

На правах рукописи

Перевезенцев Александр Александрович

**НЕЙРОБИОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ КОМБИНИРОВАННОГО
ДЕЙСТВИЯ ИОНИЗИРУЮЩИХ ИЗЛУЧЕНИЙ И
МИКРОГРАВИТАЦИИ КАК ФАКТОРОВ ДАЛЬНЕГО
КОСМИЧЕСКОГО ПОЛЕТА В НАЗЕМНЫХ ЭКСПЕРИМЕНТАХ НА
ЖИВОТНЫХ**

3.3.7 – Авиационная, космическая и морская медицина

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени доктора биологических наук

Москва, 2026

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Государственном научном центре Российской Федерации – Институте медико-биологических проблем Российской академии наук (ГНЦ РФ – ИМБП РАН)

Научный консультант: доктор биологических наук **Штемберг Андрей Сергеевич**

Официальные
оппоненты: **Латанов Александр Васильевич**, доктор биологических наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова», заведующий кафедрой высшей нервной деятельности

Федоров Владимир Петрович, доктор медицинских наук, профессор, Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Воронежская государственная академия спорта», профессор кафедры медико-биологических дисциплин

Лукьянова Светлана Николаевна, доктор биологических наук, профессор, главный научный сотрудник Государственного научного центра Российской Федерации - Федерального Медицинского Биофизического Центра им. А.И.Бурназяна

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт общей генетики им. Н.И. Вавилова Российской академии наук

Защита диссертации состоится «___» _____ 2026 г в ___ на заседании диссертационного совета 24.1.023.01 в Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Государственном научном центре Российской Федерации – Институте медико-биологических проблем Российской академии наук по адресу: 123007, г. Москва, Хорошевское шоссе, 76а. С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ГНЦ РФ - ИМБП РАН и на сайте <http://www.imbp.ru/WebPages/win1251/ScienceN/DisserSov/Perevezentsev2025/Perevezentsev-dis.pdf>

Автореферат разослан «___» _____ 2026 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
кандидат биологических наук

_____ Поддубко Светлана Викторовна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность научного исследования обусловлена развитием программ пилотируемой космонавтики, подразумевающим совершение продолжительных космических полетов за пределами магнитосферы Земли, в зоне воздействия солнечных и галактических космических лучей. Воздействие протонов и, особенно, тяжелых ионов, входящих в состав галактических космических лучей, на организм, и, прежде всего, нервную систему, изучено слабо, однако известно, что оно принципиальным образом отличается от воздействия гамма-излучения [Shukitt-Hale et al, 2000]. Согласно ряду оценок воздействие тяжелых ионов потенциально может привести к нарушению функций нервной системы до уровня неспособности экипажа к исполнению своих обязанностей [Шафиркин, 2019]. Соответственно, требуется кардинальная переработка подхода к оценке, моделированию и исследованию радиационных рисков космического полета и «организация комплекса нейрорадиобиологических исследований» [Григорьев, 2017].

Предыдущие исследования показали, что при одновременном воздействии нескольких негативных факторов космического полета нейробиологические эффекты, создаваемые этими факторами, могут существенно модифицироваться [Ушаков, 2003], однако в силу технических возможностей такие исследования до сих пор касались воздействия не более чем двух факторов и не касались воздействия тяжелых ионов [Штемберг, 1997].

Воздействие ускоренных заряженных частиц в наземных условиях встречается практически исключительно при адронной терапии опухолей головного мозга, однако медицинские данные касаются преимущественно терапии протонами с энергией 100-200 МэВ и значительно реже – более тяжелых и/или высокоэнергетических частиц, что также обуславливает актуальность исследования.

Исходя из изложенного, целесообразными представляются, **во-первых**, создание и апробация комплексной модели, учитывающей воздействие как минимум трех ключевых факторов дальнего космического полета – гамма-облучения, невесомости и воздействия заряженных частиц с массами ядра от 1 и выше, энергиями от 150 МэВ/н и выше; **во-вторых**, проведение на основе этой модели серии экспериментов в различными видами животных для оценки факторов индивидуальной резистентности к моделируемым воздействиям.

Степень разработанности темы

Исследования комбинированного воздействия различных факторов космического полета проводятся с середины XX века, однако в первоначальный период упор делался на гравитационные и эргономические факторы. Масштабное исследование радиационного фактора орбитальных полетов в виде гамма-облучения началось с 1970-х годов и привело к

появлению значительного числа публикаций. Значимым источником данных являются полетные эксперименты, в частности, результаты миссий с Бион-6 по Бион-11 (и далее «Бион-М»), проводившихся совместно специалистами НАСА и ИМБП, и позволивших оценить влияние факторов полета на околоземной орбите на различные аспекты жизнедеятельности млекопитающих, в том числе приматов. Некоторые прикладные наблюдения были выполнены астронавтами НАСА в ходе миссий программы «Аполлон». Практически единственным полетным экспериментом, включающим посещение высокой орбиты (1400 км) и радиационных поясов Земли и, таким образом, целенаправленно затрагивающим проблематику воздействия ионов, является проведенная в сентябре 2024 года миссия Polaris Dawn, в ходе которой были собраны приборные данные, в частности, о взаимодействии ионов с сетчаткой глаза.

Степень проработанности темы воздействия высокоэнергетических ионов обусловлена необходимостью задействования колоссальных технических ресурсов при создании в наземном эксперименте пучка ускоренных тяжелых ионов. Фактически исследования такого рода могут проводиться только на ускорительных установках класса «megascience», к которым относятся ускоритель У-70 (Россия, Протвино – с 2013), Nasa Space Radiation Lab Particle Acceleration Complex (США, Брукхэвен – с 2003), Большой Адронный Коллайдер (Евросоюз, ЦЕРН) и NICA (Россия, Дубна – с 2022). Вследствие этого работ, посвященных воздействию тяжелых ионов, мало и они достаточно разнородны вплоть до определенных противоречий. Так, например, при исследовании когнитивных способностей крыс в [Rabin et al, 1991] относительная биологическая эффективность (ОБЭ) ионов ^{56}Fe определена на уровне 50, а [Britten et al, 2012] указывает на перманентные нарушения после воздействия таких ионов в дозе 0,2 Гр. В то же время при определении ОБЭ ионов ^{12}C через летальность мышей в [Заичкина и др., 2019] получено значение порядка единицы. По-видимому, такие различия, указывающие на то, что само понятие «ОБЭ» малоприменимо к тяжелым ионам, происходят из принципиально отличной, механистической, природы воздействия ионов на клетки тканей, в результате чего каждый пролет частицы через ткань сопровождается нарушением целостности сложных молекул и, в частности, разрывами ДНК или РНК [Khan et al, 2013]. В свою очередь, образующиеся треки поврежденных клеток инициируют каскад стрессоподобных нарушений в организме на молекулярном, нейрохимическом, и, как следствие, интегративном уровне [Lowe et al, 2012; Rabin et al, 2004]. В работе [Machida, 2010] указано, что после воздействия ионов ^{56}Fe в дозе 0,6 Гр изменения на нейрохимическом уровне носят длительный, если не необратимый характер. В работах [Rola et al, 2008; Andres-Mach, 2007] и [Rivera et al, 2013] установлен факт нарушения нейрогенеза в различных отделах мозга после воздействия ионов железа. Поскольку нейрогенез служит одной из ключевых адаптивных функций мозга [Гомазков и др., 2013], такие нарушения обуславливают быстро возникающее и долгосрочное снижение когнитивных способностей.

Существующие исследования эффектов воздействия тяжелых ионов преимущественно относятся к области адронной онкотерапии и не рассматривают комплексного воздействия факторов, характерных для дальнего космического полета, прежде всего – действующих хронически, то есть невесомости и ионизирующего излучения. За рубежом, по сути, первой публикацией по данной тематике является работа [Rabin et al, 2021], рассматривающая последовательное воздействие модельной невесомости и смесового 5-ионного пучка.

В России исследования комбинированных воздействий проводились с 1970-х годов на различных видах животных, однако при этом использовалась, преимущественно, комбинация антиортостатического вывешивания и разового гамма-облучения в значительных (1.5 – 5 Гр) дозах [Антипов, 1975; Штемберг, 1992; Штемберг, 1997]. В ходе этих работ было выявлено существенное взаимно-модифицирующее влияние факторов космического полета вплоть до взаимного ослабления и сформулировано дальнейшее направление исследований, приведшее, в итоге, к формулировке концепции сложной модели сочетанного воздействия [Штемберг, 2014], которая обусловила постановку цели и задач данной работы.

Цель исследования: изучение нейробиологических эффектов комбинированного действия радиационных и гравитационных факторов межпланетного полета на разных уровнях организации ЦНС в модельных экспериментах на грызунах и приматах и оценка их взаимно модифицирующего влияния и факторов резистентности.

Задачи исследования:

1. Сформулировать, реализовать и апробировать методологию моделирования в наземном эксперименте комплексного синхронного воздействия, имитирующего негативные факторы дальнего космического полета: гипогравитацию, пролонгированное воздействие гамма-излучения и высокоэнергетических ионов.
2. Исследовать взаимное влияние синхронно хронически действующих факторов космического полета, моделируемых в наземном эксперименте, и описать зависимости такого влияния от характеристик (продолжительности, дозы и режима облучения) самих модельных воздействий.
3. Определить параметры воздействия, позволяющие с учетом видовой радиочувствительности имитировать дозы и сроки, соответствующие планируемой Марсианской миссии.
4. В серии экспериментов, поставленных по разработанной в п.п. 1 – 3 методологии, изучить нарушения, возникающие в результате предложенного комплексного воздействия, на интегративно-поведенческом, нейрохимическом и молекулярном уровнях и оценить взаимно модифицирующее влияние факторов дальнего космического

полета на всех уровнях организации ЦНС: интегративном, нейрохимическом и молекулярном.

