



УДК 573.7

EDN VMRTDV

<https://doi.org/10.33910/2687-1270-2023-4-4-401-414>

## Воздействие факторов межпланетного полета на функции центральной нервной системы: модельные эксперименты на приматах

А. С. Штемберг<sup>1</sup>, А. А. Перевезенцев<sup>✉1</sup>, А. Г. Беляева<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Институт медико-биологических проблем РАН, 123007, Россия, г. Москва, Хорошевское шоссе, д. 76А

### Сведения об авторах

Андрей Сергеевич Штемберг, SPIN-код: 1254-1640, Scopus AuthorID: 6701458873, ResearcherID: ABI-5201-2020, ORCID: 0000-0001-8944-0296, e-mail: Andrei\_shtemberg@mail.ru

Александр Александрович Перевезенцев, SPIN-код: 7596-2240, Scopus AuthorID: 57194103074, ResearcherID: M-2057-2018, ORCID: 0000-0001-6464-2887, e-mail: perezx@me.com

Александра Григорьевна Беляева, SPIN-код: 8624-4449, e-mail: yasya\_bi@mail.ru

**Для цитирования:** Штемберг, А. С., Перевезенцев, А. А., Беляева, А. Г. (2023) Воздействие факторов межпланетного полета на функции центральной нервной системы: модельные эксперименты на приматах. *Интегративная физиология*, т. 4, № 4, с. 401–414. <https://doi.org/10.33910/2687-1270-2023-4-4-401-414> EDN VMRTDV

**Получена** 12 ноября 2023; прошла рецензирование 22 декабря 2023; принята 23 декабря 2023.

**Финансирование:** Работа выполнена в рамках базовых тем РАН 65.2 и FMFR-2024-0036.

**Права:** © А. С. Штемберг, А. А. Перевезенцев, А. Г. Беляева (2023). Опубликовано Российским государственным педагогическим университетом им. А. И. Герцена. Открытый доступ на условиях лицензии CC BY-NC 4.0.

**Аннотация.** Подготовка к медико-биологическому обеспечению межпланетных полетов, связанных с выходом космического корабля за пределы защитного действия магнитосферы Земли, диктует необходимость пересмотра концепции радиационного риска: от оценки отдаленных стохастических последствий, принятой для орбитальных полетов, к оценке риска функциональных нарушений центральной нервной системы. В межпланетных миссиях на первый план выступает так называемый эргономический риск, связанный с угрозой нарушений операторской деятельности космонавтов непосредственно в полете. Это требует проведения комплекса нейробиологических исследований в наземных экспериментах как на мелких лабораторных животных, так и на приматах. Исследования на приматах, в частности, моделирование базовых элементов операторской деятельности, являются необходимым звеном для оценки риска их нарушений и экстраполяции полученных данных на человека. В статье приведен анализ проблематики в данной области и обзор экспериментальных работ авторов, посвященных модельным экспериментам на приматах, воспроизводящим условия радиационной обстановки межпланетного полета. Изучены когнитивные функции и обмен моноаминов в периферической крови при комплексном воздействии различных видов ионизирующих излучений и моделируемой невесомости. Показано, что существенные нарушения когнитивных функций вызывает комбинированное воздействие гамма-излучения и / или ионов углерода и моделируемой гипогравитации у животных с несбалансированными нервными процессами и превалированием возбуждения. Показана ведущая роль типологических характеристик высшей нервной деятельности обезьян в характере функциональной реакции центральной нервной системы на экспериментальные воздействия: обезьяна сильного уравновешенного типа высшей нервной деятельности успешно сохраняла когнитивные функции после всех экспериментальных воздействий. Нейрохимические исследования косвенно свидетельствуют о ведущей роли дофаминергической системы мозга в балансе нарушений обмена медиаторов в мозге.

**Ключевые слова:** межпланетные полеты, макаки-резус, когнитивные функции, ионизирующие излучения, антиортостатическая гипокинезия, обмен моноаминов

# Impact of interplanetary spaceflight factors on the functions of central nervous system: Simulation experiments on primates

A. S. Shtemberg<sup>1</sup>, A. A. Perevezentsev<sup>✉1</sup>, A. G. Belyaeva<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Institute of Biomedical Problems of Russian Academy of Sciences,  
76a Khoroshevskoe Highway, Moscow 123007, Russia

## Authors

Andrey S. Shtemberg, SPIN: 1254-1640, Scopus AuthorID: 6701458873, ResearcherID: ABI-5201-2020, ORCID: 0000-0001-8944-0296, e-mail: Andrei\_shtemberg@mail.ru

Alexander A. Perevezentsev, SPIN: 7596-2240, Scopus AuthorID: 57194103074, ResearcherID: M-2057-2018, ORCID: 0000-0001-6464-2887, e-mail: perezx@me.com

Alexandra G. Belyaeva, SPIN: 8624-4449, e-mail: yasya\_bi@mail.ru

**For citation:** Shtemberg, A. S., Perevezentsev, A. A., Belyaeva, A. G. (2023) Impact of interplanetary spaceflight factors on the functions of central nervous system: Simulation experiments on primates. *Integrative Physiology*, vol. 4, no. 4, pp. 401–414. <https://doi.org/10.33910/2687-1270-2023-4-4-401-414> EDN VMRTDV

**Received** 12 November 2023; reviewed 22 December 2023; accepted 23 December 2023.

**Funding:** This study is part of the basic research area of the Russian Academy of Sciences, No 65.2 and FMFR-2024-0036.

**Copyright:** © A. S. Shtemberg, A. A. Perevezentsev, A. G. Belyaeva (2023). Published by Herzen State Pedagogical University of Russia. Open access under CC BY-NC License 4.0.

**Abstract.** Development of biomedical support programmes for interplanetary spaceflights requires a conceptual review of radiation-related risks: from the estimation of long-term stochastic consequences as different from those in orbital flights, to the assessment of risks of functional disorders in the central nervous system. This requires a series of neurobiological research with ground experiments on small laboratory animals as well as primates. In interplanetary missions, the so-called ergonomic risk comes to the fore. It is associated with possible violations of spacecraftoperator activity directly during the flight. Studies in primates, in particular, simulation of basic elements of operator activity, are instrumental in the assessment of risk of possible violations and extrapolation of the obtained data to humans. This article describes state of the art and provides a review of experimental research that simulates interplanetary radiation on primates. Research on the comprehensive impact of different types of radiation and simulated microgravity mainly focuses on cognitive functions of primates and monoamine exchange. The exposure of animals with unbalanced neural processes and excitation predominance of excitation to the combination of gamma radiation and/or carbon ions as well as simulated hypogravity has been shown to cause significant cognitive impairment. The reported study demonstrates that the typological features of higher nervous activity play a key role in how central nervous system responds to simulated impacts. For instance, in operator activity tests, primates with a strong and balanced type of higher nervous activity effective in both success ratio and number of attempts during and after the exposure, while animals of an unbalanced type show a strong decline in success ratio and a bigger number of attempts. Neurochemical studies indirectly suggest a leading role of the dopaminergic brain system in mediator exchange disorders in the brain.

**Keywords:** interplanetary spaceflights, rhesus monkey, cognitive functions, ionizing radiation, antiorthostatic hypokinesia, monoamine metabolism

## Введение

Исследование нейробиологических эффектов воздействия космической радиации становится чрезвычайно актуальным в плане подготовки межпланетных полетов (в частности, Марсианской миссии). При выходе космического корабля за пределы магнитосферы Земли, защищающей его от галактических космических лучей (ГКЛ), одним из основных факторов, лимитирующих возможность осуществления межпланетных полетов, становится радиационный, который, в сочетании с другими факторами космического полета, может привести

к нарушениям функций центральной нервной системы (ЦНС), и, соответственно, операторской деятельности космонавтов. А это может представлять реальную опасность для выполнения ими полетного задания и самой их жизни. При этом, в отличие от отдаленных стохастических последствий воздействия радиации (канцерогенез, катарактогенез, цитогенетические нарушения, сокращение продолжительности жизни и др.), характерных для орбитальных полетов, эргономический риск, обусловленный возможными нарушениями операторской деятельности космонавтов, может быть связан с угрозой их жизни непосредственно в процессе полета.

Основную опасность представляют именно тяжелые ионы, обладающие энергиями в широком диапазоне, вплоть до сверхвысоких энергий порядка  $10^{20}$  МэВ, несмотря на то, что они составляют лишь около 1 % ГКЛ. Защититься от таких излучений в условиях космического корабля чрезвычайно сложно.

