться фиброзные изменения в лёгких, пневмокониоз, силикосиликатоз, лёгочной канцерогенез и нейродегенеративные заболевания. Механизмы и закономерности развития долгосрочных последствий воздействия лунной пыли на организм нуждаются в изучении.

Результаты теоретического анализа данных о токсичности лунной пыли свидетельствуют о необходимости проведения фундаментальных и прикладных исследований по установлению детерминированного или стохастического характеров причинно-следственных связей вышеуказанных заболеваний с действием лунной пыли на организм. Это позволит в будущем, при реализации отечественной лунной программы, придать лунной пыли официальный статус вредного и(или) опасного производственного химического фактора, а также определить и классифицировать обусловленные контактами с лунной пылью профессиональные заболевания. Соответственно, исследования по определению профессиональной патологии должны быть тесным образом увязаны с токсиколого-гигиеническим нормированием, разработкой комплекса санитарно-гигиенических и лечебно-профилактических мероприятий по обеспечению безопасности участников экспедиции на Луну при контактах с лунной пылью.

Список литературы

1. Scully R.R., Meyers V.E. Risk of adverse health and performance effects of celestial dust exposure. NASA; 2015. <https://api.semanticscholar.org/CorpusID:129034338>
2. Turci F., Corazzari I., Alberto G., Martra G., Fubini B. Free radical chemistry as a means to evaluate lunar dust health hazard in view of future missions to the Moon. *Astrobiology*. 2015; 15(5): 371–380. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25946080> <https://doi.org/10.1089/ast.2014.1216>
3. Hendrix D.A., Hurowitz J.A., Glotch T.D., Schoonen M.A. Olivine Dissolution in Simulated Lung and Gastric Fluid as an Analog to the Behavior of Lunar Particulate Matter Inside the Human Respiratory and Gastrointestinal Systems. *Geohealth*. 2021; 5(11): e2021GH000491. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34849441> <https://doi.org/10.1029/2021GH000491>
4. Gaier J.R. The effects of lunar dust on EVA systems during the Apollo missions. 2007.
5. Wagner S.A. The apollo experience: lessons learned for constellation lunar dust management. NASA Technical Publication TP-2006-213726. Washington, DC: National Aeronautics and Space Administration; 2006. <https://www.researchgate.net/publication/237390468>
6. Khan-Mayberry N. The lunar environment: Determining the health effects of exposure to moon dusts. *Acta Astronautica*. 2008; 63: 1006–1014. <https://doi.org/10.1016/j.actaastro.2008.03.015>
7. Слюта Е.Н. Физико-механические свойства лунного грунта (обзор). *Астрономический вестник*. 2014; 48(5): 358–382.
8. Кустов В.В., Белкин В.И., Кругликов Г.Г. Биологические эффекты лунного грунта. Проблемы космической биологии. Т. 61. А.: Наука, Ленинградское отделение; 1989.
9. Papike J.J., Simon S.B., Laul J.K. Lunar regolith: chemistry, mineralogy, petrology. *Geophysics Reviews*. 1982; 20(4): 761–826. <https://doi.org/10.1029/RG020i004p00761>
10. Викторов С.В., Чесноков В.И. Химия лунного грунта. М.: Знание; 1978.
11. Мохов А.В., Карташов П.М., Богатилов О.А. Луна под микроскопом. Новые данные по минералогии Луны. М.: Наука; 2007.
12. Wentworth S.J., Keller L.P., McKay D.S., Morris R.V. Space weathering on the moon: patina on Apollo 17 samples 75075 and 76015. *Meteor Planet Sci*. 1999; 34: 593–603.
13. Park J., Liu Y., Kihm K.D., Taylor L.A. Characterization of lunar dust for toxicological studies. I: Particle size distribution. *J Aerosp Eng*. 2008; 21: 266–271. [https://doi.org/10.1061/\(ASCE\)0893-1321\(2008\)21:4\(266\)](https://doi.org/10.1061/(ASCE)0893-1321(2008)21:4(266))
14. Кустов В.В., Белкин В.И., Бугарь К.П., Жаров В.В. Исследование биологического действия лунного грунта при его интратрахеальном введении. *Космические исследования*. 1980; 18(6): 947–949.
15. Бацура Ю.Д., Кругликов Г.Г., Арутюнов В.Д. Морфология экспериментального пневмокониоза, развивающегося под действием лунного грунта. *Бюлл. экспер. биологии и медицины*. 1981; 9: 7–12.
16. Sun Y., Liu J.G., Zheng Y.C., Xiao C.-L., Wan B., Guo L. et al. Research on rat's pulmonary acute injury induced by lunar soil simulant. *J Chin Med Assoc*. 2018; 81: 133–140. <https://doi.org/10.1016/j.jcma.2016.10.016>
17. Величковский Б.Т. Фиброгенные пыли. Особенности строения и механизма действия. Горький: Волго-Вятское книжное изд-во; 1980.
18. Wallace W.T., Phillips C.J., Jeevarajan A.S., Chen B., Taylor L.A. Nanophase iron enhanced chemical reactivity of ground lunar soil. *Earth and Planetary Science Letters*. 2010; 295(3–4): 571–577. <https://doi.org/10.1016/j.epsl.2010.04.042>
19. Wallace W.T., Taylor L.A., Liu Y., Cooper B.L., McKay D.S., Chen B., Jeevarajan A.S. Lunar dust and lunar simulant activation and monitoring. *Meteorit Planet Sci*. 2009; 44: 961–970. <https://doi.org/10.1111/j.1945-5100.2009.tb00781.x>
20. Lam C.-W., James J.T., Balis J., Cowper S., Balis J., Muro-Cacho C. Pulmonary toxicity of simulated lunar and Martian dusts in mice: I. Histopathology 7 and 90 days after intratracheal instillation. *Inhal Toxicol*. 2002; 14: 901–916. <https://doi.org/10.1080/08958370290084683>
21. Lam C.-W., James J.T., Latch J.N., Hamilton R.F. Jr., Holian A. Pulmonary toxicity of simulated lunar and Martian dusts in mice: II. Biomarkers of acute responses after intratracheal