5. Описать механизмы возникновения нарушений на нейрохимическом и интегративном уровнях и оценить степень риска для экипажа перспективных пилотируемых космических миссий.
6. В серии экспериментов на лабораторных грызунах и приматах оценить роль типологических характеристик ВНД в ответе центральной нервной системы на изучаемые воздействия.

Научная новизна исследования

Впервые исследовано *in vivo* **воздействие** моделируемых в наземном эксперименте **факторов космического полета** – микрогравитации, гамма-облучения и облучения высокоэнергетическими ионами **при их пролонгированном сочетанном воздействии**. Оценено взаимномодифицирующее влияние перечисленных факторов, которое при различных условиях может быть как аддитивным, так и компенсирующим, а в ряде случаев вызывать новые, не наблюдающиеся при воздействии одиночных факторов, эффекты.

Впервые в мировой научной практике сформулирована и доведена до практической реализации **концепция комплексного моделирования факторов дальнего космического полета**. Определены ключевые параметры составляющих воздействий – продолжительности и дозы гамма- и ионного облучения, методики реализации отдельных этапов для лабораторных грызунов и приматов, а также методики и критерии оценки последствий модельного воздействия на различных – интегративном, нейрохимическом и молекулярном – уровнях организации центральной нервной системы.

Впервые в серии экспериментов на грызунах – мышах и крысах – и приматах получены **данные о нарушениях на всех уровнях функционирования центральной нервной системы**, возникающих вследствие воздействия факторов дальнего космического полета, моделируемых в наземном эксперименте. В частности, выявлено, что на интегративном уровне нарушения проявляются в эмоционально-мотивационной сфере, на нейрохимическом уровне они обоснованы изменениями в дофаминергической системе древних отделов головного мозга, а на молекулярном – выражены в изменении экспрессии генов, кодирующих дофаминовые и серотониновые рецепторы. Показано, что, хотя при воздействиях, эквивалентных предполагаемым воздействиям в ходе полета на Марс, не возникает риска фатального нарушения когнитивных функций, в ряде случаев падение результативности при сложной деятельности может быть значительным, а отдаленные последствия наблюдаются спустя продолжительное время – месяцы и годы после воздействий.

Впервые обнаружена и исследована **зависимость нарушений, возникающих в работе ЦНС, от индивидуальных типологических особенностей высшей нервной деятельности** и показано, что обладатели определенных типов ВНД – в частности, неуравновешенных и с преобладанием возбуждения – значительно более подвержены таким нарушениям, что позволяет рассматривать типологию ВНД как фактор индивидуальной радиорезистентности.

Теоретическая и практическая значимость

В диссертационной работе разработан ряд теоретических и методических положений, которые в совокупности можно квалифицировать как научное достижение – в частности, решена научная проблема наземного моделирования комплексного воздействия факторов дальнего космического полета. Решение этой проблемы открывает возможность для проведения работ практической значимости, связанных с разработкой критериев дозовой нагрузки, поиском эффективных в условиях дальнего полета защитных средств и иными прикладными вопросами обеспечения дальних космических полетов.

Полученные в диссертационной работе данные, указывающие на зависимость устойчивости индивида к модельным воздействиям от типологических характеристик его высшей нервной деятельности, дают, с одной стороны, практический критерий, применимый для оценки кандидатов в члены экипажей перспективных космических миссии, а с другой стороны – имеют значительную фундаментальную ценность.

Методология и методы исследования

Полученные в ходе выполнения работы данные были обработаны с использованием соответствующего современного математического аппарата и программного обеспечения.

В ходе исследований использовалась совокупность методик:

- батарея поведенческих тестов для грызунов: тест УРАИ в челночной камере и Y-лабиринте, лабиринт Морриса, тест «открытое поле» и другие;
- уникальная методика поведенческого тестирования для приматов, имитирующая базовые элементы операторской деятельности на компьютере;
- высокоэффективная жидкостная хроматография с электрохимической и флюоресцентной детекцией для определения концентраций в пробах головного мозга нейромедиаторов и аминокислот соответственно;
- методика qPCR-RT (ОТ ПЦР) для исследования изменений в нейромедиаторных системах на молекулярном уровне;
- статистические методы обработки данных.

Положения, выносимые на защиту

1. Разработанная методология моделирования синхронного комбинированного воздействия факторов, воздействующих на организм

при осуществлении дальнего космического полета, является наиболее адекватной, поскольку учитывает важнейшие компоненты воздействия – гипогравитацию, гамма-облучение и воздействие компонентов СКЛ и ГКЛ, синхронный и хронический характер их воздействия.

2. Выраженный стабильный эффект воздействия комбинации факторов дальнего космического полета, моделируемых в наземном эксперименте, на центральную нервную систему достигается при синхронном пролонгированном воздействии АНОВ и гамма-облучения, дополняемых воздействием пучка высокоэнергетических ионов при дозовой нагрузке, соответствующей, с учетом принятых норм видовой радиочувствительности и продолжительности жизни, полету на Марс.
3. Нарушения, возникающие в центральной нервной системе при комплексном моделировании в наземном эксперименте факторов дальнего космического полета, затрагивают преимущественно эмоционально-мотивационную сферу, что обусловлено на нейробиологическом уровне изменениями в метаболизме дофамина, а на молекулярном – изменением экспрессии генов, кодирующих рецепторы дофаминергической и серотонинергической систем.
4. Взаимное влияние факторов дальнего космического полета, моделируемых в наземном эксперименте – гипогравитации, гамма-облучения и облучения высокоэнергетическими ионами – носит сложный характер, зависящий от характеристик отдельных факторов и способа их сочетания, и не сводящийся к аддитивному или антагонистическому взаимодействию.
5. Масштаб нарушений в ЦНС, возникающих вследствие модельных воздействий, напрямую зависит от типологических особенностей высшей нервной деятельности индивида. У крыс тип ВНД, определяемый как сильная или слабая возбудимость, играет важную роль. У приматов типа ВНД определяется как сочетание силы и уравновешенности нервных процессов, и у индивидов со слабым неуравновешенным типом негативные последствия воздействий проявляются на когнитивном уровне значительно сильнее.

Достоверность и апробация результатов

Достоверность полученных результатов обеспечена проведением значительного количества экспериментов с достаточной воспроизводимостью и задействованием большого количества животных, обеспечивающих требуемый объем данных для статистической обработки: около 500 крыс линии Long Evans, 300 крыс линии Wistar, 12 макаков-резусов. Эксперименты проведены с применением современных методик, качественных материалов и оборудования, а полученные данные обработаны корректно подобранными и примененными статистическими методами. Результаты работы, основные положения, выносимые на защиту, и выводы были представлены на ряде

международных и российских конференций, в числе которых 23-й Международный симпозиум «Человек в Космосе», XVIII Конференция по космической биологии и авиакосмической медицине с международным участием «Земля – Орбита – Дальний Космос», Международная конференция «Актуальные проблемы радиационной биологии. Модификация радиационно-индуцированных эффектов» и другие. Результаты работы опубликованы также в ведущих российских и международных рецензируемых журналах: «Радиационная биология. Радиоэкология», «Нейрохимия», «Российский физиологический журнал им. Сеченова», «Авиакосмическая и экологическая медицина», «Life Sciences in Space Research» и прочих.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 27 работ, из них 23 статьи в рецензируемых научных журналах, включенных в перечень ВАК и/или индексируемых в международных реферативных базах данных и системах цитирования Scopus и Web of Science.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертация подготовлена в соответствии с паспортом специальности 3.3.7 «Авиационная, космическая и морская медицина», направление 9: «Разработка теории, методов и средств экспериментального и аналитического изучения механизмов адаптации организма к измененным условиям среды обитания и его функциональных резервов, процессов формирования и поддержания гомеостаза в области космической биологии и биотехнологии, экзобиологии, космической экологии, экстремальной, авиационной, высокогорной, баро- и водолазной медицины, комплексных и биологических систем жизнеобеспечения».

Личный вклад автора

Автором самостоятельно проведен поиск и анализ отечественных и мировых работ, посвященных исследуемой проблеме. Вклад автора является определяющим на этапах постановки задач и планирования экспериментальных исследований, разработки и внедрения методик воздействия и поведенческого тестирования. Роль автора является ключевой как в руководстве коллективом исследователей, так и в непосредственном проведении экспериментальных работ. Вклад автора также являлся определяющим при подготовке публикаций, обсуждении и обработке полученных данных. Рукопись подготовлена автором самостоятельно.

Структура и объем диссертации

Диссертационная записка объемом 238 страниц включает в себя: введение, литературный обзор, описание материалов и методов, три главы,

посвященные результатам собственных исследований и их обсуждению, главу «Практическое приложение результатов и перспективы исследований», заключение и выводы, список сокращений и список литературных источников, насчитывающий 234 источника (115 российских и 119 зарубежных).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Животные

Исследования проводились на лабораторных крысах линий Wistar (300 голов) и Long Evans (500 голов), использовались самцы крыс линии Long Evans из собственного вивария ИМБП возрастом 6 – 7 нед. и массой 150-180 г. на дату начала эксперимента.

Также в исследованиях были задействованы 12 самцов *Macaca mulatta* возрастом на начало эксперимента 1 год и мыши линии C57Bl/6 (50 голов).

Все работы с животными выполнялись в соответствии с нормами биомедицинской этики и с разрешения комиссии по биомедицинской этике ГНЦ РФ – ИМБП РАН.