Поэтому можно говорить о смене парадигмы исследований, посвященных оценке радиационного риска в межпланетных полетах, принципиально отличающейся от принятой для полетов орбитальных. Если для последней ключевой являлась оценка отдаленных стохастических последствий, то для первых это оценка риска функциональных нарушений в ЦНС (Григорьев и др. 2013).

На настоящий момент имеется достаточно большой массив данных, полученных в экспериментах на грызунах и свидетельствующих о существенных функциональных нарушениях в ЦНС под действием тяжелых ионов, однако они не дают возможности адекватного прогноза радиационного риска в межпланетном полете.

С нашей точки зрения, оптимальной стратегией проведения модельных экспериментальных исследований в этом направлении должно быть сочетание длительного облучения, которое в настоящее время возможно только на гамма-установках, с облучением компонентами ГКЛ, которое может быть воспроизведено на ускорителях заряженных части, а также комбинированное воздействие ионизирующих излучений с нерадиационными факторами полета, в первую очередь моделируемой гипогравитацией.

Для получения экспериментальных данных, необходимых для оценки потенциальных нарушений операторской деятельности космонавтов в межпланетных полетах, и экстраполяции их на человека совершенно необходимо моделирование конкретных видов операторской деятельности и изучение нервных и нейрохимических механизмов изучаемых нарушений. В этом отношении наиболее адекватны эксперименты на обезьянах, имитирующие элементы операторской деятельности, в совокупности с изучением нейрохимических механизмов, лежащих в основе этих процессов. Вместе с тем, подобные данные в известной нам литературе отсутствуют.

Нами были проведены уникальные эксперименты, посвященные исследованию нейробиологических эффектов двух видов излучений, характерных для открытого космоса — высокоэнергетических протонов и ионов  $^{12}\text{C}$ , а также синхронного комбинированного действия не-

дельной моделируемой гипогравитации и гамма-облучения с последующим облучением головы животных ионами углерода и криптона  $^{84}\text{Kr}$  в экспериментах на приматах. Настоящая статья представляет собой обзор полученных нами результатов с привлечением и анализом новых данных.

### Типологизация животных

В работе использовали 12 самцов макаков-резусов (*Macaca mulatta*) в возрасте 4-х лет и массой 5–7 кг (по 6 животных в каждом эксперименте).

Следует отметить, что у обезьян чрезвычайно ярко выражены индивидуальные (типологические) характеристики высшей нервной деятельности (ВНД), которые могут играть определяющую роль в реакции животных на экспериментальные воздействия. Поэтому обязательным условием нейробиологических экспериментов с приматами является оценка их типологических характеристик. Без учета типологических характеристик ВНД в опытах на обезьянах индивидуальный разброс полученных данных может превысить изменения, связанные с воздействием изучаемых факторов. По этой же причине нецелесообразно усреднение данных, полученных на разных животных. Адекватным контролем могут служить фоновые показатели поведения данного животного до экспериментальных воздействий. Показатели контрольных животных мы использовали в основном для того, чтобы исключить влияние сопутствующих факторов, несвязанных с изучаемыми воздействиями.

При определении типологических характеристик обезьян оценивали силу, уравновешенность и подвижность нервных процессов в различных видах динамической деятельности — исследовательской активности, реакциях на внешние стимулы и в процессе обучения различным когнитивным задачам. Применяли батарею поведенческих тестов, направленных на оценку возбудимости, тормозных реакций, агрессивности, тревожности, страха, ориентировочно-исследовательской активности и других характеристик.

По результатам тестирования характеристики типологических особенностей ВНД обезьян определили следующим образом: 1) сильный тормозной тип; 2) преобладание возбуждения, агрессивность; 3) уравновешенность нервных процессов; 4) возбудимый неуравновешенный тип; 5) неустойчивая психика, слабо выраженная пластичность нервных процессов, преобладание страха, тревожности.

## Обучение животных

Предварительно животных обучали по методике психологической тестовой системы (ПТС), разработанной американскими исследователями и модифицированной нами (Washburn et al. 2000), моделирующей базовые элементы операторской деятельности (задачи слежения, выбора и др.), в течение 12 месяцев. Установка для исследования ВНД приматов состояла из компьютерного блока, монитора, программно управляемой кормушки для пищевого подкрепления и джойстика. Конструктивные возможности джойстика позволяли животным осваивать различные типы движений при выполнении как простых, так и сложных компьютерных задач. Этот метод обеспечивает возможность проведения длительного обучения в лабораторных условиях. Чрезвычайно высокий уровень мотивации обезьян к игровой форме тестирующих программ является важным преимуществом использования данной компьютерной методики. Игра стимулирует общий уровень активности животных. В течение одного дня они могут совершать от 100 до 500 и более попыток (инструментальных движений) для того, чтобы получить подкрепление — дозированную бананово-фруктовую таблетку. Важно отметить, что для успешного обучения не требуется участия и даже присутствия экспериментатора.

Последовательность тестовых задач в компьютерных программах выстроена в такой очередности, что обезьянам сначала предлагаются тесты, которые позволяют усвоить основной принцип получения подкрепления. Затем задачи усложняются, в целом программа предусматривает 18 последовательно усложняющихся тестов.

В процессе обучения регистрировали общее количество двигательных реакций и процент успешных двигательных реакций.

## Моделирование невесомости и условия облучения

В первом эксперименте облучение головы обезьян протонами проводили на установке «Фазотрон» в Объединенном институте ядерных исследований (Дубна). Доза облучения составила 3 Гр в пике Брэгга, энергия протонов 170 МэВ.

После облучения в течение 40 дней исследовали воспроизведение выработанных навыков и дальнейшее обучение. Для нейрохимических исследований у животных брали кровь из лок-

тевой вены на следующий день и через месяц после облучения под кетаноловым наркозом.

Через 40 дней проводили облучение головы обезьян ионами  $^{12}\text{C}$  на установке «Нуклотрон» в Объединенном институте ядерных исследований (Дубна). Доза облучения составила 1 Гр, энергия 160 МэВ, линейная передача энергии (ЛПЭ) — 0,53 КэВ/микрон. Контрольных животных подвергали тем же воздействиям, что и экспериментальных, кроме облучения. Взятие крови осуществляли через восемь дней и через месяц после второго облучения (Беляева и др. 2017).

В эксперименте по исследованию нейробиологических эффектов комбинированного действия трех видов ионизирующих излучений и антиортостатической гипокинезии (АНОГ) на приматах животных подвергали семисуточному воздействию. АНОГ является общепринятой наземной моделью эффектов невесомости и широко используется в экспериментах на испытуемых-добровольцах. Нами эта модель была адаптирована к экспериментам на приматах. Обезьяны в специальных костюмах фиксировались на специальных столах с наклоном в сторону головы под углом  $6^{\circ}$ . В данной модели воспроизводятся такие эффекты невесомости, как перераспределение жидкостей в организме и ограничение подвижности (Belyaeva et al. 2021). Облучение проводили в состоянии АНОГ гамма-лучами на шестой день гипокинезии в течение суток в суммарной дозе 1 Гр. Животных из экспериментальной группы помещали на сутки в специально оборудованную комнату с гамма-установкой ГОБО-60 с источником  $^{137}\text{Cs}$  (72 г-экв. Ra). Мощность дозы составила 2,34 сГр/ч. Таким образом, было смоделировано синхронное комбинированное воздействие длительно-го гамма-облучения и эффектов гипогравитации. Животные из контрольной группы находились в отдельной комнате в условиях, имитирующих режим экспериментальной группы. Световой режим и режим питания в двух группах был одинаковым. Облучение головы животных ионами  $^{12}\text{C}$  проводили на пятый день после выхода из гипокинезии в дозе 1 Гр на базе Института физики высоких энергий (Протвино). Через неделю было проведено облучение головы животных ионами криптона  $^{84}\text{Kr}$  с энергией 2,3 ГэВ/нуклон на установке «Нуклотрон» (ОИЯИ, Дубна).

## Нейрохимические исследования

Венозную кровь животных отбирали специальным шприцем, 5 мл крови переносили

в пластиковую пробирку и центрифугировали при 4°C 20 мин 2500–3000 об/мин, 150–200 г. Плазму для анализа в объеме 1 мл замораживали в жидком азоте.