- instillation. *Inhal Toxicol.* 2002; 14: 917–928. <https://doi.org/10.1080/08958370290084692>
22. Latch J.N., Hamilton R.F. Jr., Holian A., James J.T., Lam C.-W. Toxicity of lunar and martian dust simulants to alveolar macrophages isolated from human volunteers. *Inhal Toxicol.* 2008; 20: 157–165. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18236230> <https://doi.org/10.1080/08958370701821219>
 23. Linnarsson D., Carpenter J., Fubini B., Gerde P., Karlsson L.L., Loftus D. et al. Toxicity of lunar dust. *Planet. Space Sci.* 2012; 74: 57–71. <https://doi.org/10.1016/j.pss.2012.05.023>
 24. McKay D., Cooper B., Taylor L., James J., Thomas Keprta K., Pieters, C. et al. Physicochemical properties of respirable size lunar dust. *Acta Astronautica.* 2015; 107: 163–176. <https://doi.org/10.1016/j.actaastro.2014.10.032>
 25. Jabbal S., Poli G., Lipworth B. Does size really matter?: Relationship of particle size to lung deposition and exhaled fraction. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 2017; 139(6): 2013–2014. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.11.036> <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28087325>
 26. Li M., Thompson K.K., Nissen J.C., Hendrix D.A., Hurowitz J.A., Tsirka S.E. Lunar soil simulants alter macrophage survival and function. *Journal of Applied Toxicology.* 2019; 39(10): 1413–1423. <https://doi.org/10.1002/jat.3827> <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31319435>
 27. Sun Y., Liu J.G., Zheng Y.C., Li X., Zhou B., Lv Z. Mechanisms involved in inflammatory pulmonary fibrosis induced by lunar dust simulant in rats. *Environmental Toxicology.* 2019; 34(2): 131–140. <https://doi.org/10.1002/tox.22665>
 28. James J.T., Lam C.-W., Santana P., Scully R.R. Estimate of safe human exposure levels for lunar dust based on comparative benchmark dose modeling. *Inhal Toxicol.* 2013; 25: 243–256. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23614726> <https://doi.org/10.3109/08958378.2013.777821>
 29. Scully R.R., Lam C.-W., James J.T. Estimating safe human exposure levels for lunar dust using benchmark dose modeling of data from inhalation studies in rats. *Inhal Toxicol.* 2013; 25(14): 785–793. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24304305> <https://doi.org/10.3109/08958378.2013.849315>
 30. Lam C.-W., Scully R.R., Zhang Y., Renne R.A., Hunter R.L., McCluskey R.A. et al. Toxicity of lunar dust assessed in inhalation exposed rats. *Inhal Toxicol.* 2013; 25(12): 661–678. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24102467> <https://doi.org/10.3109/08958378.2013.833660>
 31. James J.T., Lam C.-W., Scully R.R., Meyers V.E., McCoy J. *Lunar dust toxicity: Final report.* NASA, 2014. <https://clck.ru/bmsBY>
 32. Sun Y., Zhang L., Liu J., Zhang X., Su Y., Yin Q. et al. Effects of lunar dust simulant on cardiac function and fibrosis in rats. *Toxicol Res (Camb).* 2019; 8(4): 499–508. <https://doi.org/10.1039/c8tx00329g>
 33. Meyers V.E., Garcia H.D., Monds K., Cooper B.L., James J.T. Ocular toxicity of authentic lunar dust. *BMC Ophthalmology.* 2012; 12: 26–33. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22817808> <https://doi.org/10.1186/1471-2415-12-26>
 34. Bos P.M., Gosens I., Geraets L., Delmaar C., Cassee F.R. Pulmonary toxicity in rats following inhalation exposure to poorly soluble particles: The issue of impaired clearance and the relevance for human health hazard and risk assessment. *Regulatory Toxicology and Pharmacology.* 2019; 109: 104498. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31604110> <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2019.104498>
 35. Kreyling W.G., Semmler-Behnke M., Takenaka S., Moller W. Differences in the biokinetics of inhaled nano-versus micrometer-sized particles. *Acc Chem Res.* 2012; 46: 714–722. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22980029> <https://doi.org/10.1021/ar300043r>
 36. Mikawa M., Kato H., Okumura M., Narazaki M., Kanazawa Y., Miwa N. et al. Paramagnetic water-soluble metallofullerenes having the highest relaxivity for MRI contrast agents. *Bioconjug Chem.* 2001; 12: 510–514. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11459454> <https://doi.org/10.1021/bc000136m>
 37. Qingnuan L., Yan X., Xiaodong Z., Ruili L., Quiqui D., Xiaoguang S. et al. Preparation of (99m)Tc-C(60)(OH)(x) and its biodistribution studies. *Nucl Med Biol.* 2002; 29: 707–710. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12234597> [https://doi.org/10.1016/s0969-8051\(02\)00313-x](https://doi.org/10.1016/s0969-8051(02)00313-x)
 38. Oberdörster G., Sharp Z., Atudorei V., Elder A., Gelein R., Kreyling W. et al. Translocation of inhaled ultrafine particles to the brain. *Inhal Toxicol.* 2004; 16: 437–445. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15204759> <https://doi.org/10.1080/08958370490439597>
 39. Wang H., Wang J., Deng X., Sun H., Shi Z., Gu Z. et al. Biodistribution of carbon single-wall carbon nanotubes in mice. *J Nanosci Nanotechnol.* 2004; 4: 1019–1024. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15656196> <https://doi.org/10.1166/jnn.2004.146>
 40. Xia T., Kovochich M., Liong M., Zink J.I., Nel A.E. Cationic polystyrene nanosphere toxicity depends on cell-specific endocytic and mitochondrial injury pathways. *ACS Nano.* 2008; 2: 85–96. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19206551> <https://doi.org/10.1021/nn700256c>
 41. Величковский Б.Т., Кругликов Г.Г. Дискуссионные вопросы о влиянии частиц нанометрового диапазона на органы дыхания. *Пульмонология.* 2011; 3: 5–8. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2011-0-3-5-8>
 42. Scheuring R.A., Jones J.A., Novak J.D., Polk J.D., Gillis D.B., Schmid J. et al. The Apollo Medical Operations Project: recommendations to improve crew health and performance for future exploration missions and lunar surface operations. *Acta Astronaut.* 2008; 63: 980–987. <https://doi.org/10.1016/j.actaastro.2007.12.065>
 43. Yauk C., Polyzos A., Rowan Carroll A., Somers C.M., Godschalk R.W., Van Schooten F.J. et al. Germ-line mutations, DNA damage, and global hypermethylation in mice exposed to particulate air pollution in an urban/industrial location. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.* 2008; 105(2): 605–610. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18195365> <https://doi.org/10.1073/pnas.0705896105>
 44. Hendrix D.A., Port S.T., Hurowitz J.A., Schoonen M.A. Measurement of OH* generation by pulverized minerals using Electron Spin Resonance spectroscopy and implications for the reactivity of planetary regolith. *Geohealth.* 2019; 3(1): 28–42. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32159020> <https://doi.org/10.1029/2018gh000175>
 45. Roos W.P., Kaina B. DNA damage induced cell death: from specific DNA lesions to the DNA damage response and apoptosis. *Cancer Letters.* 2013; 332(2): 237–248. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22261329> <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2012.01.007>
 46. Roos W.P., Thomas A.D., Kaina B. DNA damage and the balance between survival and death in cancer biology. *Nature Reviews. Cancer.* 2016; 16(1): 20–33. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26678314> <https://doi.org/10.1038/nrc.2015.2>
 47. Хавинсон В.Х., Баринов В.А., Арутюнян А.В., Малинин В.В. *Свободнорадикальное окисление и старение.* СПб.: Наука; 2003.
 48. Cha M.Y., Kim D.K., Mook-Jung I. The role of mitochondrial DNA mutation on neurodegenerative diseases. *Experimental & Molecular Medicine.* 2015; 47. <https://doi.org/10.1038/emmm.2014.122>
 49. Caston R., Luc K., Hendrix D., Hurowitz J.A., Demple B. Assessing toxicity and nuclear and mitochondrial DNA damage caused by exposure of mammalian cells to Lunar regolith simulants. *Geohealth.* 2018; 2(4): 139–148. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32159013> <https://doi.org/10.1002/2017GH000125>
 50. Oberdörster G., Oberdörster E., Oberdörster J. Nanotoxicology: an emerging discipline evolving from studies of ultrafine particles. *Environmental Health Perspectives.* 2005; 113(7): 823–839. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16002369> <https://doi.org/10.1289/ehp.7339>

51. Hopkins L.E., Patchin E.S., Chiu P.L., Brandenberger C., Smiley J.S., Pinkerton K.E. Nose-to-brain transport of aerosolised quantum dots following acute exposure. *Nanotoxicology*. 2014; 8(8): 885–893. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24040866> <https://doi.org/10.3109/17435390.2013.842267>
52. Takeda K., Suzuki K.I., Ishihara A., Kubo-Irie M., Fujimoto R., Tabata M. et al. Nanoparticles transferred from pregnant mice to their offspring can damage the genital and cranial nerve systems. *J Health Sci*. 2009; 55: 95–102. <https://doi.org/10.1248/jhs.55.95>
53. Krisanova N., Kasatkina L., Sivko R., Borysov A., Nazarova A., Slenzka K. et al. Neurotoxic Potential of Lunar and Martian Dust: Influence on Em, Proton Gradient, Active Transport, and Binding of Glutamate in Rat Brain Nerve Terminals. *Astrobiology*. 2013; 13: 679–692. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23919751> <https://doi.org/10.1089/ast.2012.0950>
54. Campbell A., Oldham M., Becaria A., Bondy S.C., Meacher D., Sioutas C. et al. Particulate matter in polluted air may increase biomarkers of inflammation in mouse brain. *Neurotoxicology*. 2005; 26(1): 133–140. <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2004.08.003>
55. Ушаков И.Б. Космос. Радиация. Человек (Радиационный барьер в межпланетных полетах). М.: Научная книга; 2021.
-

Vladimir A. Barinov^{1,2}, Igor B. Ushakov³**Toxicology of lunar dust in the aspect of possible occupational pathology of astronauts participating in an expedition to the Moon (review)**¹Scientific and Clinical Center of Toxicology named after Academician S.N. Golikov, 1, Bekhtereva st., St. Petersburg, 192019;²North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, 47, Piskarevskij Ave., St. Petersburg, 195067;³State Scientific Center of the Russian Federation — Federal Medical Biophysical Center named after A.I. Burnazyan, 46, Zhivopisnaya st., Moscow, 123182

Introduction. Lunar dust is a new potentially dangerous factor to Russian space medicine, which astronauts participating in lunar expeditions will inevitably face when carrying out their professional activities. Therefore, a comprehensive study of the toxicity and danger of lunar dust, its classification as an occupational harmful and(or) dangerous production factor, characterization, and assessment of the likelihood of developing occupational pathology in acute, subacute, and chronic exposure are relevant. Furthermore, the solution of these tasks will make it possible to justify the appropriate therapeutic and preventive measures, the implementation of which is necessary both in the conditions of lunar expeditions and after returning from them.