Воздействия

Моделирование факторов космического полета включало в себя антиортостатическое вывешивание (для крыс и мышей) либо антиортостатическую гипокинезию (для обезьян) и пролонгированное гамма-облучение (сроком от 7 до 30 дней в различных экспериментах), осуществляемые на базе ИМБП (установка ГОБО-60; суммарная доза 1.2 Гр) синхронно или изолированно, в зависимости от эксперимента. Воздействие ускоренных ионов осуществлялось на базе ОИЯИ (протоны энергией 160-170 МэВ, ионы ^{78}Kr энергией 2.2 ГэВ/н; установки «Фазотрон» и «Нуклотрон» соответственно; доза 1 Гр) и ИФВЭ (ионы ^{12}C энергией 450 МэВ/н; установка У-70; доза 0,8 Гр).

Типология ВНД

Определение индивидуальных типологических характеристик крыс проводилось согласно методике «эмоционального резонанса» П.В. Симонова, которая позволяет определить животных возбудимого («Альтруисты») и тормозного («Эгоисты») типа. Для обезьян использована шкала И.П. Павлова, оценивающая силу, уравновешенность и подвижность нервных процессов при многократном предъявлении дифференциальных стимулов (игрушек, имитирующих угрозу, сородича или непонятный предмет).

Поведенческое тестирование

Для поведенческого тестирования крыс использовалась батарея тестов, включающая «эмоциональные» (приподнятый крестообразный лабиринт и открытое поле) и «когнитивные» (УРПИ, дифференцировочный УРАИ в У-

лабиринте и водный тест Морриса) тесты. Для обезьян применялась автоматизированная компьютерная установка, воспроизводящая основные элементы операторской деятельности (работы на компьютере) с различными уровнями сложности: работу джойстиком, манипулирование курсором, предсказание траектории объекта, выбор по запомненному образцу.

Нейрохимия

Нейрохимические исследования включали в себя оценку концентраций основных нейромедиаторов – дофамина, серотонина, норадреналина – и их метаболитов в ключевых отделах (префронтальная кора, гиппокамп, гипоталамус, таламус) мозга крыс и в периферической крови обезьян. Исследования проводились методом ВЭЖХ с электрохимической детекцией на пробах мозга и крови, забираемых спустя различное время после воздействий. Используемое оборудование - хроматограф LC-304T (BAS, WestLafayette, США) с инжектором Rheodyne 7125; детектор – LC-4B (BAS, США); ПО – «Мультихром 1.5» («Амперсенд», Россия). Также методом ВЭЖХ с флуоресцентной детекцией оценивали концентрации ключевых аминокислот – ГАМК, глутамата, аспартата, глицина.

Молекулярные исследования

Молекулярно-биологические исследования выполнялись по методике ОТ-РВ ПЦР на пробах мозга крыс, в т.ч. синхронно с нейрохимическими, что позволило изучить связь поведенческих, нейрохимических и молекулярных проявлений эффектов модельных воздействий. Исследовалась экспрессия генов дофаминергической (D1, D2, DAT) и серотонинергической (5HT1a) систем, а также моноаминоксидазы в упомянутых ключевых отделах мозга. Амплификация производилась с помощью термоциклера BioRad CFX96 (BioRad, США) с β -актином в качестве эталонного гена для всех образцов; использовались наборы ExtractRNA («Евроген», Россия), R-402 и ОТ-1 («Синтол», Россия).

Обработка данных

Полученные данные обрабатывались с помощью программного обеспечения Statsoft Statistica 8 и MS Excel; нормальность распределения проверялась при помощи критерия Колмогорова-Смирнова; для проверки достоверности использовались критерии Уилкоксона и Манна-Уитни. Для обработки данных поведенческого тестирования обезьян, ввиду их специфики (малой группы при больших индивидуальных различиях), в качестве контроля для каждого животного принимались фоновые (до воздействий) результаты этого же животного; применялся однофакторный дисперсионный анализ (критерий Фишера) и сравнение межфакторной и внутрифакторной дисперсий.

Во всех случаях данные представлялись в виде « $M \pm SE$ »; различия считались достоверными при $p < 0,05$ и на уровне тенденции – при $0,05 < p < 0,1$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Нейробиологические эффекты компонентов СКЛ и ГКЛ

Механизм воздействия заряженных частиц на тканевом уровне принципиально отличается от такового для гамма-облучения. Основная гипотеза, описывающая механизм изменений, возникающих на уровне мозга, предложена А.С. Базяном [Базян, 2019] и состоит в нарушении нервной передачи вследствие разрушения нервных волокон либо их миелиновых оболочек, что влечет за собой сбой в работе нейронных сетей SEN (эмоциональной) и DMN (дежурной) [Britten, 2023].

При это оценки радиационного риска со стороны СКЛ и ГКЛ, сделанные на основе математического моделирования в [Curtis, 1998] указывают на критическую важность изучения негативных эффектов со стороны ЦНС.

В результате исследования на крысах Wistar ($n=32$), разделенных по типологическому признаку возбудимости и подвергнутых изолированному облучению протонами в дозе 1 Гр, показаны значимые изменения в экспрессии белков т.н. SNARE-комплекса – группы внутриклеточных белков (у млекопитающих насчитывается около 60 молекул), осуществляющих слияние внутриклеточных транспортных везикул с клеточной мембраной или органеллой-мишенью. Была исследована экспрессия генов, соответствующих мРНК следующих белков: синтаксина-1 и SNAP-25 в изоформах А и В, синаптобревина, альфа-синуклеина, комплексина, синаптотагмина, DNAJ5 и Munc18. В качестве анализируемой структуры был выбран гиппокамп, являющийся наиболее очевидной мишенью для ионизирующих излучений в силу наличия в нем зоны активного нейрогенеза.

Зафиксировано пострадиационное снижение экспрессии генов, кодирующих белки, ответственные за синаптическую передачу, в частности, синтаксина-1 (stx1A) и альфа-синуклеина (a_syn) (рисунок 1). При этом на уровне тенденций ($p=0,07$) у возбудимых животных наблюдалось более выраженное падение экспрессии синаптобревина, а у тормозных – альфа-синуклеина.

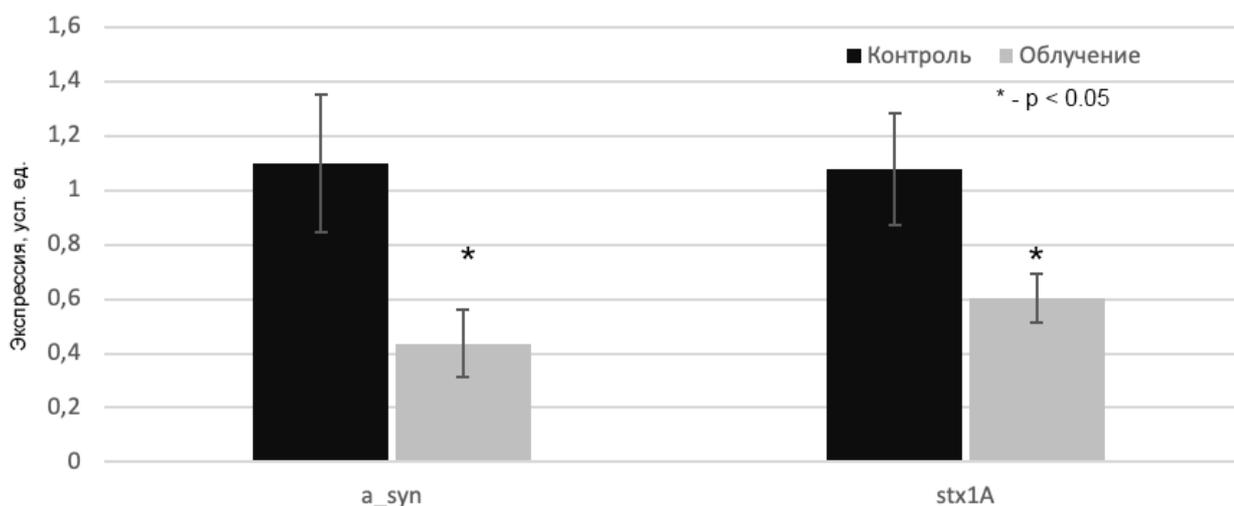


Рисунок 1. Изменения в экспрессии генов, кодирующих белки-участники синаптической передачи; * - отличие от контроля (крит. Уилкоксона)

На интегративном уровне, в тесте УРАИ, значимых различий не зафиксировано, хотя возбудимые животные в ходе 5-дневной сессии обучались быстрее.

Полученные данные свидетельствуют о наличии изменений в некоторых элементах SNARE-комплекса после облучения. Кроме того, есть косвенные свидетельства того, что изменения зависят от исходных типологических характеристик животных, однако недостаточная выборка не позволяет сделать однозначные выводы о работе SNARE-комплекса в гиппокампе тревожных и «нетревожных» животных. Вместе с тем можно с достаточной уверенностью утверждать, что даже при отсутствии достоверных отличий на интегративном уровне возникают нарушения на более низких уровнях – в частности, в механизме синаптической передачи. Из этого следует, что, по всей вероятности, нарушения более низких уровней являются первичными и до некоторых пор компенсируются на интегративном уровне, а по достижении определенного «порогового значения» проявляются и в поведении.

В эксперименте на приматах для оценки эффектов облучения ядрами тяжелых элементов 4 самца *Macaca mulatta* были подвергнуты облучению затылочной области головы ядрами криптона ^{78}Kr , узким пучком эллиптического сечения размерами по осям 7 x 17 мм при максимальной дозе в центре пучка 3 Гр. Несмотря на то, что затронута была небольшая часть головного мозга, в эксперименте обнаружались существенные достоверные отличия в биохимических показателях периферической крови – скачки уровня щелочной фосфатазы, рост содержания триглицеридов, изменения количества эритроцитов, уровней гемоглобина и гематокрита – что свидетельствует о наличии острой воспалительно-подобной реакции организма.

На нейрохимическом уровне эффекты облучения проявились длительно формирующейся картиной угнетения дофаминэргической системы. Через 34

часа после облучения концентрации предшественника дофамина L-DOPA и серотонина (5-НТ) снизились: L-DOPA – до 72 % ($p = 0,064$), а 5-НТ – до 31 % ($p = 0,023$) относительно показателей контрольной группы.