Определение концентрации моноаминов и их метаболитов проводили методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ионопарная хроматография) с электрохимической детекцией на хроматографе LC304T (BAS, West Lafayette, США) с инжектором Rheodyne 7125, петля для нанесения образцов — 20 мкл. Изучаемые вещества разделяли на обращеннофазной колонке ReproSilPur, ODS 3, 4 × 100 мм, 3 мкм (Dr. Majsch GmbH, «Элсико», Москва). Насос PM80 (BAS, США), скорость элюции мобильной фазы 1,0 мл/мин при давлении 200 атм. Мобильная фаза — 0,1 М цитратнофосфатный буфер, содержащий 1,1 мМ октансульфоновой кислоты, 0,1 мМ ЭДТА и 9% ацетонитрила (pH 3,0). Скорость потока 1 мл/мин. Измерение проводили с помощью электрохимического детектора LC4B (BAS, США) на стеклоугольном электроде (+0.85 V) против электрода сравнения Ag / AgCl. Регистрацию образцов выполняли с применением аппаратно-программного комплекса МУЛЬТИХРОМ 1.5 (АМПЕРСЕНД). Для калибровки хроматографа использовали смеси рабочих стандартов определяемых веществ в концентрации 500 пмоль/мл. Величины концентрации моноаминов в опытных образцах рассчитывали методом «внутреннего стандарта», исходя из отношений площади пиков в стандартной смеси и в образце.

### Статистическая обработка данных

В первом эксперименте для статистической обработки полученных данных нами был применен критерий Колмогорова-Смирнова (Большев, Смирнов 1983).

Анализ плотности распределения показал, что в экспериментальной группе после облучения протонами у всех обезьян увеличился процент успешно выполненных тестов по сравнению с предрадикационным фоном ( $p < 0,05$ ). В то же время у обезьян 343 и 344 этот показатель значительно снизился ( $p < 0,05$ ) после облучения ионами углерода, а также при переходе на новый уровень сложности. У обезьяны 257 показатели сохранялись на прежнем или более высоком уровне.

Во втором эксперименте для статистической обработки данных использовали однофакторный дисперсионный анализ. Основная математическая идея дисперсионного анализа состоит в применении критерия Фишера для оценки

различия средней межфакторной и средней внутрифакторной дисперсий (именно поэтому в названии этого метода и присутствует термин дисперсионный) (Феллер 1984). Межфакторная дисперсия характеризует собственно влияние фактора на отклики, поскольку представляет дисперсию средних значений для групп откликов относительно общего среднего для всей совокупности откликов. Внутрифакторная (или остаточная) дисперсия характеризует влияние случайных причин, определяющих разброс значений внутри каждой группы откликов относительно среднего для этой группы. Чем больше межфакторная дисперсия по сравнению с остаточной, тем больше влияние фактора на отклики на фоне случайной вариабельности внутри каждой группы (Феллер 1984). В зависимости от результатов мы применяли методы анализа, изложенные в работе Шеффе (Шеффе 1980).

При анализе нейрохимических показателей для выявления статистически значимых различий между показателями в группах облученных и контрольных животных использовали однофакторный дисперсионный анализ. Апостериорные сравнения средних осуществляли по критерию наименьшей значимой разности — LSD (ANOVA). Для установления общего направления сдвига в концентрациях веществ после облучения использовали непараметрический критерий Z-знаков. Статистически значимыми считали различия на уровне достоверности  $p < 0,05$ . Значения  $p$  от 0,05 до 0,1 рассматривали в качестве выраженной тенденции. Конечные результаты измерений выражали в виде средних величин  $\pm$  стандартная ошибка среднего.

### Исследование когнитивных функций

В первом эксперименте после облучения как протонами, так и ионами углерода уровень активности обезьян оставался низким. Вместе с тем, после облучения протонами процент правильных реакций был достаточно высок и существенно не отличался от фонового. Однако после воздействия ионов  $^{12}\text{C}$  у обезьян с несбалансированными нервными процессами последний показатель заметно снизился, сохраняясь на высоком уровне только у обезьяны, относящейся к сильному уравновешенному типу ВНД, который, как это показано во многих ранних исследованиях (Лебединский, Нахильницкая 1960; Ливанов 1962; Лившиц 1961; Минаев 1962; Штемберг 1987), характеризуется наиболее высокой радиорезистентностью (рис. 1).

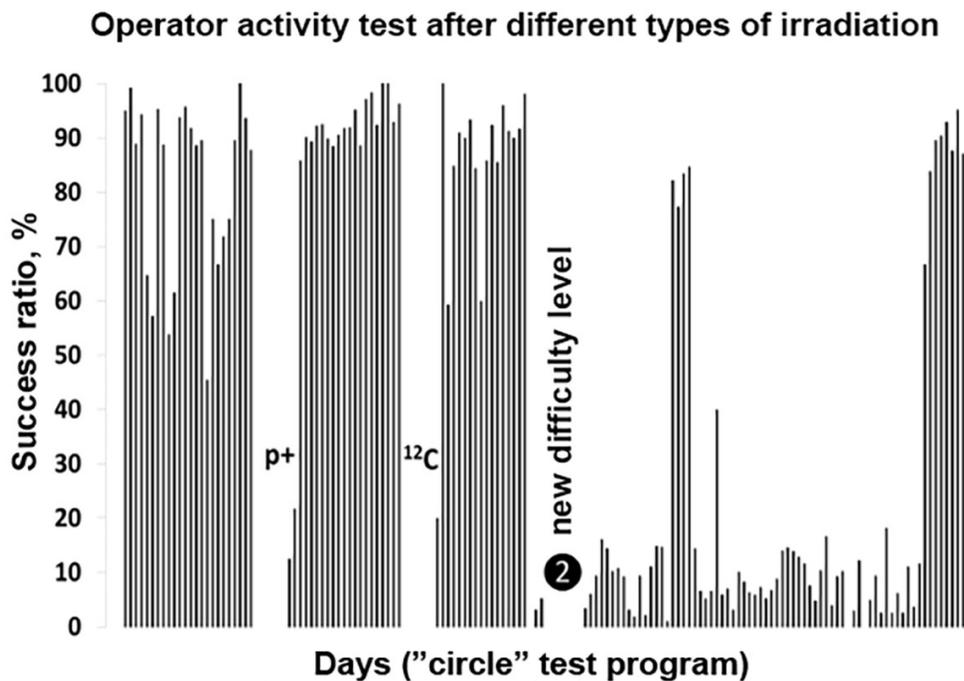


Рис. 1. Показатели когнитивных функций обезьяны сильного уравновешенного типа ВНД.  
 P<sup>+</sup> — облучение протонами; <sup>12</sup>C — облучение ионами углерода; 2 — переход на новый  
 уровень сложности игровой программы

Fig. 1. Cognitive performance in a primate with a strong and balanced type of higher nervous activity.  
 P<sup>+</sup> — exposure to proton radiation; <sup>12</sup>C — exposure to carbon ion radiation;  
 2 — transition to a new level of difficulty of the game

Для обезьян сильного неуравновешенного типа ВНД было отмечено повышение уровня агрессивных реакций при взаимодействии с компьютером, что отразилось на нестабильности всех показателей после сеансов облучения. Эти обезьяны относились к холерическому типу, для которого характерен или полный отказ от игры или активное, но кратковременное включение в игровой процесс.

Через месяц было продолжено обучение животных с переводом на следующий уровень сложности. В контрольной группе это вызвало повышение игровой активности и постепенное увеличение процента правильных реакций.

В экспериментальной группе, несмотря на резкое повышение игровой активности, процент правильных реакций у обезьян с несбалансированными нервными процессами оставался крайне низким, и только у обезьяны, относившейся к сильному уравновешенному типу ВНД, наблюдалось волнообразное нарастание успешных реакций.

Анализ плотности распределения показал, что в экспериментальной группе после облучения протонами у всех обезьян увеличился процент успешно выполненных тестов по сравнению

с предрадиационным фоном ( $p < 0,05$ ). В то же время у обезьян с несбалансированными нервными процессами этот показатель значительно снизился ( $p < 0,05$ ) после облучения ионами углерода, а также при переходе на новый уровень сложности (рис. 2). У обезьяны сильного уравновешенного типа ВНД, как уже указывалось выше, показатели сохранялись на прежнем или более высоком уровне.

Эффект улучшения условно-рефлекторной деятельности после облучения известен достаточно давно и показан как на крысах (Blair 1958), так и на обезьянах (Harlow et al. 1956; Riopelle 1982). Причины его окончательно не выяснены. Есть предположение, что, с одной стороны, это может объясняться так называемым эффектом «сужения внимания» — подавлением исполнительных механизмов ориентировочной реакции в ретикулярной формации и таламусе, в результате чего животные меньше отвлекаются на посторонние раздражители; с другой — может иметь место активизация компенсаторных процессов в ЦНС, вызванная облучением на первом этапе лучевой реакции.