The study aims to evaluate the possibility of developing professionally caused diseases associated with the action of lunar dust in astronauts based on a comprehensive analysis of modern ideas about the biological effects and toxicity of lunar dust.

Materials and methods. Scientists have summarized the data of domestic and foreign literature on the toxicology of lunar dust, including general toxicity, pulmonary toxicity, local irritant effect, specific types of toxicity, bioavailability, and kinetics of lunar dust particles in the body. In addition, the authors analyzed the professional pathological aspects of the toxicology of lunar dust.

Results. The researchers put forward an assumption about the ranking of target organs that are most vulnerable in terms of the development of the immediate consequences of contact with lunar dust and concerning the delayed and long-term implications of such exposure. Based on the results of the analysis of literature data on the toxicology of lunar dust, the authors made a preliminary conclusion that as possible immediate and left effects of accidental and excess exposure to lunar dust, scientists consider allergic reactions, irritation of the eyes, mucous membranes of the nasopharynx, respiratory tract, respiratory disorders, mental and physical performance, as well as a decrease in radioresistance of the body. As a potential long-term pathology associated with the impact of lunar dust on the body of astronauts participating in lunar expeditions, scientists propose to consider fibrous changes in the lungs, pneumoconiosis, silicosis, pulmonary carcinogenesis, and neurodegenerative diseases. In addition, it is necessary to study the mechanisms and patterns of long-term effects of exposure to lunar dust on the body.

Conclusions. Research on toxicological and hygienic rationing should be the basis for developing a set of sanitary and clean and therapeutic, and preventive measures to ensure the safety of participants of the expedition to the Moon in contact with lunar dust. In addition, it is possible to establish the official status of a harmful and(or) dangerous production chemical factor for lunar dust and identify and classify occupational diseases caused by contact with lunar dust.

Keywords: lunar dust; local irritant effect; general toxicity; pulmonary toxicity; astronauts' health; professionally caused diseases; lung fibrosis; pneumoconiosis; cancer; neurodegenerative diseases; review

For citation: Barinov V.A., Ushakov I.B. Toxicology of lunar dust in the aspect of possible professional pathology of astronauts participating in the expedition to the Moon. *Med. truda i prom. ekol.* 2022; 62(2): 72–90. <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2022-62-2-72-90> (in Russian)

For correspondence: Vladimir A. Barinov, leading researcher of the laboratory of medical problems of chemical safety of Federal State Budgetary Institution «Scientific and Clinical Center of Toxicology named after Academician S.N. Golikov of the Federal Medical and Biological Agency», doctor of medical sciences, professor. E-mail: vladbar.57@yandex.ru

Information about authors: Vladimir A. Barinov <https://orcid.org/0000-0002-3276-8036>

<https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57191163581>

Igor B. Ushakov

<https://orcid.org/0000-0002-0270-8622>

<https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=7102677521>

<https://publons.com/researcher/2185041/igor-b-ushakov/>

Contribution.

All authors — the concept and design of the study;

Barinov V.A. — data collection, analysis and interpretation, text writing;

Ushakov I.B. — editing, making fundamental changes, approving the final version of the article.

Funding. The study had no funding.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

Received: 15.01.2022 / Accepted: 25.01.2022 / Published: 25.03.2022

Introduction. Although scientists began studying the biological effects of lunar soil more than half a century ago, interest in this issue has increased markedly in some countries in recent decades. According to news agencies¹, the United States, the European Union, the Russian Federation, China, India, and Japan have announced plans to explore the Moon in the XXI century. The most ambitious programs include: crewed flights, the landing of expeditions, the creation of habitable lunar bases for an extended stay of a person on the Moon. In these programs, scientists pay attention to ensuring the toxicological safety of expedition participants during their contact with lunar dust. Lunar dust is a potentially new

dangerous factor to Russian space medicine, which astronauts participating in moon expeditions will inevitably face when carrying out their professional activities. Some publications draw attention to the health risks of participants of trips to the Moon, which may have contact with dust in addition to radiation and other leading occupational hazards [1–3].

The Moon has no atmosphere, so micrometeorites and charged particles constantly bombarded its soil. As a result, the lunar soil (regolith) becomes electrostatically charged and acquires adhesive properties not characteristic of terrestrial conditions because the lunar soil grains do not have an oxide film. According to the testimony of American astronauts, during the Apollo missions, they introduced

¹ https://ru.wikipedia.org/wiki/Исследование_Луны

lunar dust into the descent modules on their spacesuits [4]. Astronaut Harrison Schmitt (Apollo-17) described the reaction to inhaling air polluted with the minor dust after removing the spacesuit, which he called "lunar hay fever" — sneezing, watery eyes and sore throat [5]. Other astronauts also complained of tearfulness, sore throat, coughing, and frequent sneezing due to inhaling dust that stuck to their spacesuits [6]. In addition, the regolith had the smell of gunpowder, burning, and spent pistons, which also caused odorimetric discomfort for astronauts. After the command modules entered the atmosphere, despite the use of vacuum cleaners and the frequent change of filters of the ventilation system, dust particles remained in it for a long time, slowly settling and polluting, thereby, the internal surfaces. It significantly complicated the astronauts' activities and caused complaints after returning to Earth [1].

We noted that in the expeditions of the Apollo program in the period from 1969 to 1972, there was a relatively short actual contact of a small number of people (there were 18 astronauts in total in the lunar and command modules, 12 of them worked on the surface of the Moon) with lunar dust. This fact predetermined the registration of only the immediate consequences of such effects, mainly related to allergic reactions and local irritant effects. With regular work on the surface of the Moon and a person staying in the conditions of lunar bases, multiple and more prolonged contacts are possible, which increases the likelihood of the development of delayed and long-term consequences of the action of lunar dust on the body. It determines the need to solve a complex of organizational, technical, and biomedical tasks to prevent possible professionally caused pathology and reduce the health risks of the expedition participants caused by the effect of lunar dust on them. Among the biomedical functions, a comprehensive study of the toxicity and danger of lunar dust, toxicological and hygienic rationing and classification of it as an occupational harmful and(or) dangerous production factor, characterization and assessment of the likelihood of the development of occupational pathology caused by its acute, subacute, and chronic exposure is relevant. The solution of these tasks will make it possible to justify the appropriate therapeutic and preventive measures, the implementation of which is possible and necessary both in the conditions of lunar expeditions and after returning from them.

The study aims to evaluate the possibility of developing professionally caused diseases associated with the action of lunar dust in astronauts based on a comprehensive analysis

of modern ideas about the biological effects and toxicity of lunar soil.

Brief description of the composition and physicochemical properties of the lunar soil. Regolith covered the upper layer of the Moon, a loose debris-dust material, the thickness of which in most of the studied places ranged from a few centimeters to a dozen meters or more [7]. Regolith particles have an average size of 45 to 100 micrometers [3], which is comparable to the thickness of human hair. The color of the regolith is mainly dark gray, sometimes coal-black, in larger particles with a mirror sheen. Under microscopy, the color gamut is more diverse. Regolith easily sticks together into separate loose lumps, and regolith practically does not get wet in water [8]. Studies of the structure and mineral composition of the lunar soil show that it consists of fragments of igneous rocks, minerals, glass, breccias of shock-explosive origin, agglutinates unique to the Moon, and clusters of molten particles [9]. The minerals found in the lunar soil include igneous rocks gabbro and norite and heavy ore metals, among which there are ilmenite (titanium ironstone), olivine, augite, and silicate rocks. There are metallic iron particles in the regolith of both lunar seas and continents, and regolith is very dry compared to the Earth's soil [8]. The chemical composition of the lunar regolith consists of 99% oxygen, silicon, aluminum, calcium, iron, magnesium, and titanium. Most of the remaining 1% is manganese, potassium, sodium, phosphorus, sulfur, and chromium. Zirconium, barium, nickel, yttrium, and strontium are also present from 0.1% to 0.02%. Vanadium, niobium, cobalt, copper, rubidium, carbon, and other chemical elements were found in even smaller quantities [10].

The samples of lunar soil can have noticeable differences in their composition even if they are from the same area of the Moon. In the 1970s, researchers established certain patterns of the chemical composition and structure of regolith from marine and mainland areas based on the results of the analysis of samples delivered to Earth under the Apollo and Moon programs [10].

The table shows data on the content of oxides of the main rock-forming elements in them.