На 40-е сутки после однократного облучения ионами криптона концентрации исследуемых веществ также снизилась: L-DOPA – до 52 %, а метаболита DA (DOPAC) – до 39 % относительно показателей контрольной группы. Концентрация NA снизилась до 65 % (таблица 1).

*Таблица 1. Концентрация нейромедиаторов в периферической крови обезьян через 34 ч и 40 суток после воздействия ^{78}Kr , нМ/мл; * - отличие от контроля (LSD ANOVA); $P_{40/34}$ – достоверность группы «40 сут.» к «34 ч.»*

	L-DOPA	NA	5-НТ	DA	DOPAC
Контроль	4,27 ± 0,41	2,26 ± 0,21	14,04 ± 1,91	0,22 ± 0,07	16,11 ± 2,06
34 часа	3,08 ± 0,21*	4,00 ± 0,95	4,34 ± 2,00*	0,61 ± 0,21	23,40 ± 3,41
$P_{34/\text{контроль}}$	0,064	0,173	0,023	0,184	0,184
40 суток	2,24 ± 0,17*	1,46 ± 0,22 *	32,19 ± 13,97	0,32 ± 0,10	6,32 ± 0,78*
$P_{40/\text{контроль}}$	0,007	0,065	0,307	0,473	0,009
$P_{40/34}$	0,034	0,065	0,138	0,340	0,006
	HVA	3-МТ	5-НИАА	A	
Контроль	8,36 ± 2,11	1034,54 ± 145,05	12,90 ± 3,79	2,25 ± 0,42	
34 часа	8,15 ± 2,63	1092,80 ± 74,76	11,72 ± 3,87	1,46 ± 0,24	
$P_{34/\text{контроль}}$	0,773	0,768	0,856	0,208	
40 суток	14,39 ± 2,53	1604,28 ± 217,98	22,72 ± 3,65	1,69 ± 0,47	
$P_{40/\text{контроль}}$	0,163	0,109	0,157	0,473	
$P_{40/34}$	0,189	0,103	0,124	0,712	

В таблице 1 приведены сводные данные; использованы условные обозначения:

$P_{34/\text{контроль}}$ – уровень доверия группы «34 часа» относительно контроля;

$P_{40/\text{контроль}}$ – уровень доверия группы «40 суток» относительно контроля;

$P_{40/34}$ – уровень доверия группы «40 суток» относительно группы «34 часа»;

Значимые ($p < 0,05$) различия отмечены звездочкой.

Проделанные исследования, посвященные воздействию только корпускулярного облучения, служащего моделью ГКЛ, имеют ряд как фундаментальных, так и прикладных результатов.

Во-первых, в значительной степени подтверждены данные (в частности, [Белов, 2020]) о том, что в основе нарушений, возникающих в ЦНС вследствие корпускулярного облучения, лежит нарушение нервной

проводимости. Более того, исследованы и конкретные механизмы этого нарушения, а именно – изменения в работе SNARE-комплекса.

Во-вторых, показано, что нарушения более низкого – молекулярного – уровня первичны и могут до определенных пределов не проявляться в поведенческих функциях, по-видимому, в силу компенсаторных процессов.

В-третьих, показано, что на нейрохимическом уровне нарушения сходны у грызунов и приматов и проявляются в виде длительного изменения в работе нейромедиаторных систем – прежде всего, дофаминэргической.

Комбинированное длительное воздействие гамма-облучения и АноВ

Эксперимент, изучающий характер взаимодействия радиационного и гравитационного факторов, был проведен на 80 самцах линии Wistar (60 – для поведенческих и 20 – для нейрохимических экспериментов) с начальной массой 250–300 г, разделенных на четыре экспериментальные группы:

- К («контроль») – интактный (виварный) контроль;
- В («вывешивание») – АноВ;
- О («облучение») – облучение в суммарной дозе 3 Гр;
- В+О («вывешивание и облучение») – АноВ + облучение.

Наиболее существенным результатом тестирования крыс в приподнятом крестообразном лабиринте явилось статистически значимое увеличение суммарного времени, проведенного в открытом участке лабиринта, у облученных крыс: как по отношению к контролю – на 416.8% ($p < 0,01$), так и по отношению к другим экспериментальным группам – к «АноВ + облучение» на 284% и к «АноВ» на 321% соответственно ($p < 0,05$). У животных групп АноВ и АноВ + облучение этот показатель возрос относительно контроля на 134.2 и 95.7% соответственно (рисунок 2).

В тесте УРПИ крысы, подвергнутые АноВ, продемонстрировали хорошее сохранение долговременной памяти при тестировании через все использованные в эксперименте промежутки времени: время пребывания в светлом отсеке камеры было больше на 101% относительно контроля ($p < 0,05$) и на 131% относительно показателей крыс группы АноВ + облучение ($p < 0,01$), хотя с увеличением интервалов времени с момента выработки рефлекса наблюдалась тенденция к его сокращению. В группах облучение и АноВ + облучение зафиксирована четкая тенденция к снижению времени пребывания в светлом отсеке камеры при тестировании через 7 суток, хотя различия были недостоверны (рисунок 3).

Данные наблюдения позволяют сделать вывод о различной природе нарушений: АноВ приводит к росту тревожности, но не ухудшению памяти, тогда как облучение ухудшает работу памяти.

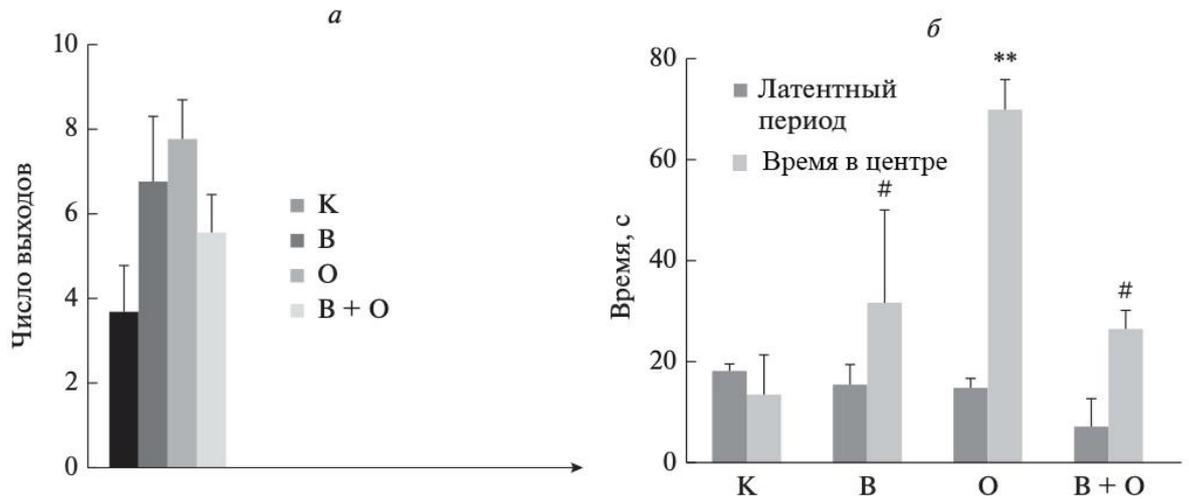


Рисунок 2. Результаты в тесте ПКЛ (антагонизм облучения и АноВ): К – контроль; В – АноВ; О – гамма-облучение 3 Гр; К+О – АноВ и облучение; # - отличие от «К», ** - отличие от «В+О» (кр. Уилкоксона)

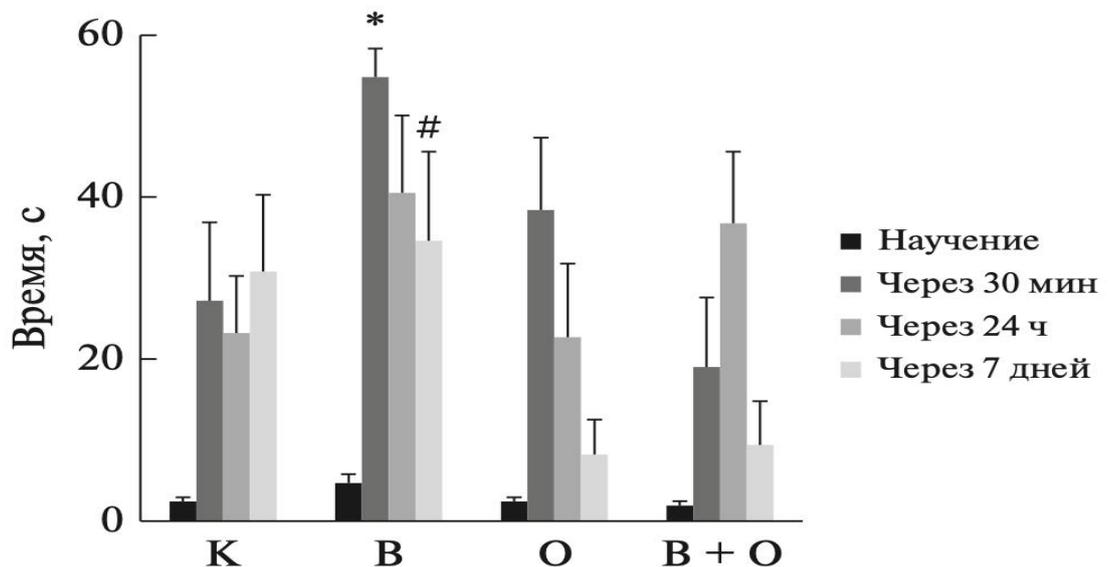


Рисунок 3. Нарушения памятного следа в тесте УРПИ; К – контроль; В – АноВ; О – гамма-облучение 3 Гр; К+О – АноВ и облучение; # - отличие от «К», * - отличие от «В+О» (кр. Уилкоксона)

Результаты нейрохимического исследования, приведенные в таблицах 2 и 3, подтверждают вышеизложенное: показатели контроля и группы «АноВ + облучение» в большинстве случаев достоверно не различаются.