Таким образом, анализ динамики когнитивных процессов у обезьян после воздействия

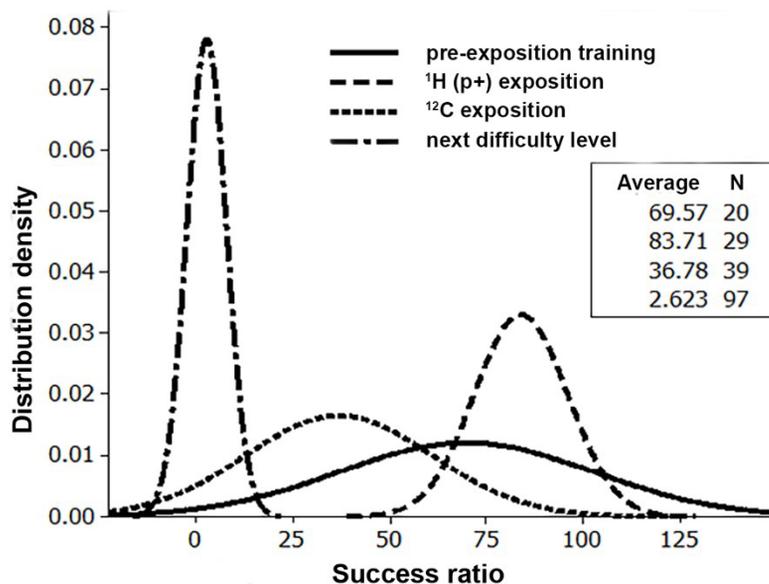


Рис. 2. Плотность распределения показателей когнитивных функций обезьян (Беляева и др. 2017)

Fig. 2. Distribution density of cognitive performance indices in primates (Belyaeva et al. 2017)

двумя видами ионизирующих излучений показал, что облучение протонами не вызывает их заметных нарушений, в то время как облучение ионами углерода приводит к снижению когнитивных функций у животных со слабо выраженной пластичностью нервных процессов. В то же время обезьяна с сильным уравновешенным типом ВНД оказалась устойчивой к обоим видам излучений, что согласуется с многочисленными литературными данными.

Результаты выполнения тестов обезьянами экспериментальной группы после комбинированного воздействия АНОГ и гамма-облучения показаны на рисунке 3. У одного из животных экспериментальной группы, относящегося к сильному уравновешенному типу ВНД, количество выполняемых тестов сохранилось на том же уровне, что и до воздействий, а процент успешности в среднем вырос с 60 до 80%. Для остальных обезьян процесс дальнейшего освоения программы происходил по-разному. Высокий уровень агрессивных реакций не позволил полноценно и качественно выполнять задания обезьяне с возбудимым неуравновешенным типом ВНД. В первые три дня после семидневной гипокинезии и  $\gamma$ -облучения количество подходов к компьютеру резко увеличилось, животное могло выполнить до 2300 тестов в сутки. Высокая степень возбуждения и резкие смены состояний в период после выхода из эксперимента привели к негативному взаимодействию с компьютерной установкой и постепенному снижению количества выполняемых заданий, хотя в процентном соот-

ношении успешность выполнения осталась на том же уровне и достигала 59%.

У одной из обезьян контрольной группы, подвергнутых только воздействию АНОГ, в случаях неудачных попыток при выполнении тестов также наблюдались кратковременные вспышки агрессии и, как следствие, уменьшение числа подходов к компьютерным установкам. Это отразилось в нестабильности и малом количестве выполняемых заданий. У второй, наоборот, агрессия приводила к частым взаимодействиям с компьютером и резкому возрастанию количества выполненных проб, однако успешность их выполнения составляла не более 50%, что говорит о практически случайном выборе предъявляемой фигуры на экране и непонимании условий теста.

Результаты тестирования обезьян после облучения головы ионами углерода  $^{12}\text{C}$ , которому подверглись три обезьяны экспериментальной группы, проявились в незначительном снижении активности животных в первый день после облучения и дальнейшем выходе на уровень, который они имели до двух серий облучений (рис. 4). Переход на более сложный уровень программы, когда мишень исчезала и несколько секунд необходимо было сохранять ее образ в памяти до предъявления следующей пары фигур, протекал равномерно. Обезьяны двух групп, каждая на своем уровне, продолжали освоение программы, постепенно увеличивая взаимодействие с программой и, соответственно, количество выполненных тестов.

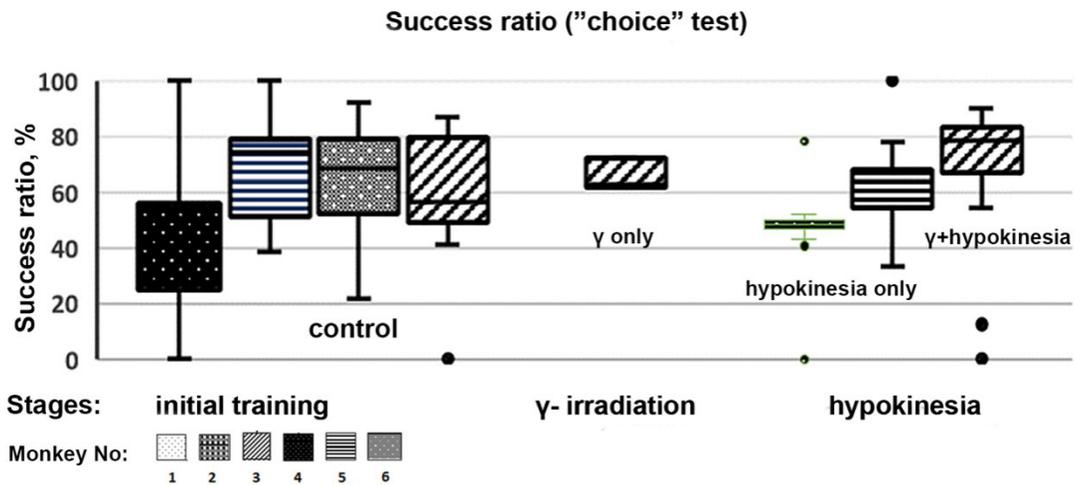


Рис. 3. Результаты выполнения тестов обезьянами экспериментальной группы после воздействия АНОГ и гамма-облучения

Fig. 3. Results of tests performed by the experimental group of primates after the exposure to antiorthostatic hypokinesia and gamma radiation

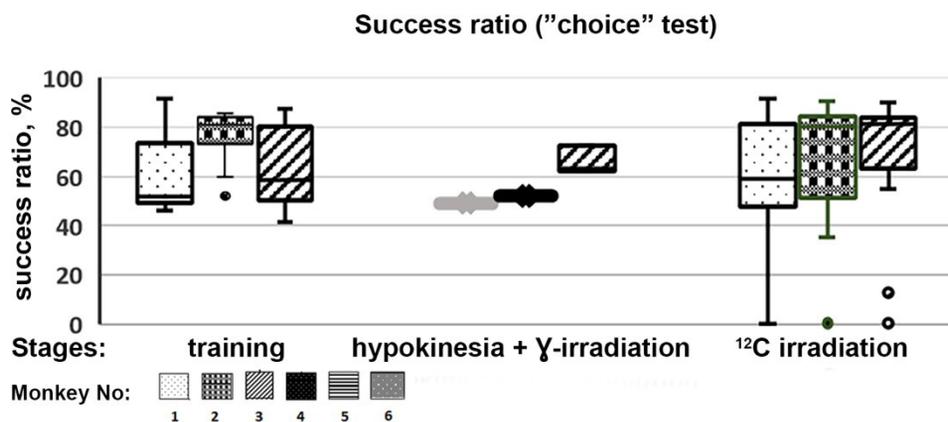


Рис. 4. Результаты выполнения тестов обезьянами экспериментальной группы после воздействия АНОГ и двух видов облучения

Fig. 4. Results of tests performed by the experimental group of primates after the exposure to antiorthostatic hypokinesia and two types of radiation

Как указывалось выше, эффект улучшения условно-рефлекторной деятельности после облучения в малых дозах известен достаточно давно и показан как на крысах, так и на обезьянах. В частности, при рентгеновском облучении макаков-резусов наблюдалось достоверное превосходство облученных животных над контрольными в ряде тестов на различение предметов. Сходные результаты были получены в нашем первом эксперименте. Обезьяна с сильным уравновешенным типом ВНД оказалась устойчивой к обоим видам излучений. В настоящем эксперименте данный эффект также подтвердился: у обезьяны сильного уравновешенного типа ВНД из основной группы после АНОГ,

облучения  $\gamma$ -лучами, ионами углерода и ионами криптона уровень успешности резко увеличился и приблизился к максимальному (до 80%).