At the end of the 1990s, scientists have carried out studies of lunar soil samples on a new generation of electron microscopes with an emphasis on the thinnest fraction of regolith — less than 74 microns [11]. In it, scientists have discovered over a hundred micron-sized phases new to the Moon, of which scientists have not met more than forty phases on Earth in natural conditions. Furthermore, the

Table

The chemical composition (%) of the lunar regolith [10]

Elements (oxides)	Marine areas		Mainland areas	
	"Moon-16" (Sea of Abundance)	"Apollo-15" (Sea of Rains)	"Moon-20" (mountainous region between the Sea of Abundance and the Sea of Crises)	"Apollo-17" (Tavr-Litrov)
SiO ₂	42.95	45.0	44.2	48.5
TiO ₂	5.5	2.54	0.32	0.95
Al ₂ O ₃	13.88	8.9	19.1	17.2
FeO	20.17	22.21	6.91	11.4
MgO	6.05	9.08	13.37	8.94
CaO	10.8	10.27	13.3	11.6
Na ₂ O	0.23	0.28	0.48	0.40
K ₂ O	0.16	0.03	0.47	0.25

presence of coating of these structures with thin glass films characteristic of lunar regolith particles testified to preserving the mineral phases formed on the Moon in the conditions of the Earth's atmosphere [7, 11]. Thus, the researchers can find traces of almost all elements ranging from the ppb level to the ppm level in the lunar dust. It is necessary to pay attention to nanoscale phases of completely reduced metallic iron (nanophase iron), which is not contained in terrestrial minerals [12].

In general, the lunar regolith contains about 20% of dust (diameter ≤ 20 microns) by mass and 1–2% of fine and minimal dust (≤ 3 microns) [13]. The dust component of the lunar regolith is the most biologically significant, so in the future, we will mainly use the term "lunar dust." Despite the unofficial nature of this term, researchers widely use it in the scientific literature, and it is more suitable for describing toxicological studies than the terms "lunar soil" or "lunar regolith."

Biological effects and toxicology of lunar dust.

General toxicity. Information about the known toxicity of lunar regolith from the marine ("Moon-16") and mainland ("Moon-20") regions of the Moon V.V. Kustov and V.I. Belkin are described in detail in their works. The results of the pieces had been published in the Soviet Union from the late 70s to the late 80s of the last century [8, 14, 15]. These studies evaluated the effects of a single exposure to lunar dust in various (intravenous, intragastric, intraperitoneal, intratracheal) routes of administration into the body of small laboratory animals — mice and rats. The most interesting are the results of studies on rats with the intratracheal injection of lunar dust from the marine and mainland regions of the Moon [8]. The researchers critically evaluated the methodology due to intratracheal instillation of large amounts (50 mg) of dust [2, 16]. We consider them unique and extremely important in assessing the extended acute toxicity of lunar dust with a duration of observation of animals 180 days after exposure. In addition, unlike American researchers, their Soviet colleagues had minimal resources of the original lunar dust, which did not allow for inhalation or repeated exposure.

Toxicological studies have shown that a single intratracheal injection of 50 mg of suspension of both samples (mainland and marine) of lunar dust to rats did not cause the death of animals and did not even lead to noticeable manifestations of general toxic effects according to the criteria of general condition, behavioral activity, external respiration. In the first weeks after introducing both samples of moon dust in the blood of rats, the scientists have identified changes in some hematological and biochemical parameters indicating a weakly expressed general toxic effect. More significant changes affecting the manifestations of general toxicity (an increase in respiratory rate, a change in its rhythm, a decrease in oxygen consumption, signs of microcytic hypochromic anemia) developed at a later date — from 3 to 6 months [8]. They were characteristic of the early formation of siliotic changes in the lungs [17].

Pulmonary toxicity. The researchers have identified the most pronounced changes after a single intratracheal injection of suspensions of both lunar dust samples from the lungs [8]. First of all, they evaluated the influence of lunar dust on alveolar macrophages' structural and functional state since they are one of the first lines of defense against inhaled solid particles. Furthermore, phagocytosis of dust particles occupies a central place in the pathogenesis of

pneumoconiosis and the mechanisms of self-purification of the lungs from dust [17]. On the other hand, macrophages located in the alveolar parts of the lungs constitute one of the last lines of defense against inhaled particles before they enter the bloodstream. For three months of observations after the intratracheal introduction of lunar dust, the scientists have discovered changes in alveolar macrophages that phagocytized particles. Macrophages with moderate death generally retained phagocytic activity, providing a sufficient level of purification of the respiratory parts of the lungs from the injected particles. After six months, no dust particles in the lung alveoli [8].

As for structural changes in the lungs, three months after the intratracheal introduction of suspensions of both lunar dust samples, the researchers noted an increase in the thickness of the aerogemetic barrier, they revealed in the structure of the basal layer of which a significant quantity of tropocollagen and collagen fibrils, forming the morphological basis of pneumoconiosis developing in the aerogemetic barrier zone. At the same time, they observed the blocking of the terminal link of the lymphatic capillary network of the lungs, which led to the formation of perivascular and peribronchial reticulohistiocytic tissue with a large number of immunocompetent cells, which was a sign of a developing inflammatory reaction of an allergic nature. 6 months after the intratracheal administration of moon dust in the lungs, there was a picture of the development of pneumoconiosis of the cell-proliferative type with diffuse perivascular and peribronchial fibrosis of the lung tissue. The studied samples of lunar dust had moderate fibrogenic activity, significantly less than silicon dioxide. For this reason, there were no apparent signs of oxygen deficiency, chronic hypoxia, and increased formation of endogenous carbon monoxide in animals, which was typical in the control group of animals with a more pronounced fibrous process after intratracheal administration of 50 mg of silicon dioxide [8].

We note that the lunar soil from the marine area, in which basalts predominated, had more biological activity than the mainland, rich in aluminosilicates. Back in the late 80s of the last century, scientists believed that samples from the marine region of the Moon contained three times more nanoscale superparamagnetic iron [8]. In later works [18, 19], the researchers showed that the presence of metallic iron in the nanophase (np-Fe) in the lunar soil led to a significant increase in reactivity, and dust from the marine areas of the lunar surface showed greater reactivity than dust from high-altitude regions, even when the samples had the exact content of metallic iron. Considering that metallic iron in the nanophase is mainly localized at the edges of dust particles, scientists believe this is the main of many chemical factors determining the toxicity of lunar dust [19].

Abroad, the researchers carried out the most experimental works on the pulmonary toxicity of lunar dust using ground-up terrestrial analogs of lunar soil, which scientists also called imitators or simulators of lunar dust [16, 20–23]. There are more than 20 such simulators [7]. They used the following standard lunar dust simulators: JSC-1A (Johnson Space Center 1, USA); MLS-2 (Minnesota Lunar Simulant 2, USA); FJS-2 (Fuji Japanese Simulant, Japan); CLRS (Chinese Lunar Regolith Simulant, China). The average diameter of the simulator particles is 86 microns, which is close to the average size of regolith microparticles from the "Apollo-14" landing sites. The researchers receive smaller fractions by sieving simulators or by additional grinding. The greatest potential

danger for astronauts is inhaling micron and submicron bits of lunar dust since particles of 5–10 microns in size. The particles are deposited and accumulate in the middle and lower sections of the tracheobronchial tree, and smaller particles of 0.5–5 microns in size penetrate the alveoli [24, 25].

In general, scientists established that moon dust simulators could cause moderate cytotoxicity of macrophages and change cell morphology. Thus, exposure to the agglutinated JSC-1A simulator led to a significant decrease in the viability of alveolar macrophages, and they had a foamy shape that closely resembled signs of human silicosis and experimental modeling of lung damage by silicon dioxide in laboratory animals [26]. Chinese scientists [16] showed in their works that a single intratracheal administration of moon dust imitators to rats led to dose-dependent changes in biomarkers of lung damage. A comparison of the severity of such changes with the results obtained with repeated intratracheal administration of suspensions of both original samples of lunar dust and its imitators [20, 21, 27] may indicate the chronoconcentration nature of pulmonary toxicity. The actual lunar dust samples delivered to Earth by the Apollo-15, -16, and -17 missions produced significantly higher hydroxyl radical concentrations in a liquid suspension than terrestrial simulators such as JSC-1A and mineral quartz [18, 19].