В префронтальной коре (таблица 2) при сравнении показателей облученных животных (3) и животных, подвергнутых комбинированному воздействию (4), выявлены на уровне тенденции меньшая (ближе к контролю) концентрация ДА и достоверно меньшие – ДОФУК и 3-МТ у группы «комбинированное воздействие». Следует отметить тот факт, что, хотя каждое из воздействий само по себе является негативным и влечет снижение уровня метаболизма катехоламинов, комбинация воздействий приводит к меньшим отклонениям, нежели любое из них само по себе.

В гиппокампе (таблица 3) изолированное облучение вызывает статистически значимое снижение концентрации 3-МТ, метаболита ДА, значимое снижение концентрации серотонина 5-ОТ и тенденцию к снижению концентрации 5-ОИУК, метаболита серотонина, по отношению к контрольным животным.

Полученные результаты показывают, что изменение концентрации моноаминов и их метаболитов, а именно – достоверное их снижение по сравнению с виварным контролем – наблюдается при изолированном воздействии как облучения, так и АНОВ. Это можно интерпретировать как отрицательное влияние данных воздействий на метаболизм моноаминов и, соответственно, на поведение. При этом влияние этих факторов на метаболизм моноаминов проявляется более интенсивно, чем на поведение. Это связано с тем, что нейрохимические процессы более чувствительны к воздействиям физических факторов, чем поведение, в связи с тем, что поведение является интегративным показателем более высокого уровня, чем нейрохимические показатели, и предполагает значительно более широкие возможности компенсации нарушенных функций.

Таблица 2. Концентрации нейромедиаторов и метаболитов в префронтальной коре, нМ/мл; по столбцам – ключевые нейромедиаторы и метаболиты; по строкам – группы животных; p – уровень достоверности, жирным выделены отличия

№	Группа	НА	ДОФУК	ДА	ГВК	3-МТ	5-ОИУК	5-ОТ
1	Контр.	1.91 ± 0.06	0.23 ± 0.01	0.42 ± 0.03	0.30 ± 0.04	0.05 ± 0.02	1.26 ± 0.06	2.90 ± 0.07
2	АНОВ	1.20 ± 0.05	0.20 ± 0.01	0.52 ± 0.03	0.29 ± 0.01	0.08 ± 0.02	1.24 ± 0.08	2.76 ± 0.07
	p = 1 vs 2	0.596	0.201	0.820	0.747	0.379	0.884	0.220
3	Обл.	1.93 ± 0.09	0.24 ± 0.02	0.45 ± 0.02	0.39 ± 0.05	0.13 ± 0.01	1.07 ± 0.05	2.62 ± 0.06
	p = 1 vs 3	0.878	0.623	0.581	0.265	0.013	0.070	0.026
	p = 2 vs 3	0.821	0.130	0.088	0.113	0.102	0.152	0.216
4	Выв. Обл.	1.87 ± 0.09	0.18 ± 0.01	0.48 ± 0.08	0.27 ± 0.08	0.05 ± 0.02	0.94 ± 0.07	2.54 ± 0.13
	p = 4 vs 1	0.731	0.050	0.584	0.735	0.853	0.014	0.050
	p = 4 vs 2	0.469	0.401	0.645	0.832	0.297	0.033	0.201
	p = 4 vs 3	0.68	0.042	0.74	0.23	0.009	0.205	0.618

Наряду с изменениями в содержании метаболитов было обнаружено изменение в содержании мРНК рецепторов серотонина: снижение экспрессии 5-НТ2с в префронтальной коре и увеличение экспрессии 5-НТ2а в стриатуме. Одновременно с этим происходил рост уровня мРНК серотонинового транспортера в префронтальной коре (рисунок 4). Также в стриатуме наблюдались выраженные изменения в работе дофаминергической системы, в частности, значимо повышена экспрессия дофаминовых D2-рецепторов у группы «облучение + вывешивание».

Таблица 3. Нейрохимические изменения в гиппокампе, аналогично табл. 2

№	Группа	НА	ДОФУК	ДА	ГВК	3-МТ	5-ОИУК	5-ОТ
1	Контр.	2.57 ± 0.09	0.13 ± 0.01	0.17 ± 0.04	0.15 ± 0.04	0.06 ± 0.02	2.83 ± 0.1	3.07 ± 0.11
2	АнОВ	2.79 ± 0.17	0.14 ± 0.01	0.20 ± 0.03	0.11 ± 0.01	0.03 ± 0.01	3.30 ± 0.2	3.27 ± 0.07
	$p = 1$ vs 2	0.360	0.442	0.566	0.364	0.229	0.102	0.187
3	Обл.	2.33 ± 0.07	0.16 ± 0.01	0.15 ± 0.02	0.09 ± 0.02	0.04 ± 0.01	2.90 ± 0.14	3.11 ± 0.15
	$p = 1$ vs 3	0.103	0.121	0.817	0.237	0.386	0.707	0.822
	$p = 2$ vs 3	0.060	0.308	0.272	0.463	0.618	0.195	0.436
4	Выв. Обл.	2.37 ± 0.15	0.17 ± 0.02	0.26 ± 0.08	0.16 ± 0.05	0.09 ± 0.03	2.52 ± 0.09	3.01 ± 0.15
	$p = 4$ vs 1	0.339	0.136	0.385	0.880	0.560	0.072	0.827
	$p = 4$ vs 2	0.143	0.261	0.543	0.410	0.152	0.015	0.208
	$p = 4$ vs 3	0.809	0.536	0.294	0.29	0.224	0.074	0.702

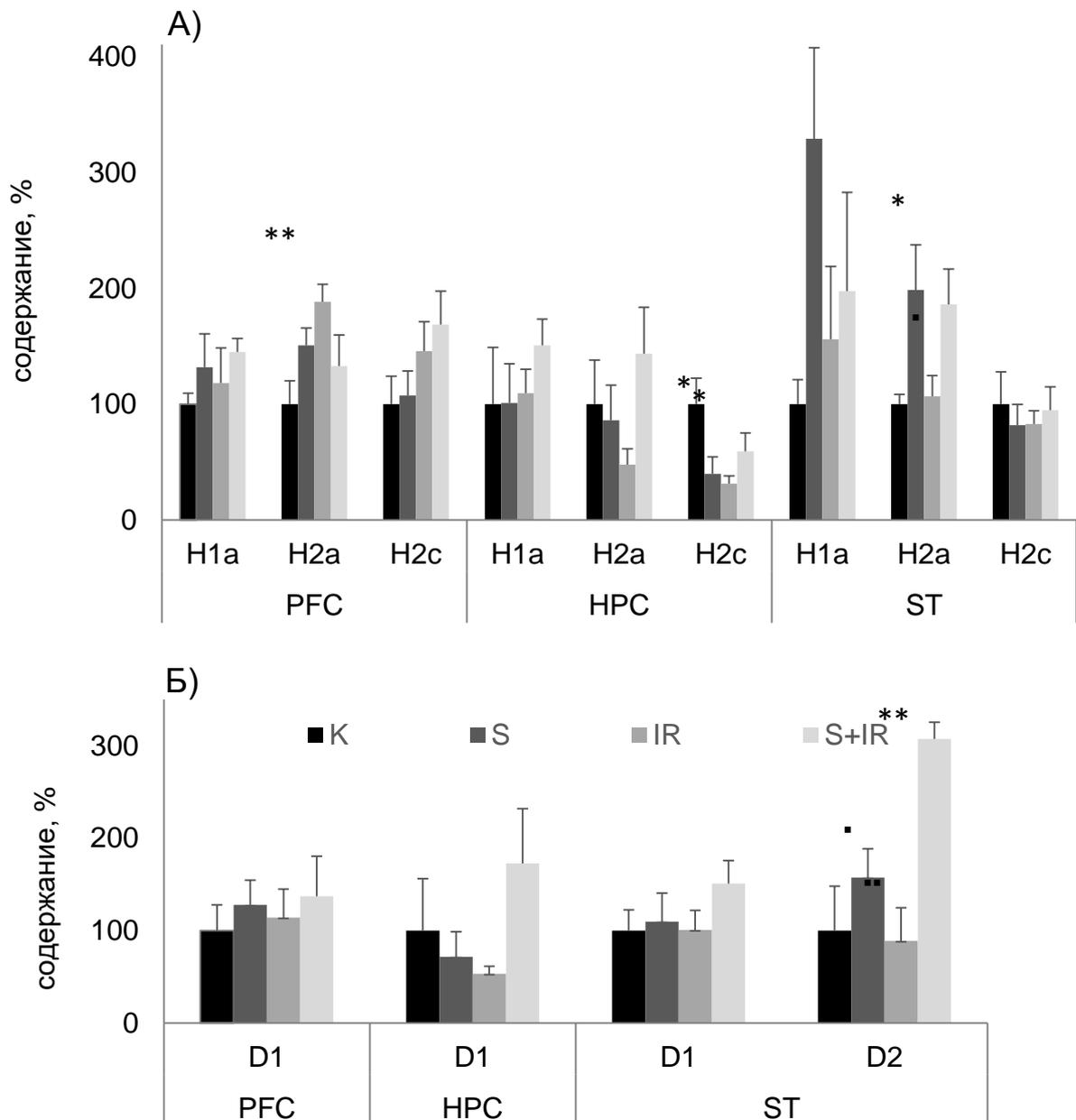


Рисунок 4. Изменения экспрессии серотониновых (А) и дофаминовых (Б) рецепторов при различных воздействиях; К – контроль, S – АнОВ, IR – гамма-облучение 3 Гр., S+IR – комбинация; * - отличие от «К», ** - от «S»

Таким образом, можно говорить о том, что сложный, названный интерференционным, характер взаимодействия АНОВ и гамма-облучения при их синхронном длительном воздействии проявляется на всех уровнях организации ЦНС, однако наиболее выражено – на молекулярном. В сочетании с ранее показанным проявлением на молекулярном уровне эффектов корпускулярного облучения этот факт позволяет говорить о сложной картине действия всех рассматриваемых ФКП.