С нашей точки зрения, в данном случае решающую роль играет тип ВНД этих животных, поскольку у обезьян слабого неуравновешенного и возбудимого типов наблюдаются существенные нарушения когнитивных функций. Следует отметить, что обезьяна сильного тормозного типа ВНД при достаточно низком уровне игровой активности сохраняла высокий уровень правильных решений тестов.

На рисунке 5 показаны результаты дисперсионного анализа показателей когнитивных функций обезьяны сильного уравновешенного

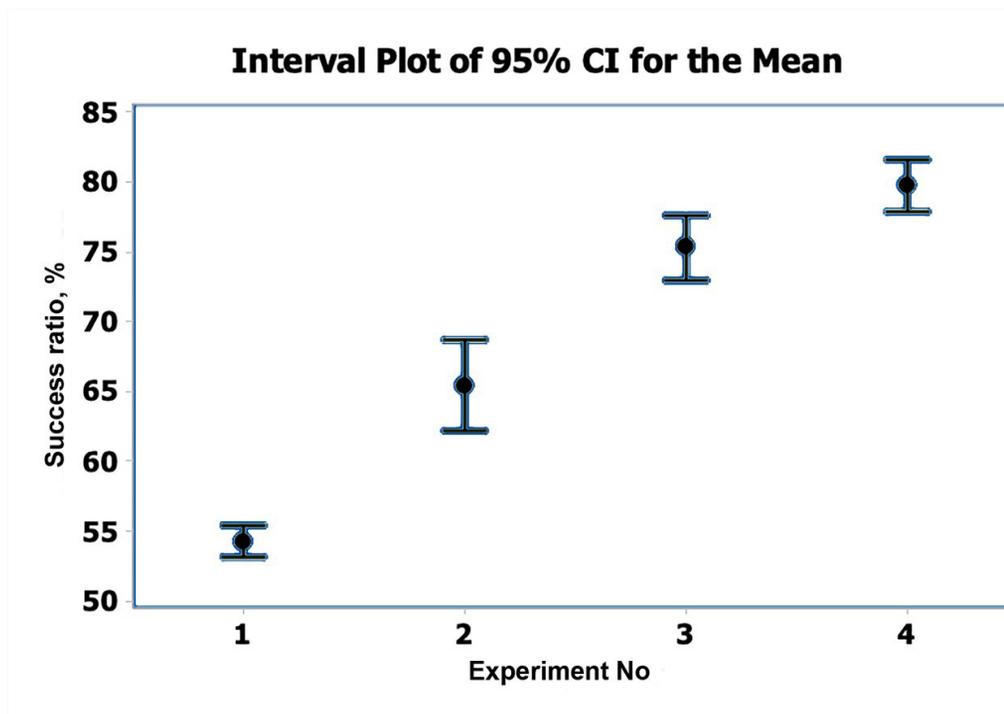


Рис. 5. Результаты дисперсионного анализа когнитивных функций обезьяны сильного уравновешенного типа ВНД к моменту окончания эксперимента. 1 — обучение; 2 — АНОГ + гамма-облучение; 3 — АНОГ + гамма-облучение + облучение  $^{12}\text{C}$ ; 4 — АНОГ + гамма-облучение + облучение  $^{12}\text{C}$  + облучение  $^{84}\text{Kr}$

Fig. 5. Results of the analysis of variance of cognitive functions in in a primate with a strong and balanced type of higher nervous activity by the end of the experiment. 1 — training; 2 — antiorthostatic hypokinesia + gamma radiation; 3 — antiorthostatic hypokinesia + gamma radiation +  $^{12}\text{C}$  radiation; 4 — antiorthostatic hypokinesia + gamma radiation +  $^{12}\text{C}$  radiation +  $^{84}\text{Kr}$  radiation

типа ВНД, подвергнутой всем видам экспериментальных воздействий. Они свидетельствуют о стабильном статистически значимом увеличении числа успешно решенных этим животным задач в ходе эксперимента.

В то же время у обезьяны возбудимого, агрессивного, неуравновешенного типа ВНД наблюдалась обратная картина: резкое статистически значимое увеличение игровой активности при снижении процента успешных решений после комбинированного воздействия АНОГ +  $\gamma$ -облучения. После облучения ионами углерода оба эти показателя снижались.

### Исследования нейрохимических показателей

На второй день после облучения протонами существенных изменений концентрации моноаминов и их метаболитов в плазме крови обезьян не наблюдалось, однако через месяц проявлялась тенденция к увеличению концентрации предшественника дофамина L-диоксифенилаланина (L-ДОФА).

Через восемь дней после облучения ионами  $^{12}\text{C}$  концентрации всех исследованных веществ уменьшались, но достоверные данные были

получены лишь по концентрации гомованилиновой кислоты (ГВК), метаболита дофамина (ДА). По концентрации норадреналина (НА), диоксифенилуксусной кислоты (ДОФУК) — другого метаболита ДА и 5-гидроксииндолуксусной кислоты (5-hydroxyindoleacetic acid, 5-НИАА) — метаболита серотонина (5-гидроксиทริปтамина, 5-hydroxytryptamine, 5-НТ) наблюдались выраженные тенденции к их снижению (рис. 6).

Через месяц после облучения ионами  $^{12}\text{C}$  также происходило снижение концентрации всех исследованных веществ. Статистически значимые изменения наблюдались по концентрациям НА и ДОФУК — метаболита ДА, а по концентрациям L-ДОФА — предшественника ДА, ГВК — метаболита ДА и 5-НИАА — метаболита 5-НТ — выраженные тенденции к их снижению.

Таким образом, через восемь дней после облучения обезьян ионами углерода  $^{12}\text{C}$  происходило выраженное снижение концентраций указанных веществ в плазме крови. Известно, что гематоэнцефалический барьер не пропускает НА, ДА и 5-НТ из крови в мозг и наоборот, но пропускает их метаболиты. Поэтому, хотя

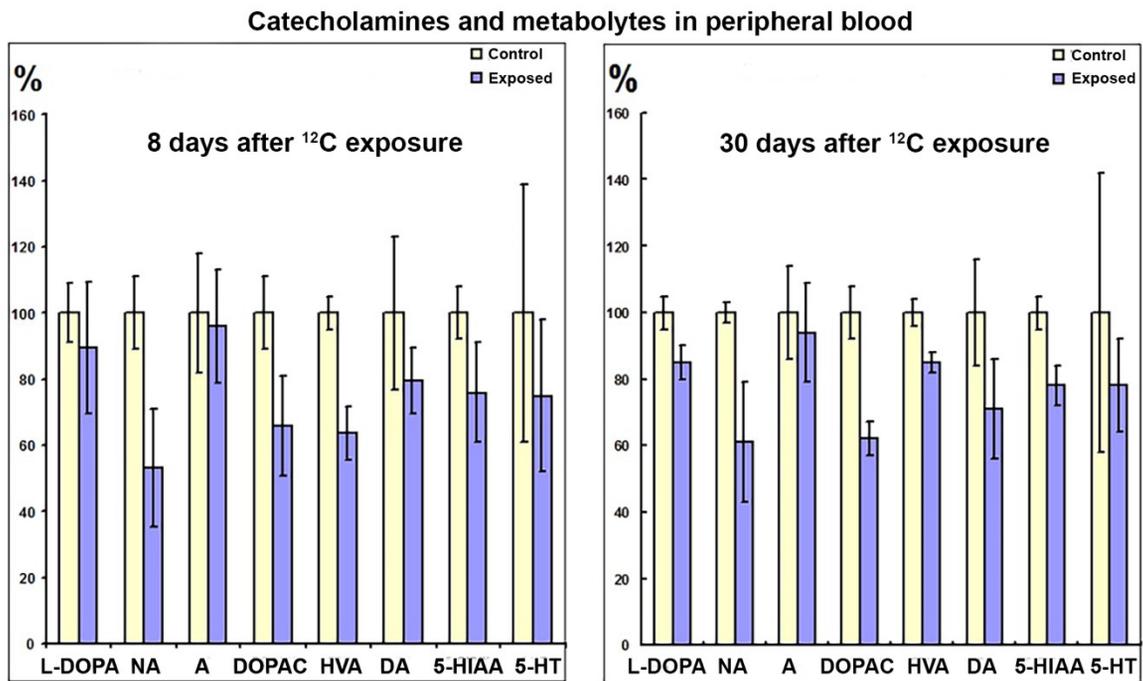


Рис. 6. Концентрация моноаминов и их метаболитов в плазме крови обезьян (пикомоль/мл плазмы) до и после облучения ионами углерода <sup>12</sup>C. L-DOPA — L-диоксифенилаланин, NA — норадреналин, DOPAC — диоксифенилуксусная кислота, HVA — гомованилиновая кислота, DA — дофамин, 5-HIAA — 5-гидроксииндолуксусная кислота, 5-HT — 5-гидроксиทริปтамин