Of course, experiments with the inhalation introduction of original samples of lunar dust are of the most significant interest. The USA published the results of such studies in the last decade in some extensive papers [28–31]. Thus, in the works [29, 30], scientists investigated the prolonged inhalation effect on rats of a comprehensive concentration range of the dust component of the lunar soil collected during the "Apollo-14" mission under exposure modes that simulate the conditions of long-term human work on the Moon. At the same time, the researchers evaluated the toxicity of two well-studied reference terrestrial dust species, TiO_2 and SiO_2 . Biomarkers of the effects of pulmonary toxicity and cytotoxicity were indicators of the composition of bronchoalveolar lavage fluid, as well as hematological, biochemical, and histomorphological indicators substantiated by the authors. Scientists have established concentration-dependent changes of macrophages, neutrophils, lymphocytes in lavage fluid, total protein, and some enzymes in the blood, as well as histomorphological signs, including inflammation, thickening of the septum, fibrosis, and granulomas in the lungs, which researchers recorded during observation of animals for 2.5 months after the end of 4-week inhalation exposure at concentrations of 21 mg/m³ and higher. They also established the maximum level of dust concentrations (6.8 mg/m³), at which no adverse changes in biomarker's rats [30].

In general, evaluating the results of experimental studies of pulmonary toxicity with intratracheal and inhalation administration of original samples of lunar dust and its terrestrial simulators, scientists concluded that in experiments on mice and rats, lunar dust showed more significant pulmonary toxicity than TiO_2 but less than SiO_2 . Therefore, when planning future experimental studies, a number of them (toxicological and hygienic rationing, determination of the nature of a possible professionally conditioned pathology), scientists recommend using original samples delivered from the areas of the proposed location lunar base and work sites. In studies concerning mainly applied issues of safety and therapeutic and preventive measures, it is advisable to

use simulators of lunar dust, adequate to the geology and mineralogy of the place of work on the Moon.

Cardiotoxicity. In work [32], scientists studied the influence of the lunar dust simulator CLDS-i (the Chinese equivalent of JSC-1A) on cardiac function and cardio fibrosis. In experiments on rats, the researchers found that a 3-week intratracheal introduction of CLDS-i dose-dependent increased ECG changes and led to an increase in serum inflammatory factors. The expression of genes and proteins associated with fibrosis in myocardial tissues also has changed. Thus, exposure to the CLDS-i lunar dust simulator caused systemic inflammatory reactions affecting autonomic function and leading to inflammatory myocardial fibrosis.

Local irritant effect. The astronauts of the Apollo program testified to the presence of a pronounced local irritating impact of lunar dust on the mucous membrane of the eyes, nasopharynx, and upper respiratory tract. In some cases, the irritation of the respiratory tract was so intense that it forced the astronauts to take expectorants even in the conditions of the expedition². The paper [33] presents the results of studies of the local irritant effect and ocular toxicity of lunar dust delivered by the astronauts of the Apollo 14 expedition. In vitro and in vivo tests have shown that the studied lunar dust samples do not cause significant eye irritation. However, the scientists classified the dust as having moderate irritating properties. According to the authors, this means that astronauts can do without special protection measures against getting lunar dust in their eyes. However, it may be necessary to use fully protected glasses with individual reactions. In addition, contact lens users may also be more susceptible to the irritating effects of lunar dust.

Bioavailability and kinetics of lunar dust particles in the body. Establishing the laws of the biokinetics of lunar dust particles after they enter the body by inhalation is a complicated task that requires multifactorial analysis. Nevertheless, it is possible to modify the kinetic characteristics obtained in terrestrial laboratories under microgravity conditions. Nevertheless, it is possible to formulate some generalizations about the fate of inhaled lunar dust particles by analyzing the available data.

When breathing air contaminated with particles, there is a relatively equilibrium state between their concentrations in the respiratory volume of the lungs and the surrounding atmosphere. Macrophages can capture particles deposited in the lungs. It is possible to remove these particles using the mucociliary way or other transport processes, including redistributing particles from the epithelium to the interstitium [34]. The movement of particles into the bloodstream leads to their subsequent accumulation in secondary organs. The action into the peribronchial lymph nodes leads to portal transport and excretion into the gastrointestinal tract with possible enterohepatic circulation. At the same time, both the bioavailability and kinetics of particles in the body depend on their chemical composition, structure, and size. There is a specific understanding of the kinetics of micrometersized particles, at least in terrestrial conditions. The processes of the kinetics of nanoparticles are at the stage of the fundamental study. The work [35] shows differences in the biokinetics of inhaled nano- and microparticles in assessing their toxicity and potential risks. In several studies, scientists have found that nanoscale

² A review based on the materials of the open foreign press published before June 1, 1971. The Apollo Program. Part 2. GONTI-1. 1971: t 423-5.

particles enter the nasal, tracheobronchial, and alveolar regions and penetrate various organs due to non-endocytic mechanisms [36–40].

There is a close connection between the complexity of studying the processes of biokinetics of lunar dust and its multi-component composition, which is mainly unique for various regions of the Moon. The scientists have identified during electron microscopic studies that the features of the biokinetics and biological activity of lunar dust samples may be due to the presence of a large number of nanoscale particles "adhering" to the surface of larger dust particles [41]. The time spent in the cavities of the alveoli of microparticles of lunar dust and nanoscale particles, which the authors characterized as "satellites," was different for dust samples delivered from the marine and mainland regions of the Moon. A day after the intratracheal injection of the suspension of lunar dust in the cavities of the alveoli of rats, the researchers found the particles of lunar soil from the marine area with many "satellites" on the surface and with a significantly smaller number of "satellites" on the surface of particles from the mainland area. After a week, the lunar soil particles in the alveoli carried single "satellites." After three weeks, scientists found the interstitial tissue particles with practically no "satellites" [41]. These observations may indirectly indicate a different rate of transfer of nano- and microparticles trapped in the lungs. But it is necessary to study the mechanism of this phenomenon.

One of the possible reasons for the long delay of agglutinated lunar dust particles in the lungs is their high porosity caused by the processes of cosmic weathering, which leads to an increase in the surface area of the particles and a slowdown in their absorption by macrophages [34]. On the other hand, this creates conditions when the accumulation of macrophages damaged by excessive generation of reactive oxygen species by particles with a large surface area can interfere with lung cleansing. Due to the low solubility, the residence time of olivine particles with a diameter of 1 micron in human lungs the researchers estimate at about 24 years, and particles up to 10 microns in size may have a residence time longer than the average human lifespan [3].

Specific types of toxicity. When analyzing the literature, we did not find any extraordinary experimental work to assess the allergenic effect of lunar dust. The scientists based this information about such activity on observations of astronauts who participated in the Apollo program [5]. The work [1] indicates that astronauts slept in helmets to prevent allergic reactions caused by the action of dust. Scientists have noted cases of developing a persistent allergic response with eosinophilia in terrestrial conditions after unpacking astronauts' spacesuits contaminated with lunar dust [42]. Also, in the available literature, we have not encountered special experimental studies of the immunotoxicity of lunar dust, in addition to the data already given on the reactions of immunocompetent cells in the study of general and pulmonary toxicity. We have not found works on the purposeful study of the influence of lunar dust on reproductive function. Perhaps this is since radiation, stress, and microgravity are more significant factors for the reproductive part of participants in lunar expeditions. Nevertheless, we do not exclude the possibility of reproductive toxicity of lunar dust. There are observations that rats that have experienced inhalation exposure to particles similar to lunar dust imitators have mutations and fragmentation of nuclear DNA [43] in spermatozoa.

As for the possible long-term consequences of exposure to lunar dust (somatic and inherited), which also relate to specific types of toxic effects (genotoxic, potential mutagenic, and carcinogenic properties), such studies abroad are at the stage of fundamental research. Researchers conduct such studies using lunar dust simulators. These studies are interesting from the point of view of such poorly studied aspects of the possible long-term effects of moon dust inhalation on human health as the development of carcinogenesis and neurodegenerative diseases.

Works show [3, 44] that scientists associated excessive generation of hydroxyl radical and other reactive oxygen species by microparticles of lunar dust imitators, leading to DNA damage, with both short-term and long-term effects on the nuclear mitochondrial genomes. Mutations in nuclear DNA can lead to cell death or initiate the processes of malignant degeneration. Moreover, these mechanisms are not mutually exclusive since dying cells can transmit signals to neighboring cells, contributing to apoptosis and cell division [45, 46]. In the case of oxidative damage and incomplete repair of mitochondrial DNA, neurodegenerative processes are initiated [47, 48].