Серия экспериментов на самцах Wistar, подвергнутых воздействию гамма-излучения (1, 2 и 3 Гр) и АНОВ различной длительности (7, 14 и 30 дней) в комбинации и изолированно (n = 8 в каждой из групп) позволила оценить зависимость нейробиологических эффектов от продолжительности воздействия, для чего были исследованы поведенческие (УРАИ, ОП, ВЛМ) и нейрохимические (концентрации серотонина, дофамина и их метаболитов; экспрессия генов, кодирующих серотониновые и дофаминовые рецепторы) показатели.

При **30-суточном** воздействии наблюдали достаточно быстрое восстановление основных компонентов двигательной и ориентировочно-исследовательской активности у животных экспериментальных групп. При этом воздействие АНОВ превалировало в формировании эмоционально-мотивационной основы поведения в «открытом поле».

При комбинированном воздействии исследуемые факторы оказывали значительно более выраженное действие на эмоционально-мотивационные процессы, нежели на когнитивные функции. Воздействие АНОВ и комбинированное воздействие АНОВ + облучение нарушало долговременную память; только облучение не давало такого эффекта.

В целом незначительное влияние исследованных факторов на когнитивную деятельность животных хорошо соотносилось с относительно слабо выраженными изменениями концентрации моноаминов в структурах мозга, отвечающих за когнитивное и эмоционально-мотивационное поведение.

В то же время в первом эксперименте с комбинированным воздействием АНОВ + γ -облучение + протоны (Wistar, n = 8 в группах «контроль» и «воздействие») наряду с изменениями в гиппокампе и префронтальной коре были выявлены изменения в прилежащем ядре, являющемся основной интегрирующей структурой мезолимбической ДА системы, которая индуцирует мотивированное поведение.

После **14-суточных воздействий** по результатам исследования пространственной ориентации, обучения и воспроизведения пространственной памяти крыс в водном лабиринте Морриса достоверных различий не было получено. Отмечена тенденция к некоторому замедлению обучения у облученных крыс. Наиболее выраженное угнетение двигательной активности происходило у крыс, подвергнутых изолированному АНОВ.

Исследование в приподнятом крестообразном лабиринте выявило снижение тревожности у крыс всех экспериментальных групп, что подтверждалось данными поведения в «открытом поле».

Исследование метаболизма моноаминов показало, что наиболее чувствительными структурами при 14-суточном воздействии также оказались префронтальная кора и прилежащее ядро.

При **7-суточных воздействиях** наблюдались незначительные нарушения активных компонентов поведения, обусловленные, по-видимому, преимущественно воздействием АНОВ, а не облучения. В то же время происходило усиление доли пассивно-оборонительных компонентов поведения и тревожности у крыс экспериментальных групп в тестах «открытого поля» и приподнятого крестообразного лабиринта.

Зарегистрирована также тенденция к нарушению долговременной памяти при комбинированном воздействии.

Судя по наблюдаемым эффектам, 30-суточное воздействие с максимальной вероятностью приходится на фазу истощения; схожие выводы были получены после 30-суточной экспозиции животных в полетном эксперименте программы Бион-М1 [Дорожкина, 2015]. Воздействие сроком 14 суток позволяет наблюдать состояние организма после адаптации, т.е. в фазе резистентности; данные соотносятся с полученными на макаках в программе Бион-11 [Артюхина, 2000]. При 7-суточной продолжительности АНОВ и гамма-облучения наблюдается либо завершение фазы адаптации, либо ранний этап резистентности; такое состояние организма является наиболее показательным и представляет максимальный интерес для дальнейшего изучения.

Результатом цикла исследований, посвященного комбинации воздействий, является ряд практически значимых выводов.

Во-первых, взаимное влияние факторов дальнего космического полета, моделируемых в наземном эксперименте – гипогравитации, гамма-облучения и облучения высокоэнергетическими ионами – носит сложный характер, зависящий от характеристик отдельных факторов и способа их сочетания, и не сводящийся к аддитивному или антагонистическому взаимодействию (**п. №1** «Положений, выносимых на защиту»). Из этого следует, в частности, что моделирование воздействий должно осуществляться комплексно, максимально приближенно к реальным условиям.

Во-вторых, ведущая роль в характере нарушений, наблюдаемых непосредственно по завершении синхронного действия гравитационного (АНОВ) и радиационного (гамма-облучение) факторов, принадлежит эффектам гравитационного фактора. В то же время эти нарушения являются преходящими и компенсируются сравнительно быстро, тогда как нарушения, вызванные действием радиационного фактора – в частности, ухудшение памяти, – сохраняются значительно большее время. Как следствие, картина эффектов действия модельных ФКП носит характер не только сложный, но еще и переменный во времени, однако воспроизводимый в серии экспериментов (**п. №2**).

Третьим выводом, следующим из представленных данных, является формулировка параметров такой комплексной модели в виде ряда ключевых моментов (п. №3 «Положений»), а именно:

1. Гравитационный и радиационный факторы следует моделировать синхронным продолжительным воздействием АНОВ и гамма-облучения. Для крыс наиболее показательные эффекты достигаются при продолжительности АНОВ 7 дней – в фазе первоначальной адаптации. Соответственно, первую фазу модели следует реализовать в виде 7-дневного АНОВ и параллельно проводимого синхронного гамма-облучения с низкой мощностью дозы (либо фракционированного, если иное невозможно по техническим причинам).
2. Исходя из данных [Cucinotta, 2013] о потенциальной дозовой нагрузке, а также принимая в расчет видовую специфичность, дозу гамма-облучения за весь 7-дневный период первой фазы следует установить в промежутке от 1.0 до 1.5 Гр
3. Вторую фазу моделирования – ионное воздействие – следует проводить после первой, т.е. в период адаптации, с как можно меньшим разрывом по времени (технически реализуемо – на следующий день после завершения АНОВ). Исходя из данных [176], воздействие следует осуществлять ионами с энергией, позволяющей считать градиент ЛПЭ незначительным (т.е. до пика Брэгга), за исключением ситуаций, когда требуется локальное облучение заданной области мозга.
4. Исследование эффектов модельных воздействий целесообразно проводить на двух временных отрезках: «ближнем» – в течение 7-10 дней после завершения модели – и «отдаленном» – в течение 3-4 месяцев для крыс и 1.5 - 3 лет для приматов.

Нейробиологические эффекты комбинированной модели ФКП и их механизмы

В рамках диссертационной работы в целом сделано условное разбиение: ранние эксперименты, описанные в главах 3-4, можно считать скорее посвященными цели формирования самой модели комплексного воздействия, в то время как глава 5 всецело посвящена именно нейробиологическим эффектам и механизмам.

В результате цикла экспериментов 2020-2023 гг., проведенных на самцах линии Long Evans и самцах *Macaca mulatta*, собраны данные относительно последствий комбинированного действия модельных ФКП и механизмов их возникновения. Дизайн типового эксперимента этой серии представлен на рисунке 5. Характерными отличиями от более ранних экспериментов являются: задействование крыс линии Long Evans, способных выполнять тест «дифференцировочный УРАИ в Y-лабиринте»; разделение животных по

типологии ВНД; предварительное (до воздействий) обучение УРАИ до уровня 40-50% успешных реакций избегания.