Fig. 6. Concentration of monoamines and their metabolites in primates' plasma (picomole/ml plasma) before and after the exposure to radiation with <sup>12</sup>C ions. L-DOPA — L-dioxyphenylalanine, NA — norepinephrine, DOPAC — dioxyphenylacetic acid, HVA — homovanilinic acid, DA — dopamine, 5-HIAA — 5-hydroxyindolacetic acid, 5-HT — 5-hydroxytryptamine

прямой анализ влияния изменений метаболизма моноаминов в мозге на поведение обезьян невозможен, однако о нем можно судить по косвенным показателям. Отчасти эти результаты можно сопоставить с результатами, полученными нами ранее при аналогичном облучении ионами углерода <sup>12</sup>C крыс (Матвеева и др. 2013). Тогда мы наблюдали интенсивное снижение концентрации моноаминов и их метаболитов в префронтальной коре, прилежащем ядре и гиппокампе мозга крыс. При этом статистически значимые изменения были обнаружены в префронтальной коре и прилежащем ядре. Характерен общий однонаправленный неспецифический эффект облучения — снижение концентрации моноаминов и их метаболитов, несмотря на то, что в одном случае исследовали ликвор крови обезьян, а в другом — структуры мозга крыс. В другой серии экспериментов на 30-е сутки после облучения ионами углерода <sup>12</sup>C наиболее выраженное снижение концентрации моноаминов и их метаболитов наблюдалось в прилежащем ядре, более слабое — в гиппокампе и стриатуме.

Кроме того, было показано, что через три месяца после облучения ионами <sup>56</sup>Fe наблюдалось нарушение активности DA-ергической системы и поведения, связанного с функцией DA-системы: моторного поведения, амфетаминоопосредованного теста аверсивного обучения, оперантного обусловливания (Rabin et al. 2004). Чем больше времени проходит после облучения, тем больше дефицит DA-зависимого поведения (Rabin et al. 2005). Воздействие ионов <sup>56</sup>Fe через три и шесть месяцев снижает выделение <sup>3</sup>H-глутамата из синапсом гиппокампа и экспрессию NR1, NR2A и NR2B субъединиц NMDA-рецептора. Через 180 дней уровень белка NR2A субъединицы остался подавленным, но уровень белков NR2B и NR1 субъединиц, соответственно, вернулся на нормальный уровень или даже превышал его (Machida et al. 2010). Через три месяца после облучения животных тестировали в лабиринте Барнс. Было показано, что при облучении ионами <sup>56</sup>Fe даже в очень низкой дозе (0,5 Гр) нарушается гиппокамп-зависимая пространственная память (Britten et al. 2012). Нарушения пространственной памяти, обнаруженные

в водном лабиринте Морриса после облучения ионами  $^{56}\text{Fe}$  в дозе 1 Гр, были показаны и ранее (Shukitt-Hale et al. 2000).

Таким образом, на основании результатов, полученных в этих работах, можно сделать вывод, что нарушения, вызванные воздействием тяжелых ионов даже в незначительных дозах, развиваются и усиливаются во времени. Однако нами было показано, что даже при воздействии ионов с гораздо меньшей относительной биологической эффективностью (ОБЭ), чем  $\gamma$   $^{56}\text{Fe}$ , и в более ранние сроки происходят существенные изменения в обмене моноаминов в мозге и в ликворе крови. При этом можно предположить, что это воздействие настолько интенсивно и затрагивает столь многие процессы в мозге, что снижение концентрации метаболитов моноаминов в ликворе крови обезьян может соответствовать уменьшению концентрации моноаминов и их метаболитов в их мозге.

Эти результаты согласуются с полученными нами данными по изменению когнитивных процессов у экспериментальных животных. Как было указано выше, наиболее выраженное снижение числа правильных реакций мы наблюда-

ли именно после облучения ионами углерода, так что можно предположить, что снижение концентрации метаболитов в плазме крови может косвенно свидетельствовать о соответствующем снижении концентрации нейромедиаторов в ключевых структурах мозга.

При исследовании эффектов комбинированного действия АНОГ и трех видов ионизирующих излучений результаты нейрохимических исследований показали, что после всех экспериментальных воздействий снижались концентрации моноаминов и их метаболитов в периферической крови (рис. 7). В частности, достоверно снизилась концентрация НА, ГВК и 3-метокситирамина (3-МТ), а также метаболита серотонина 5-Н1АА при комбинированном воздействии АНОГ и ионизирующих излучений.

Наиболее важный вывод из полученных результатов заключается в том, что в характере когнитивных функций после комбинированного воздействия моделируемой микрогравитации и двух видов ионизирующих излучений у приматов превалирующую роль играют типологические характеристики ВНД: особи с сильным уравновешенным или тормозным типами ВНД

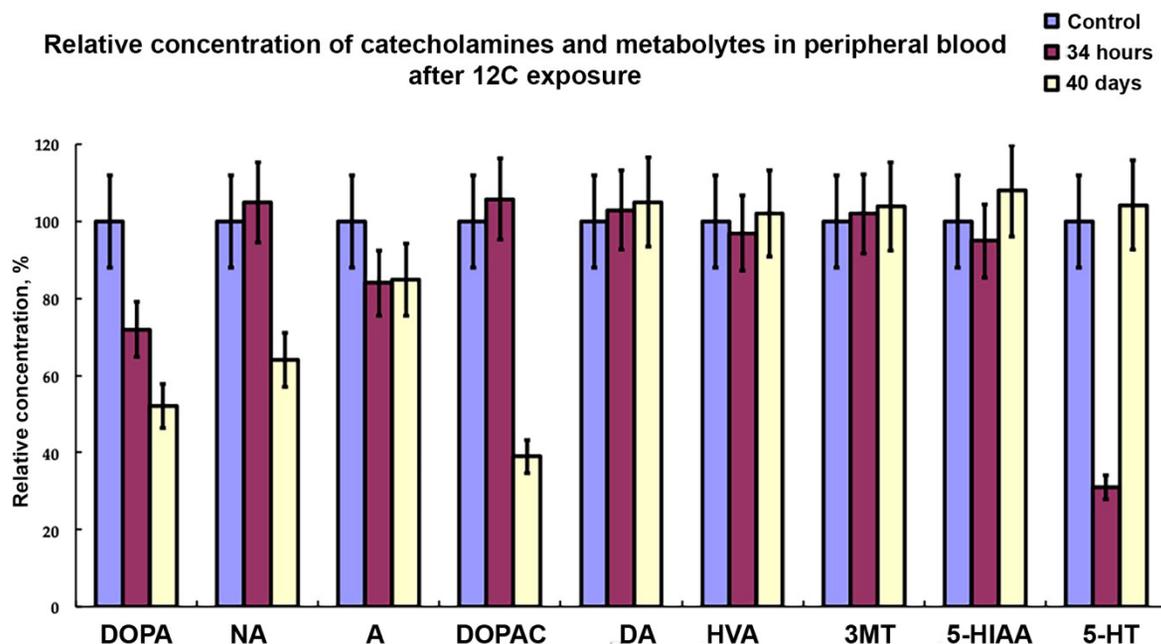


Рис. 7. Концентрация моноаминов и их метаболитов в плазме крови контрольных и облученных ионами криптона обезьян через 34 часа и 40 суток после облучения (пикомоль/мл плазмы). DOPA — диоксифенилаланин, NA — норадреналин, DOPAC — диоксифенилуксусная кислота, HVA — гомованилиновая кислота, DA — дофамин, 5-Н1АА — 5-гидроксииндолуксусная кислота, 5-НТ — 5-гидрокситриптамин, 3-МТ — 3-метокситирамин

Fig. 7. Concentration of monoamines and their metabolites in plasma of control and krypton ion-irradiated primates 34 hours and 40 days after the exposure (picomole/ml plasma). DOPA — dioxypyhenylalanine, NA — norepinephrine, DOPAC — dioxypyhenylacetic acid, HVA — homovanilinic acid, DA — dopamine, 5-H1AA — 5-hydroxyindolacetic acid, 5-HT — 5-hydroxytryptamine, 3-MT — 3-methoxytyramine

способны сохранять когнитивные функции на достаточно высоком уровне, в то время как животные со слабо выраженной пластичностью нервных процессов, превалирующей возбудимостью и агрессивностью демонстрируют существенное их снижение. При этом в целом комбинированное воздействие АНОГ и  $\gamma$ -облучения вызывает более существенные изменения когнитивных функций, а последующее облучение головы ионами углерода усугубляет этот эффект у животных с недостаточной сбалансированностью нервных процессов. Интересно, что у этих особей изменения отражаются в первую очередь на эмоционально-мотивационной сфере, что подтверждает данные наших предыдущих экспериментов по исследованию нейробиологических эффектов комбинированных воздействий моделируемой микрогравитации и облучения, проведенных на крысах (Kokhan et al. 2017; Shtemberg et al. 2014; 2015). Следует отметить, что у особей тормозного и возбудимого типов эти изменения противоположны: у обезьяны тормозного типа экспериментальные воздействия угнетают игровую мотивацию, а у обезьяны возбудимого, неуравновешенного типа — стимулируют, но лишь у последней это приводит к статистически значимому снижению числа успешных решений.