In experiments with the effect of the lunar soil simulator JSC-1A on cultures of epithelial cells (A549) of human lung carcinoma and neuronal cells isolated from mouse neuroblastoma (PCAD, TDCAD), scientists showed its ability to cause cell death and DNA damage [49]. Interestingly, researchers tested the JSC-1A in three structural states: native (obtained from the supplier); sieved to ≤ 63 microns using a brass sieve; freshly ground to ≤ 7 microns. The newly honed fractions of the JSC-1A simulator had more pronounced cytotoxic effects than the initial fractions. However, their ability to generate hydroxyl radical and other reactive oxygen species in aqueous suspensions did not correlate with the detected cytotoxic or genotoxic effects. In addition, the cytotoxicity of JSC-1A did not correlate with the accumulation of detectable DNA damage. Thus, DNA damage is not necessarily a critical component of cytotoxicity when the lunar dust simulator JSC-1A acts on cells in vitro.

A rather unexpected result of these studies was that lung epithelial cells were less sensitive to damage by freshly ground JSC-1A than neuronal cells [49]. This difference indicates more robust antioxidant defense mechanisms in lung cells than neurons require additional research. However, the data obtained are particularly relevant, taking into account the results of studies of the intranasal and inhalation effects of moon dust simulators, indicating that the smallest particles (< 0.1 microns) particles fall on sensory axons of the olfactory nerve of rats to the brain [38, 50, 51]. Approximately 20% of nanoscale particles deposited on the olfactory region of the nasopharyngeal mucosa of rats can move into the brain's olfactory bulb, which can provide a portal for their penetration into the central nervous system [38]. The exposure of mice to nanoscale particles consisting of TiO_2 , which is one of the main components of lunar dust simulators, was also accompanied by the transportation of these nanoscale particles to the brain [52]. Work shows [53] that the lunar regolith simulator JSC-1A had a particular neurotoxic potential, causing an increase in the binding of glutamate to the nerve terminal and thereby changing the extracellular homeostasis of glutamate in the brain of rats. The researchers also note that it is possible to develop neuronal inflammation in the brains of mice exposed to inhaled submicron and nanoscale particles. Scientists do not

rule out an increased expression of inflammatory cytokines IL-1a, TNFa, and NFkB [54].

We do not yet know how deeply nanoparticles inhaled with lunar dust can penetrate the human brain and what consequences for health, cognitive functions, and performance this can lead. Nevertheless, the results of the conducted fundamental research allow us to expand the ideas formed at the end of the last century about the predominantly pulmonary nature of the toxicity of lunar dust. Another manifestation of the toxicity of lunar dust may be its ability to modify the biological effects of external radiation, acting as a radiomimetic. The general mechanisms associated with the hyperproduction of hydroxyl radical and other reactive oxygen species [2, 44, 55] underlie the damaging effects on cells, nuclear apparatus, lunar dust particles, and ionizing radiation. It is impossible to exclude the possibility of a synergistic effect of these factors and a decrease in the radioresistance of the body after the excess incorporation of lunar dust.

Occupational pathologic aspects of the toxicology of lunar dust. The relatively short-term contact of a limited number of astronauts with lunar dust brought into the air environment of the habitable modules on spacesuits and equipment surfaces, the absence of cohort, and the impossibility of epidemiological observations do not yet give arguments about remote and chronic occupational pathology caused by prolonged or repeated exposure to this factor. The nature of acute occupational pathology with accidental or excessive exposure to lunar dust is more pronounced but still requires an evidence base. Due to extraterrestrial origin and insufficient knowledge, scientists cannot attribute lunar dust or lunar soil to occupational harmful and(or) dangerous production factors. For some legal reasons, the profession of an astronaut cannot yet acquire official status. Nevertheless, in the case of lunar expeditions with an extended stay of astronauts on the Moon, the significance of the lunar dust factor is beyond doubt both for their living conditions and occupational health.

The analysis of the data on the toxicology of lunar dust presented in this review indicates that when planning and organizing work on the surface of the Moon, creating lunar bases for a long-term stay of a person there, it is necessary to take all measures to reduce the degree of contact of personnel with lunar dust. For this purpose, specialists should develop appropriate technical means of ventilation and air purification, means of air purity control, means of collective and individual protection. Ahead of the development of technological means to ensure the habitability and safety of personnel, it is necessary to carry out toxicological and hygienic rationing of lunar dust for residential and industrial (working area) premises. At this stage, under the guidelines on sanitary and hygienic rationing³, specialists should classify the production chemical factor as professionally harmful and(or) dangerous. It is also necessary to establish a hazard class, to include it in groups of substances with allergenic, fibrogenic, carcinogenic effects.

Currently, taking into account the available data on the general and specific toxicity of lunar dust, it is possible to preliminarily consider lunar dust as a harmful and(or)

dangerous production chemical factor. Specialists can preclassify the diseases of expedition participants caused by lunar dust as occupational diseases of section 1, "Diseases (acute poisoning, their consequences, chronic intoxication) associated with exposure to production chemical factors" of the List of illnesses associated with exposure to harmful and(or) hazardous production factors⁴. We should not forget about the safe working conditions of other personnel who will participate in research and production and technical processes for the treatment of lunar soil in terrestrial conditions.

Conclusion. *In connection with the transition of the national program of human exploration of the Moon to the stage of implementation, it is necessary to solve a complex of organizational, technical, and biomedical tasks to ensure the safe stay and work of astronauts in lunar orbit and on the surface of the Moon.*

The result of solving these tasks is the prevention of possible specific occupational pathology and reduction of health risks for the expedition participants. Judging by the experience of the lunar missions of the Apollo program, the relatively short contact of astronauts with lunar dust led mainly to allergic reactions and clinical manifestations of the irritating local effect of dust on the mucous membranes of the eyes, nasopharynx, upper and middle tracheobronchial tree.

With repeated and more prolonged contacts with lunar dust in conditions of an extended stay of a person on the Moon, it is possible to develop delayed and long-term consequences, the nature of which goes beyond the established ideas about mainly pulmonary manifestations of the toxicity of lunar dust. Unfortunately, the analysis of literature data on various aspects of biological action and toxicity, both original samples of lunar dust and its simulators, do not allow to specify the list of occupational diseases caused by contact with lunar dust.

Nevertheless, based on the theoretical analysis carried out, it is possible to formulate the following generalizations concerning the toxicity of lunar dust to humans, and essential for the biomedical aspects of ensuring the safety of participants in future expeditions to the Moon:

- 1. The results of experimental studies indicate that in terrestrial conditions, lunar dust does not show a pronounced general toxic effect on the body of small laboratory animals with different routes of entry. When toxicological and hygienic rationing of lunar dust in the air of inhabited space objects, it is necessary to focus primarily on biomarkers of the effect and biomarkers of exposure that characterize pulmonary toxicity and impact on the central nervous system, including behavioral (cognitive) functions.*

- 2. The analysis of modern ideas about the biological effects and toxicology of the lunar soil allows us to put forward an assumption about a specific ranking of target organs that are most vulnerable both in terms of the development of the immediate consequences of contact with lunar dust and to the delayed and long-term implications of such exposure.*

- 3. The lungs are the target organ of the first level when inhaling lunar dust. Fine dust particles entering the lungs, even with a single inhalation, will remain there for an extended period, determining the severity of the immediate and the likelihood of possible long-term (delayed and long-term) health consequences. Nanoscale particles cause a more pronounced inflammatory reaction in animals' lungs than microparticles. At the level of theoretical analysis, the sequence of development of undesirable reactions*

- 4 Appendix to the Order of the Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation No. 417n dated April 27, 2012.*

³ Sanitary rules and norms of SanPiN 1.2.3685-21 "Hygienic standards and requirements for ensuring the safety and (or) harmlessness of environmental factors for humans", approved and put into effect by Resolution No. 2 of the Chief State Sanitary Doctor of the Russian Federation dated January 28, 2021.

from the tracheobronchial tree and lungs may be as follows: local irritation — inflammation, edema — violation of the patency of the respiratory tract — structural and functional changes in the type of fibrosis, pneumoconiosis, silicosilicosis, and chronic obstructive pulmonary disease — initiation of carcinogenesis processes — lung cancer.

4. Fundamental research conducted abroad in the last decade allows us to consider the brain as a second-level target organ for the inhalation of lunar dust. The sequence of development of adverse reactions from the central nervous system with prolonged exposure to lunar dust may be as follows: cognitive impairment and decreased mental performance soon — conditions similar to chronic fatigue syndrome in the long term — neurodegenerative diseases in a long time.

5. Recent single works indicate a dose-dependent cardiotoxic effect with prolonged exposure to lunar dust simulators in the experiment. In case of confirmation of the data on fibrotic changes of the myocardium during the simulation of inhalation of the original samples of lunar dust, we can consider the heart as a target organ of the third level.

6. Experts have not investigated the effect of lunar dust on the reproductive system and the body's immune status, including susceptibility to infectious and viral diseases in the long term.