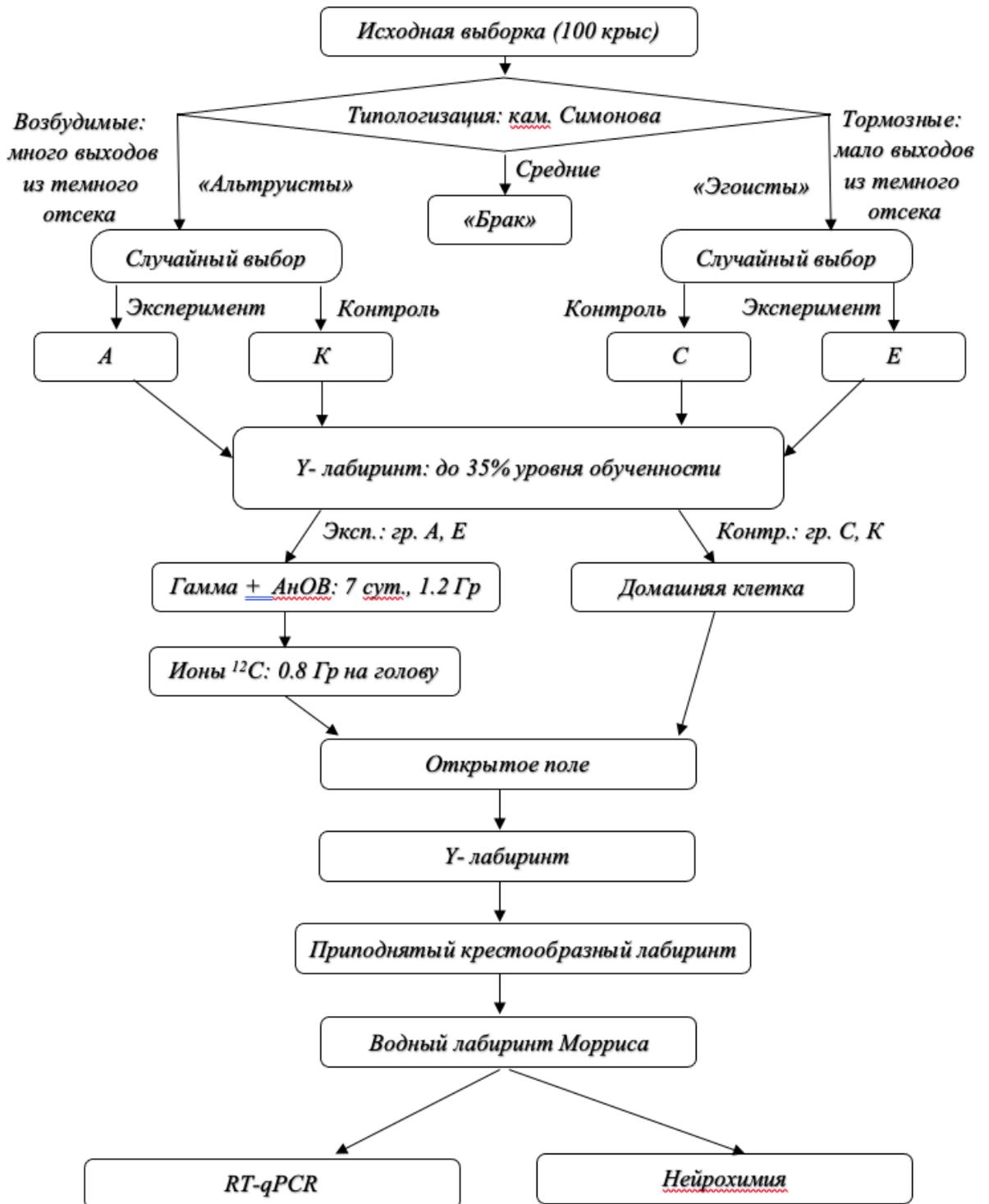


Рисунок 5. Схема типового эксперимента на крысах

В ходе типологизации из общего массива крыс были отобраны четыре группы по 8 животных, проявивших выраженные различия в тесте Симонова, заключающемся в «равновесии» между стремлением подопытного животного уйти в затемненную часть камеры и дискомфортом, который создается при

этом за счет сигналов тревоги, подаваемых рядом расположенной «жертвенной» крысой:

- группа А («Альтруисты» по терминологии Симонова) – наименьшее время в темном отсеке, наибольшее число входов, соответственно, можно сделать вывод о наивысшей тревожности;
- группа Е («Эгоисты») – наибольшее время в темном отсеке, наименьшее число входов;
- группа С (контроль – «эгоисты») – подобраны таким образом, чтобы примерно соответствовать средним значениям группы Е;
- группа К (контроль – «альтруисты») – аналогично группе А.

В эксперименте на крысах Long Evans, разделенных по типологии ВНД на «Альтруистов» (А – опыт, К – контроль) и «Эгоистов» (Е – опыт, С – контроль, $n = 8$ во всех случаях) установлена длительно (до 2 мес.) сохраняющаяся повышенная тревожность (рисунок 6) у опытных (А и Е) крыс, причем у возбудимых (А) животных повышение более выражено ($p=0,05$ для “А vs К”, $p = 0,06$ для “Е vs С”).

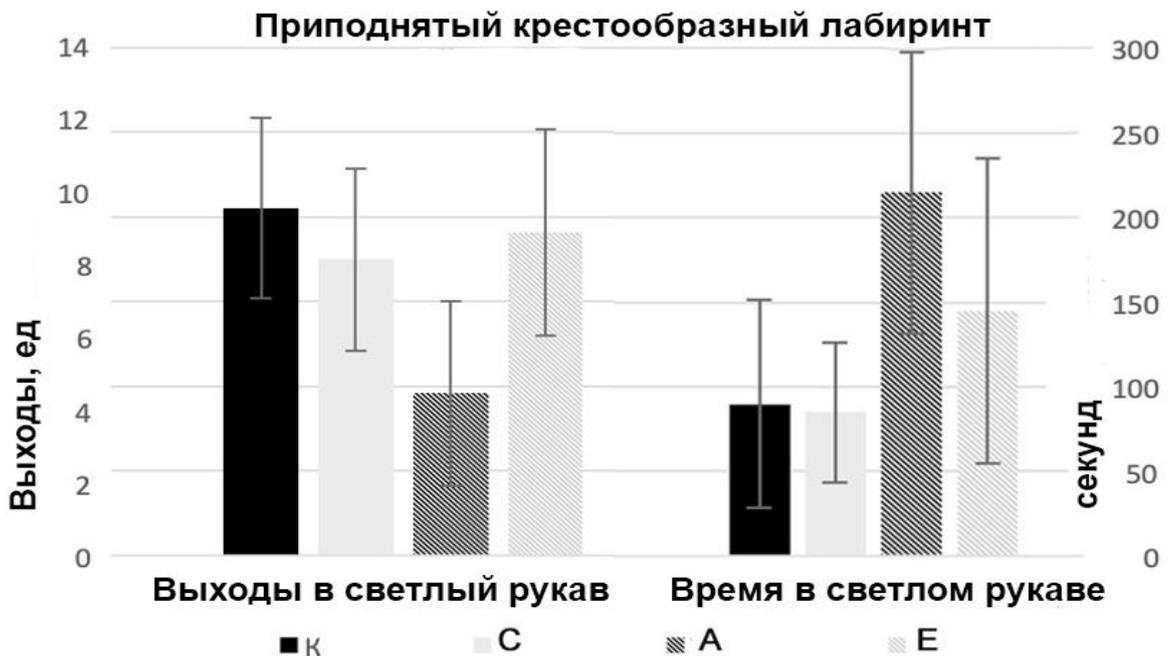


Рисунок 6. Результаты теста ПКЛ через месяц после воздействий; К и С – контроль («альтруисты» и «эгоисты»), А и Е – опыт;

Во всех экспериментах серии в тесте «УРАИ в Y-лабиринте» наблюдалась схожая динамика – достоверное падение числа реакций избегания у опытных животных на 25-30%, сильнее выраженное у возбудимого типа и нивелирующееся спустя 3 – 5 дней (рисунок 7); при этом животные возбудимого типа стабильно ухудшали показатели при редком (ежемесячном) повторении теста.

По-видимому, такие результаты свидетельствуют, во-первых, о более высокой пластичности нервных процессов у крыс группы А в сравнении с группой Е, а во-вторых – о влиянии в долгосрочной перспективе

компенсационных процессов в нервной ткани у облученных крыс (в сравнении с необлученными С и К). Здесь уместно вспомнить о наблюдавшемся в работе [Ptitsyna, 1988] феномене «голографической памяти», когда удаление даже значительных, более 50%, участков коры приводило к ухудшению воспроизведения, но не утрате рефлекса, что свидетельствует не просто о чрезвычайных компенсационных возможностях, но и о колоссальном резервировании памяти.

Тестирование в водном лабиринте Морриса (далее – ВЛМ) производилось в течение 8 дней подряд в конце эксперимента, спустя 3 месяца после воздействий. Ввиду задействования в ранее описанной методике УРАИ элементов пространственного ориентирования и, как следствие, заметной схожести методик УРАИ и ВЛМ в части задействования гиппокампа, полученные результаты оказались ожидаемо схожи. Значимых различий между группами в ходе первоначального обучения не выявлено, однако после переноса платформы (5-8 дни) в ходе переделки навыка достоверно выражается разница между группами А и Е, причем тормозные крысы группы Е обучаются успешнее, как и в тесте УРАИ.

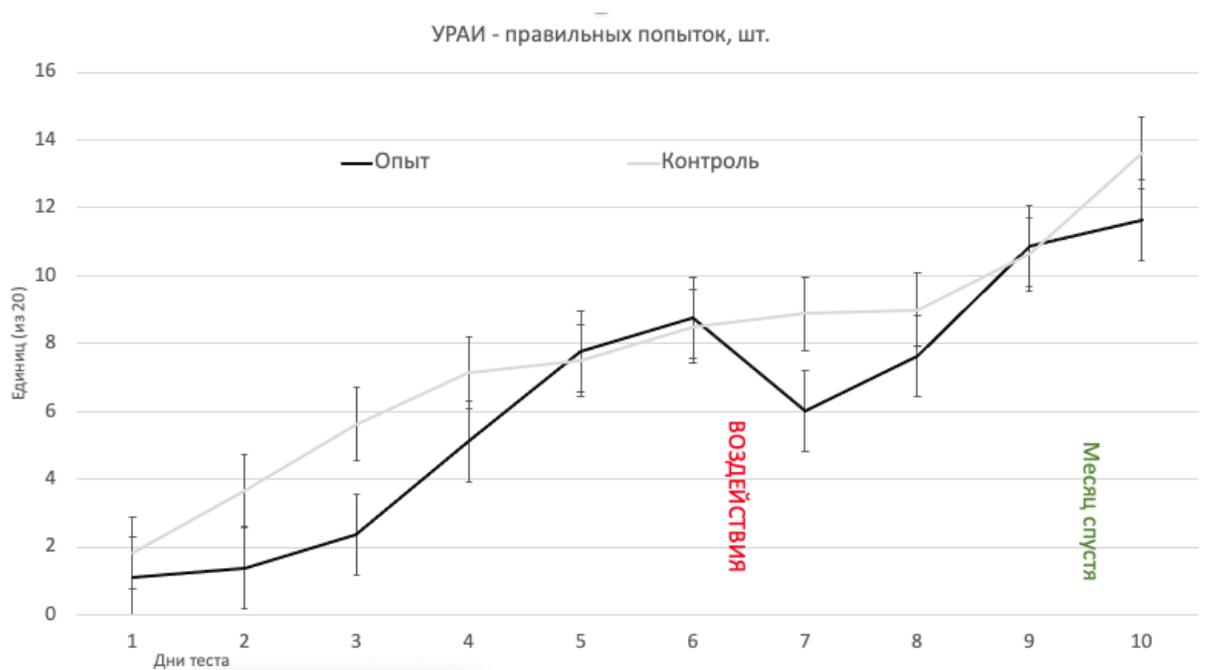


Рисунок 7. Динамика обучения в тесте УРАИ до и после воздействий

Нейрохимическое и молекулярное исследования, проведенные на одних и тех же пробах мозга, позволили установить связь и проследить картину нарушений на трех уровнях организации ВНД: интегративном, нейрохимическом и молекулярном.