Полученные результаты позволяют рекомендовать учет типологических особенностей ВНА при отборе космонавтов для межпланетных миссий.

### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии потенциального или явного конфликта интересов.

### Conflict of Interest

The authors declare that there is no conflict of interest, either existing or potential.

### Литература

- Беляева, А. Г., Штемберг, А. С., Носовский, А. М. и др. (2017) Воздействие высокоэнергетических протонов и ионов углерода  $^{12}\text{C}$  на когнитивные функции обезьян и содержание моноаминов и их метаболитов в периферической крови. *Нейрохимия*, т. 34, № 2, с. 168–176. <https://doi.org/10.7868/S1027813317010034>
- Большев, А. Н., Смирнов, Н. В. (1983) *Таблицы математической статистики*. М.: Наука, 416 с.
- Григорьев, А. И., Красавин, Е. А., Островский, М. А. (2013) К оценке риска биологического действия галактических тяжелых ионов в условиях межпланетного полета. *Российский физиологический журнал им. И. М. Сеченова*, т. 99, № 3, с. 273–280.
- Лебединский, А. В., Нахильницкая, З. Н. (1960) *Влияние ионизирующих излучений на нервную систему*. М.: Атомиздат, 188 с.

### Соответствие принципам этики

Все эксперименты проводили в соответствии с международными принципами биологической этики и получали одобрения Комиссии по биоэтике ГНЦ РФ — ИМБП РАН. Правила работы с животными и программа экспериментов утверждены Комиссией ИМБП РАН по биомедицинской этике.

### Ethics Approval

All experiments were conducted in accordance with international principles of biological ethics and were approved by the Commission on Bioethics of the State Research Center of the Russian Federation — Institute of Biomedical Problems, RAS. The rules for working with animals and the program of experiments were approved by the Commission on Biomedical Ethics, Institute of Biomedical Problems, RAS.

### Вклад авторов

- Штемберг Андрей Сергеевич — общее руководство, планирование экспериментов, анализ данных, подготовка статьи;
- Перевезенцев Александр Александрович — модельные воздействия, обработка данных, подготовка иллюстраций;
- Беляева Александра Григорьевна — работа с животными, поведенческое тестирование.

### Author Contributions

- Andrey S. Shtemberg — general guidance, experiment planning, data analysis, article preparation;
- Alexander A. Perevezentsev — simulated exposure, data processing, preparation of illustrations;
- Alexandra G. Belyaeva — working with animals, behavioral testing.

- Ливанов, М. Н. (1962) *Некоторые проблемы действия ионизирующей радиации на нервную систему*. М.: Медгиз, 196 с.
- Лившиц, Н. Н. (1961) *Влияние ионизирующих излучений на функции центральной нервной системы*. М.: Изд-во АН СССР, 180 с.
- Матвеева, М. И., Штемберг, А. С., Тимошенко, Г. Н. и др. (2013) Влияние облучения ионами углерода  $^{12}\text{C}$  на обмен моноаминов в некоторых структурах мозга крыс. *Нейрохимия*, т. 30, № 4, с. 343–348. <https://doi.org/10.7868/s1027813313040067>
- Минаев, П. Ф. (1962) *Влияние ионизирующих излучений на центральную нервную систему*. М.: Изд-во АН СССР, 129 с.
- Феллер, В. (1984) *Введение в теорию вероятностей и ее приложения: В 2 т.* М.: Мир.
- Шеффе, Г. (1980) *Дисперсионный анализ*. М.: Наука, 512 с.
- Штемберг, А. С. (1987) Роль индивидуальных типологических особенностей высшей нервной деятельности в формировании и радиационной устойчивости упроченных двигательных условных рефлексов у крыс. *Известия АН СССР. Серия биологическая*, № 4, с. 547–557.
- Belyaeva, A. G., Kudrin, V. S., Koshlan, I. V. et al. (2021) Effects of combined exposure to modeled radiation and gravitation factors of the interplanetary flight: Monkeys' cognitive functions and the content of monoamines and their metabolites; cytogenetic changes in peripheral blood lymphocytes. *Life Sciences in Space Research*, vol. 30, pp. 45–54. <https://doi.org/10.1016/j.lssr.2021.05.004>
- Blair, W. C. (1958) The effects of cranial X radiation on maze acquisition in rats. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, vol. 51, no. 2, pp. 175–177. <https://doi.org/10.1037/h0048604>
- Britten, R. A., Davis, L. K., Johnson, A. M. et al. (2012) Low (20 CGy) doses of 1 GeV/u  $^{56}\text{Fe}$ -particle radiation lead to a persistent reduction in the spatial learning ability of rats. *Radiation Research*, vol. 177, no. 2, pp. 146–151. <https://doi.org/10.1667/RR2637.1>
- Harlow, H. F., Schrier, A. M., Simons, D. G. (1956) Exposure of primates to cosmic radiation above 90,000 feet. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, vol. 49, no. 2, pp. 195–200. <https://doi.org/10.1037/h0041001>
- Kokhan, V. S., Matveeva, M. I., Bazyan, A. S. et al. (2017) Combined effects of antiorthostatic suspension and ionizing radiation on the behaviour and neurotransmitters changes in different brain structures of rats. *Behavioural Brain Research*, vol. 320, pp. 473–483. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2016.10.032>
- Machida, M., Lonart, G., Britten, R. A. (2010) Low (60 cGy) doses of  $^{56}\text{Fe}$  HZE-particle radiation lead to a persistent reduction in the glutamatergic readily releasable pool in rat hippocampal synaptosomes. *Radiation Research*, vol. 174, no. 5, pp. 618–623. <https://doi.org/10.1667/RR1988.1>
- Rabin, B. M., Joseph, J. A., Shukitt-Hale, B. (2004) Heavy particle irradiation, neurochemistry and behavior: Thresholds, dose-response curves and recovery of function. *Advances in Space Research*, vol. 33, no. 8, pp. 1330–1333. <https://doi.org/10.1016/j.asr.2003.09.051>
- Rabin, B. M., Joseph, J. A., Shukitt-Hale, B. A. (2005) A longitudinal study of operant responding in rats irradiated when 2 months old. *Radiation Research*, vol. 164, no. 4, pp. 552–555. <https://doi.org/10.1667/rr3349.1>
- Riopelle, A. J. (1982) Some behavioral effects of ionizing radiation on primates. In: T. J. Haley (ed.). *Response of the nervous system to ionizing radiation*. New York; London: Academic Press, pp. 719–728.
- Shtemberg, A. S., Kokhan, V. S., Kudrin, V. S. et al. (2015) The effect of high-energy protons in Bragg Peak on the exchange of monoamines in some brain structures. *Neurochemical Journal*, vol. 9, no. 1, pp. 66–72. <https://doi.org/10.1134/S1819712415010109>
- Shtemberg, A. S., Lebedeva-Georgievskaya, K. B., Matveeva, M. I. et al. (2014) Effect of space flight factors simulated in ground-based experiments on the behavior, discriminant learning, and exchange of monoamines in different brain structures of rats. *Biology Bulletin*, vol. 41, no. 2, pp. 161–167. <https://doi.org/10.1134/S1062359014020095>
- Shukitt-Hale, B., Casadesu, G., McEwen, J. J. et al. (2000) Spatial learning and memory deficits induced by exposure to iron-56-particle radiation. *Radiation Research*, vol. 154, no. 1, pp. 28–33. [https://doi.org/10.1667/0033-7587\(2000\)154\[0028:slamdi\]2.0.co;2](https://doi.org/10.1667/0033-7587(2000)154[0028:slamdi]2.0.co;2)
- Washburn, D. A., Rumbaugh, D. M., Richardson, W. K. et al. (2000) PTS performance by flight- and control-group macaques. *Journal of Gravitational Physiology*, vol. 7, no. 1, pp. S89–S94. PMID: [11543471](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11543471/)