7. Scientists have not found out the mechanisms and patterns of development of delayed and long-term consequences of a single, periodic and continuous prolonged exposure to lunar dust on the body. Also, researchers have not developed biological dosimetry methods of inhalation of lunar dust and methods for assessing the risks of exposure to lunar dust on human health.

8. Experts have not identified the nature and regularities of the development of combined effects on the body of lunar dust with radiation and other adverse factors of professional activity of

astronauts on the Moon. In addition, practically, we know nothing about the possible contribution of volatile organic compounds in the lunar dust to toxicity.

In general, based on the results of the analysis of the literature data on the toxicology of lunar dust, we can make a preliminary conclusion that as possible immediate and delayed effects of accidental and excessive exposure to lunar dust, scientists can consider allergic reactions, irritation of the eyes, mucous membranes of the nasopharynx, respiratory tract, respiratory disorders, mental and physical performance, as well as a decrease in radioresistance of the body. Fibrotic changes in the lungs, pneumoconiosis, silico-silicosis, pulmonary carcinogenesis, and neurodegenerative diseases experts consider as a potential long-term pathology associated with the effect of lunar dust on the body of astronauts participating in lunar expeditions. Therefore, studying the mechanisms and patterns of long-term effects of exposure to lunar dust on the body is necessary.

The results of the theoretical analysis of data on the toxicity of lunar dust indicate the need for fundamental and applied research to establish deterministic or stochastic patterns of cause-and-effect relationships of the above diseases with the effect of lunar dust on the body. Furthermore, it will make it possible in the future, during the implementation of the national lunar program, to give lunar dust the official status of a harmful and/or dangerous production chemical factor and identify and classify occupational diseases caused by contact with lunar dust. Accordingly, scientists should link in a close way studies on the definition of occupational pathology with toxicological and hygienic rationing, the development of a set of sanitary and clean, and therapeutic and preventive measures to ensure the safety of participants of the expedition to the Moon in contact with lunar dust.

References

1. Scully R.R., Meyers V.E. Risk of adverse health and performance effects of celestial dust exposure. NASA; 2015. <https://api.semanticscholar.org/CorpusID:129034338>
2. Turci F., Corazzari I., Alberto G., Martra G., Fubini B. Free radical chemistry as a means to evaluate lunar dust health hazard in view of future missions to the Moon. *Astrobiology*. 2015; 15(5): 371–380. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25946080> <https://doi.org/10.1089/ast.2014.1216>
3. Hendrix D.A., Hurowitz J.A., Glotch T.D., Schoonen M.A. Olivine Dissolution in Simulated Lung and Gastric Fluid as an Analog to the Behavior of Lunar Particulate Matter Inside the Human Respiratory and Gastrointestinal Systems. *Geohealth*. 2021; 5(11): e2021GH000491. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34849441> <https://doi.org/10.1029/2021GH000491>
4. Gaier J.R. The effects of lunar dust on EVA systems during the Apollo missions. 2007.
5. Wagner S.A. *The apollo experience: lessons learned for constellation lunar dust management*. NASA Technical Publication TP-2006-213726. Washington, DC: National Aeronautics and Space Administration; 2006. <https://www.researchgate.net/publication/237390468>
6. Khan-Mayberry N. The lunar environment: Determining the health effects of exposure to moon dusts. *Acta Astronautica*. 2008; 63: 1006–1014. <https://doi.org/10.1016/j.actaastro.2008.03.015>
7. Slyuta E.N. Physical and mechanical properties of lunar soil (review). *Actronomicheskiiy vestnik*. 2014; 48(5): 358–382. (in Russian)
8. Kustov V.V., Belkin V.I., Kruglikov G.G. Biological effects of lunar soil. *Space biology problems*. T. 61. L.: Nauka, Leningradskoe otdelenie; 1989. (in Russian)
9. Papike J.J., Simon S.B., Laul J.K. Lunar regolith: chemistry, mineralogy, petrology. *Geophysics Reviews*. 1982; 20(4): 761–826. <https://doi.org/10.1029/RG020i004p00761>
10. Viktorov S.V., Chesnokov V.I. *Lunar soil chemistry*. M.: Znanie; 1978. (in Russian)
11. Mokhov A.V., Kartashov P.M., Bogatikov O.A. *The moon under the microscope. New data on the mineralogy of the Moon*. M.: Nauka; 2007. (in Russian)
12. Wentworth S.J., Keller L.P., McKay D.S., Morris R.V. Space weathering on the moon: patina on Apollo 17 samples 75075 and 76015. *Meteor Planet Sci*. 1999; 34: 593–603.
13. Park J., Liu Y., Kihm K.D., Taylor L.A. Characterization of lunar dust for toxicological studies. I: Particle size distribution. *J Aerosp Eng*. 2008; 21: 266–271. [https://doi.org/10.1061/\(ASCE\)0893-1321\(2008\)21:4\(266\)](https://doi.org/10.1061/(ASCE)0893-1321(2008)21:4(266))
14. Kustov V.V., Belkin V.I., Bugar' K.P., Zharov V.V. Investigation of the biological effect of lunar soil with its intratracheal administration. *Kosmicheskie issledovaniya*. 1980; 18 (6): 947–949. (in Russian)
15. Batsura Yu.D., Kruglikov G.G., Arutyunov V.D. Morphology of experimental pneumoconiosis developing under the influence of lunar soil. *Byull. eksper. biologii i meditsiny*. 1981; 9: 7–12. (in Russian)
16. Sun Y., Liu J.G., Zheng Y.C., Xiao C.-L., Wan B., Guo L. et al. Research on rat's pulmonary acute injury induced by lunar soil simulant. *J Chin Med Assoc*. 2018; 81: 133–140. <https://doi.org/10.1016/j.jcma.2016.10.016>
17. Velichkovskiy B.T. *Fibrogenic dust. Osobennosti stroeniya i mekhanizma deistviya*. Gor'kiy: Volgo-Vyatskoe knizhnoe izd-vo; 1980. (in Russian)