## References

- Belyaeva, A. G., Kudrin, V. S., Koshlan, I. V. et al. (2021) Effects of combined exposure to modeled radiation and gravitation factors of the interplanetary flight: Monkeys' cognitive functions and the content of monoamines and their metabolites; cytogenetic changes in peripheral blood lymphocytes. *Life Sciences in Space Research*, vol. 30, pp. 45–54. <https://doi.org/10.1016/j.lssr.2021.05.004> (In English)
- Belyaeva, A. G., Shtemberg, A. S., Nosovskii, A. M. (2017) Vozdejstvie vysokoenergeticheskikh protonov i ionov ugleroda  $^{12}\text{C}$  na kognitivnye funktsii obez'yan i sodержание monoaminov i ikh metabolitov v perifericheskoy krovi [The effects of high-energy protons and carbon ions  $^{12}\text{C}$  on the cognitive function and the content of monoamines and their metabolites in peripheral blood in monkeys]. *Nejrokhimiya — Neurochemical Journal*, vol. 34, no. 2, pp. 168–176. <https://doi.org/10.7868/S1027813317010034> (In Russian)

- Blair, W. C. (1958) The effects of cranial X radiation on maze acquisition in rats. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, vol. 51, no. 2, pp. 175–177. <https://doi.org/10.1037/h0048604> (In English)
- Bol'shev, L. N., Smirnov, N. V. (1983) *Tablitsy matematicheskoy statistiki [Mathematical statistics tables]*. Moscow: Nauka Publ., 416 p. (In Russian)
- Britten, R. A., Davis, L. K., Johnson, A. M. et al. (2012) Low (20 CGy) doses of 1 GeV/u <sup>56</sup>Fe-particle radiation lead to a persistent reduction in the spatial learning ability of rats. *Radiation Research*, vol. 177, no. 2, pp. 146–151. <https://doi.org/10.1667/RR2637.1> (In English)
- Feller, W. (1984) *Vvedenie v teoriyu veroyatnostej i ee prilozheniya: V 2 t. [An introduction to probability theory and its applications: In 2 vols.]*. Moscow: Mir Publ. (In Russian)
- Grigor'ev, A. I., Krasavin, E. A., Ostrovskij, M. A. (2013) K otsenke riska biologicheskogo dejstviya galakticheskikh tyazhelykh ionov v usloviyakh mezhplanetnogo poleta [Galactic heave charged particles damaging effect on biological structures]. *Rossijskij fiziologicheskij zhurnal im. I. M. Sechenova — Russian Journal of Physiology*, vol. 99, no. 3, pp. 273–280. (In Russian)
- Harlow, H. F., Schrier, A. M., Simons, D. G. (1956) Exposure of primates to cosmic radiation above 90,000 feet. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, vol. 49, no. 2, pp. 195–200. <https://doi.org/10.1037/h0041001> (In English)
- Kokhan, V. S., Matveeva, M. I., Bazyan, A. S. et al. (2017) Combined effects of antiorthostatic suspension and ionizing radiation on the behaviour and neurotransmitters changes in different brain structures of rats. *Behavioural Brain Research*, vol. 320, pp. 473–483. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2016.10.032> (In English)
- Lebedinskij, A. V., Nakhil'nitskaya, Z. N. (1960) *Vliyanie ioniziruyushchikh izluchenij na nervnyuyu sistemu [Effects of ionizing radiation on the nervous system]*. Moscow: Atomizdat Publ., 188 p. (In Russian)
- Livanov, M. N. (1962) *Nekotorye problemy dejstviya ioniziruyushchej radiatsii na nervnyuyu sistemu [Some problems connected with the action of ionizing radiation on the nervous system]*. Moscow: Medgiz Publ., 196 p. (In Russian)
- Livshits, N. N. (1961) *Vliyanie ioniziruyushchikh izluchenij na funktsii nervnoj sistemy [Effects of ionizing radiation on the functions of the central nervous system]*. Moscow: Academy of Sciences of the USSR Publ., 180 p. (In Russian)
- Machida, M., Lonart, G., Britten, R. A. (2010) Low (60 cGy) doses of <sup>56</sup>Fe HZE-particle radiation lead to a persistent reduction in the glutamatergic readily releasable pool in rat hippocampal synaptosomes. *Radiation Research*, vol. 174, no. 5, pp. 618–623. <https://doi.org/10.1667/RR1988.1> (In English)
- Matveeva, M. I., Shtemberg, A. S., Timoshenko, G. N. (2013) Vliyanie oblucheniya ionami ugleroda <sup>12</sup>C na obmen monoaminov v nekotorykh strukturakh mozga krysy [The effects of irradiation by <sup>12</sup>C carbon ions on monoamine exchange in several rat brain structures]. *Nejrokhimiya — Neurochemical Journal*, vol. 30, no. 4, pp. 343–348. <https://doi.org/10.7868/s1027813313040067> (In Russian)
- Minaev, P. F. (1962) *Vliyanie ioniziruyushchikh izluchenij na nervnyuyu sistemu [Effects of ionizing radiation on the central nervous system]*. Moscow: Academy of Sciences of the USSR Publ., 129 p. (In Russian)
- Rabin, B. M., Joseph, J. A., Shukitt-Hale, B. (2004) Heavy particle irradiation, neurochemistry and behavior: Thresholds, dose-response curves and recovery of function. *Advances in Space Research*, vol. 33, no. 8, pp. 1330–1333. <https://doi.org/10.1016/j.asr.2003.09.051> (In English)
- Rabin, B. M., Joseph, J. A., Shukitt-Hale, B. A. (2005) A longitudinal study of operant responding in rats irradiated when 2 months old. *Radiation Research*, vol. 164, no. 4, pp. 552–555. <https://doi.org/10.1667/rr3349.1> (In English)
- Riopelle, A. J. (1982) Some behavioral effects of ionizing radiation on primates. In: T. J. Haley (ed.). *Response of the nervous system to ionizing radiation*. New York; London: Academic Press, pp. 719–728. (In English)
- Scheffe, H. (1980) *Dispersionnij analiz [Dispersion analysis]*. Moscow: Nauka Publ., 512 p. (In Russian)
- Shtemberg, A. S. (1987) Rol' individual'nykh tipologicheskikh osobennostej vysshej nervnoj deyatel'nosti v formirovanii i radiatsionnoj ustojchivosti uprochennykh dvigatel'no-oboronitel'nykh uslovnykh refleksov u krysy [The role of the individual typological characteristics of rats higher nervous activity in the formation and radiation stability of strengthened motor-defensive conditional reflexes]. *Izvestiya Akademii Nauk SSSR. Seriya biologicheskaya — Biology Bulletin*, no. 4, pp. 547–557. (In Russian)
- Shtemberg, A. S., Kokhan, V. S., Kudrin, V. S. et al. (2015) The effect of high-energy protons in Bragg Peak on the exchange of monoamines in some brain structures. *Neurochemical Journal*, vol. 9, no. 1, pp. 66–72. <https://doi.org/10.1134/S1819712415010109> (In English)
- Shtemberg, A. S., Lebedeva-Georgievskaya, K. B., Matveeva, M. I. et al. (2014) Effect of space flight factors simulated in ground-based experiments on the behavior, discriminant learning, and exchange of monoamines in different brain structures of rats. *Biology Bulletin*, vol. 41, no. 2, pp. 161–167. <https://doi.org/10.1134/S1062359014020095> (In English) Shukitt-Hale, B., Casadesus, G., McEwen, J. J. et al. (2000) Spatial learning and memory deficits induced by exposure to iron-56-particle radiation. *Radiation Research*, vol. 154, no. 1, pp. 28–33. [https://doi.org/10.1667/0033-7587\(2000\)154\[0028:slamdi\]2.0.co;2](https://doi.org/10.1667/0033-7587(2000)154[0028:slamdi]2.0.co;2) (In English)
- Washburn, D. A., Rumbaugh, D. M., Richardson, W. K. et al. (2000) PTS performance by flight- and control-group macaques. *Journal of Gravitational Physiology*, vol. 7, no. 1, pp. S89–S94. PMID: [11543471](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11543471/) (In English)