18. Wallace W.T., Phillips C.J., Jeevarajan A.S., Chen B., Taylor L.A. Nanophase iron enhanced chemical reactivity of ground lunar soil. *Earth and Planetary Science Letters*. 2010; 295(3–4): 571–577. <https://doi.org/10.1016/j.epsl.2010.04.042>
19. Wallace W.T., Taylor L.A., Liu Y., Cooper B.L., McKay D.S., Chen B., Jeevarajan A.S. Lunar dust and lunar simulant activation and monitoring. *Meteorit Planet Sci*. 2009; 44: 961–970. <https://doi.org/10.1111/j.1945-5100.2009.tb00781.x>
20. Lam C.-W., James J.T., Balis J., Cowper S., Balis J., Muro-Cacho C. Pulmonary toxicity of simulated lunar and Martian dusts in mice: I. Histopathology 7 and 90 days after intratracheal instillation. *Inhal Toxicol*. 2002; 14: 901–916. <https://doi.org/10.1080/08958370290084683>
21. Lam C.-W., James J.T., Latch J.N., Hamilton R.F. Jr., Holian A. Pulmonary toxicity of simulated lunar and Martian dusts in mice: II. Biomarkers of acute responses after intratracheal instillation. *Inhal Toxicol*. 2002; 14: 917–928. <https://doi.org/10.1080/08958370290084692>
22. Latch J.N., Hamilton R.F. Jr., Holian A., James J.T., Lam C.-W. Toxicity of lunar and martian dust simulants to alveolar macrophages isolated from human volunteers. *Inhal Toxicol*. 2008; 20: 157–165. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18236230> <https://doi.org/10.1080/08958370701821219>
23. Linnarsson D., Carpenter J., Fubini B., Gerde P., Karlsson L.L., Loftus D. et al. *Planet. Space Sci*. 2012; 74: 57–71. <https://doi.org/10.1016/j.pss.2012.05.023>
24. McKay D., Cooper B., Taylor L., James J., Thomas Keppta K., Pieters C. et al. Physicochemical properties of respirable size lunar dust. *Acta Astronautica*. 2015; 107: 163–176. <https://doi.org/10.1016/j.actaastro.2014.10.032>
25. Jabbal S., Poli G., Lipworth B. Does size really matter?: Relationship of particle size to lung deposition and exhaled fraction. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2017; 139(6): 2013–2014. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.11.036> <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28087325>
26. Li M., Thompson K.K., Nissen J.C., Hendrix D.A., Hurowitz J.A., Tsrka S.E. Lunar soil simulants alter macrophage survival and function. *Journal of Applied Toxicology*. 2019; 39(10): 1413–1423. <https://doi.org/10.1002/jat.3827> <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31319435>
27. Sun Y., Liu J.G., Zheng Y.C., Li X., Zhou B., Lv Z. Mechanisms involved in inflammatory pulmonary fibrosis induced by lunar dust simulant in rats. *Environmental Toxicology*. 2019; 34(2): 131–140. <https://doi.org/10.1002/tox.22665>
28. James J.T., Lam C.-W., Santana P., Scully R.R. Estimate of safe human exposure levels for lunar dust based on comparative benchmark dose modeling. *Inhal Toxicol*. 2013; 25: 243–56. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23614726> <https://doi.org/10.3109/08958378.2013.777821>
29. Scully R.R., Lam C.-W., James J.T. Estimating safe human exposure levels for lunar dust using benchmark dose modeling of data from inhalation studies in rats. *Inhal Toxicol*. 2013; 25(14): 785–793. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24304305> <https://doi.org/10.3109/08958378.2013.849315>
30. Lam C.-W., Scully R.R., Zhang Y., Renne R.A., Hunter R.L., McCluskey R.A. et al. Toxicity of lunar dust assessed in inhalation exposed rats. *Inhal Toxicol*. 2013; 25(12): 661–678. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24102467> <https://doi.org/10.3109/08958378.2013.833660>
31. James J.T., Lam C.-W., Scully R.R., Meyers V.E., McCoy J. *Lunar dust toxicity: Final report*. NASA, 2014. <https://clck.ru/bmsBY>
32. Sun Y., Zhang L., Liu J., Zhang X., Su Y., Yin Q. et al. Effects of lunar dust simulant on cardiac function and fibrosis in rats. *Toxicol Res (Camb)*. 2019; 8(4): 499–508. <https://doi.org/10.1039/c8tx00329g>
33. Meyers V.E., Garcia H.D., Monds K., Cooper B.L., James J.T. Ocular toxicity of authentic lunar dust. *BMC Ophthalmology*. 2012; 12: 26–33. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22817808> <https://doi.org/10.1186/1471-2415-12-26>
34. Bos P.M., Gosens I., Geraets L., Delmaar C., Cassee F.R. Pulmonary toxicity in rats following inhalation exposure to poorly soluble particles: The issue of impaired clearance and the relevance for human health hazard and risk assessment. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*. 2019; 109: 104498. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31604110> <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2019.104498>
35. Kreyling W.G., Semmler-Behnke M., Takenaka S., Moller W. Differences in the biokinetics of inhaled nano-versus micrometer-sized particles. *Acc Chem Res*. 2012; 46: 714–722. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22980029> <https://doi.org/10.1021/ar300043r>
36. Mikawa M., Kato H., Okumura M., Narazaki M., Kanazawa Y., Miwa N. et al. Paramagnetic water-soluble metallofullerenes having the highest relaxivity for MRI contrast agents. *Bioconjug Chem*. 2001; 12: 510–514. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11459454> <https://doi.org/10.1021/bc000136m>
37. Qingnuan L., Yan X., Xiaodong Z., Ruili L., Quiqui D., Xiaoguang S. et al. Preparation of (99m)Tc-C(60)(OH)(x) and its biodistribution studies. *Nucl Med Biol*. 2002; 29: 707–710. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12234597> [https://doi.org/10.1016/s0969-8051\(02\)00313-x](https://doi.org/10.1016/s0969-8051(02)00313-x)
38. Oberdörster G., Sharp Z., Atudorei V., Elder A., Gelein R., Kreyling W. et al. Translocation of inhaled ultrafine particles to the brain. *Inhal Toxicol*. 2004; 16: 437–445. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15204759> <https://doi.org/10.1080/08958370490439597>
39. Wang H., Wang J., Deng X., Sun H., Shi Z., Gu Z. et al. Biodistribution of carbon single-wall carbon nanotubes in mice. *J Nanosci Nanotechnol*. 2004; 4: 1019–1024. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15656196> <https://doi.org/10.1166/jnn.2004.146>
40. Xia T., Kovochich M., Liong M., Zink J.I., Nel A.E. Cationic polystyrene nanosphere toxicity depends on cell-specific endocytic and mitochondrial injury pathways. *ACS Nano*. 2008; 2: 85–96. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19206551> <https://doi.org/10.1021/nn700256c>
41. Velichkovskiy B.T., Kruglikov G.G. Discussion questions about the effect of particles of the nanometer range on the respiratory system. *Pul'monologiya*. 2011; 3: 5–8. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2011-0-3-5-8> (in Russian)
42. Scheuring R.A., Jones J.A., Novak J.D., Polk J.D., Gillis D.B., Schmid J. et al. The Apollo Medical Operations Project: recommendations to improve crew health and performance for future exploration missions and lunar surface operations. *Acta Astronaut*. 2008; 63: 980–987. <https://doi.org/10.1016/j.actaastro.2007.12.065>
43. Yauk C., Polyzos A., Rowan Carroll A., Somers C. M., Godschalk R. W., Van Schooten F.J. et al. Germ line mutations, DNA damage, and global hypermethylation in mice exposed to particulate air pollution in an urban/industrial location. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2008; 105(2): 605–610. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18195365> <https://doi.org/10.1073/pnas.0705896105>
44. Hendrix D.A., Port S.T., Hurowitz J.A., Schoonen M.A. Measurement of OH* generation by pulverized minerals using Electron Spin Resonance spectroscopy and implications for the reactivity of planetary regolith. *Geohealth*. 2019; 3(1): 28–42. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32159020> <https://doi.org/10.1029/2018gh000175>
45. Roos W.P., Kaina B. DNA damage induced cell death: from specific DNA lesions to the DNA damage response and apoptosis. *Cancer Letters*. 2013; 332(2): 237–248. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22261329> <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2012.01.007>
46. Roos W.P., Thomas A.D., Kaina B. DNA damage and the balance between survival and death in cancer biology. *Nature Reviews. Cancer*. 2016; 16(1): 20–33. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26678314> <https://doi.org/10.1038/nrc.2015.2>

47. Khavinson V.Kh., Barinov V.A., Arutyunyan A.V., Malinin V.V. *Free radical oxidation and aging*. SPb.: Nauka; 2003. (in Russian)
48. Cha M.Y., Kim D.K., Mook-Jung I. The role of mitochondrial DNA mutation on neurodegenerative diseases. *Experimental & Molecular Medicine*. 2015; 47. <https://doi.org/10.1038/emm.2014.122>
49. Caston R., Luc K., Hendrix D., Hurowitz J.A., Demple B. Assessing toxicity and nuclear and mitochondrial DNA damage caused by exposure of mammalian cells to Lunar regolith simulants. *Geohealth*. 2018; 2(4): 139–148. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32159013> <https://doi.org/10.1002/2017GH000125>
50. Oberdörster G., Oberdörster E., Oberdörster J. Nanotoxicology: an emerging discipline evolving from studies of ultrafine particles. *Environmental Health Perspectives*. 2005; 113(7): 823–839. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16002369> <https://doi.org/10.1289/ehp.7339>
51. Hopkins L.E., Patchin E.S., Chiu P.L., Brandenberger C., Smiley J.S., Pinkerton K.E. No seto brain transport of aerosolised quantum dots following acute exposure. *Nanotoxicology*. 2014; 8(8): 885–893. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24040866> <https://doi.org/10.3109/17435390.2013.842267>
52. Takeda K., Suzuki K.I., Ishihara A., Kubo-Irie M., Fujimoto R., Tabata M. et al. Nanoparticles transferred from pregnant mice to their offspring can damage the genital and cranial nerve systems. *J Health Sci*. 2009; 55: 95–102. <https://doi.org/10.1248/jhs.55.95>
53. Krisanova N., Kasatkina L., Sivko R., Borysov A., Nazarova A., Slenzka K. et al. Neurotoxic Potential of Lunar and Martian Dust: Influence on Em, Proton Gradient, Active Transport, and Binding of Glutamate in Rat Brain Nerve Terminals. *Astrobiology*. 2013; 13: 679–692. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23919751> <https://doi.org/10.1089/ast.2012.0950>
54. Campbell A., Oldham M., Becaria A., Bondy S.C., Meacher D., Sioutas C. et al. Particulate matter in polluted air may increase biomarkers of inflammation in mouse brain. *Neurotoxicology*. 2005; 26(1): 133–140. <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2004.08.003>
55. Ushakov I.B. *Space. Radiation. Human (radiation barrier in interplanetary flights)*. M.: Nauchnaya kniga; 2021 (in Russian).