Картина изменений в целом типична для всей серии экспериментов, равно как и наблюдающиеся поведенческие нарушения, что дополнительно подтверждает одновременно и воспроизводимость феномена, и верный подбор методик (п. №2 «положений, выносимых на защиту»).

Можно констатировать, что в префронтальной коре наблюдается сдвиг (понижение у опытной группы С) в метаболизме серотонина. Различий в концентрациях дофамина и его метаболитов между опытными и контрольными животными не обнаруживается, но есть разница между «Альтруистами» и «Эгоистами», что указывает на природу типологических различий, состоящую в скорости метаболизма дофамина (таблица 4).

*Таблица 4. Концентрации нейромедиаторов и метаболитов в головном мозге крыс спустя 3 месяца после воздействий, нМ/мл; * - достоверное отличие от контроля соответствующего типа (А от К либо Е от С)*

Гр.	NA	5-НТ	DA	5-Н1АА	HVA	ДОРАС	ЗМТ
Префронтальная кора							
А	1,52±0,22	0,8±0,3	0,3±0,12 *	0,56±0,16	0,86±0,75	0,3±0,18	1,06±1,00
Е	1,52±0,24	1,08±0,59	0,48±0,20	0,62±0,08	0,73±0,52	0,22±0,06	0,56±0,34
К	1,4±0,61	0,8±0,31	0,3± 0,12*	0,4±0,21	0,5±0,37	0,2±0,02	0,6±0,4
С	1,6±0,4	0,89±0,35	0,48±0,22	0,5±0,17	0,5±0,25	0,2±0,06	0,9±0,45
Таламус							
А	3,7±1,8	0,52±0,44	0,99±0,72	0,3±0,25	0,71±0,45	0,38±0,22 *	0,53±0,12
Е	2,18±0,16	0,74±0,52	3,60±3,77	0,65±0,43	0,83±0,5	0,83±0,47	0,41±0,21
К	1,83±0,54	0,38±0,25	0,49±0,23	0,36±0,05	0,29±0,16	0,26±0,7	0,47±0,31
С	2,67±0,86	0,53±0,48	5,7±9,2	0,31±0,21	1,04±0,92	0,86±0,96	0,58±0,3

В то же время в гипоталамусе и таламусе изменения затрагивают дофаминергическую систему: концентрации дофамина и метаболитов, а равно отношение ДОФУК/ДА выше у облученной группы С, нежели у контрольной К. При этом различий в отношениях концентраций остальных метаболитов ДА к самому ДА в таламусе не наблюдается.

Разницы в концентрациях основных аминокислот (ASP, GLU, GLY, TAU, GABA) не удалось обнаружить ни в одном отделе мозга.

На молекулярном уровне затронута дофаминергическая система в префронтальной коре: экспрессия гена, кодирующего дофаминовый D1-рецептор, значительно снижена у опытной группы. При этом нейрхимический анализ выявил отсутствие значимых различий в концентрации собственно дофамина (0,279, 0,239 нМ/г соответственно у К и С, различия незначимы), равно как и его метаболитов (рисунок 8).

В то же время в таламусе наблюдаются отличия в серотонинергической системе: значительное падение экспрессии серотонинового 5-НТ1А-рецептора в опытной группе.

В гиппокампе при незначительной разнице в экспрессии D1 обнаруживаются искажения в серотонинергической системе, обратные тем, что выявлены в таламусе: на этот раз у опытной группы значительно повышена экспрессия серотонинового 5-HT1A-рецептора относительно контроля.

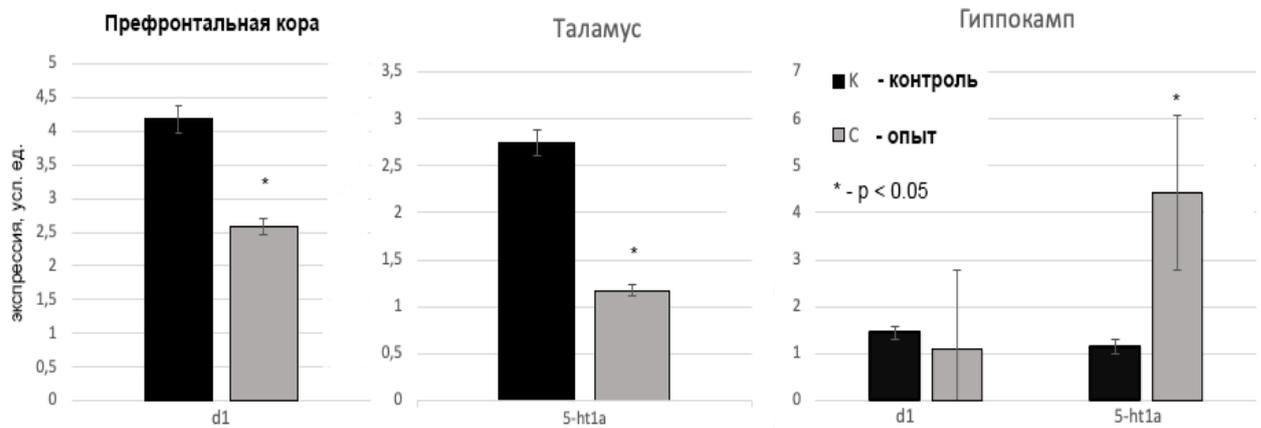


Рисунок 8. Различия в экспрессии DA и 5-OT рецепторов через 30 дней после воздействий; * - достоверное отличие от контроля (кр. Уилкоксона)

Соответственно, в качестве основного физиологического механизма кратко- и среднесрочных нарушений, возникающих в результате модельных воздействий, можно предположить нарушение проводимости мезокортикального дофаминергического пути и падение активности дофамин- и серотонинергической систем в коре головного мозга, ведущие к нарушению мотивационной сферы. Эта гипотеза была высказана ранее в [Базян, 2019] и в данной работе находит экспериментальное подтверждение.

По-видимому, животные группы А, более возбудимые и проявляющие более высокий уровень «социализации» в камере Симонова, обладают повышенным метаболизмом нейромедиаторов. Также на метаболизм, скорее всего, влияют (в сторону ускорения) процессы, вызванные компенсаторными процессами в нервной ткани после облучения ТЗЧ. Повышенный метаболизм, в свою очередь, ускоряет как формирование навыков – в частности, в тесте УРАИ – так и их утрату.

Более высокий метаболизм дофамина должен провоцировать и более высокий общий тонус организма, что хорошо согласуется с данными, полученными в ходе тестов, не требующих обучения – “Открытое поле”, “Приподнятый крестообразный лабиринт”, а также с результатами взвешивания животных.

Полученные данные подтверждают ряд существенных тезисов, послуживших основным мотивом исследования.

Во-первых, показано, что воздействия, моделирующие ключевые факторы дальнего космического полета, хотя и имеют последствия для работы ЦНС, тем не менее, не являются фатальными и не нарушают работы ключевых структур мозга, в частности, гиппокампа, фронтальной коры,

прилежащего ядра. Как следствие, не нарушается фатальным образом работа основных механизмов на интегративном уровне – краткосрочной и долгосрочной памяти, пространственного ориентирования, выработки рефлексов.

Период, в течение которого обнаруживаются различия на интегративном уровне, составляет порядка одного месяца, в дальнейшем различия утрачиваются. Вместе с тем на нейрхимическом уровне отдельные различия наблюдаются даже спустя 5 месяцев после воздействий.

Во-вторых, была впервые показана радиочувствительность префронтальной коры, считавшейся до недавних пор исключительно резистентной. Несмотря на сохранность в целом когнитивных функций, ассоциируемых с этим отделом мозга – прежде всего, исполнительной функции, – на нейрхимическом уровне наблюдаются значительные изменения в работе реципрокно связанных дофаминергической и серотонинергической нейромедиаторных систем. Тот факт, что эти изменения не полностью зеркальны аналогичным изменениям в таламусе, может указывать на нарушение связности между отделами и требует дальнейшего исследования.

В-третьих, даже линейные, содержащиеся в одинаковых условиях, животные объективно подразделяются на различные группы, соответствующие типологическим особенностям функционирования их ЦНС, при этом животные из этих групп демонстрируют статистически достоверную разницу как при прохождении тестов, так и при нейрхимическом исследовании.

Животные возбудимого типа более подвержены воздействию как модельных факторов, так и факторов внешней среды.

В-четвертых, более возбудимые животные («Альтруисты» по терминологии Симонова) в силу особенностей своей ЦНС быстрее обучаются, но также быстрее утрачивают приобретенные навыки. В частности, выработка условного рефлекса по методике УРАИ происходит быстрее, но при возникновении месячного перерыва в обучении может происходить и утрата рефлекса. Менее возбудимые животные («Эгоисты») обучаются хуже, но более стабильно.

Схожие различия наблюдаются в других тестах, связанных с обучением. В то же время, тесты, не задействующие обучение, прямо или косвенно подтверждают наличие разницы между группами. По всей видимости, различие обусловлено разницей в работе дофаминергической системы головного мозга, в частности – более высоким метаболизмом дофамина, что подтверждалось результатами нейрхимических исследований. Более того, наблюдаемые на нейрхимическом уровне отдаленные последствия, связанные с нарушениями в дофаминергической системе, более выражены именно у возбудимых животных.

В исследованиях на приматах, подобранных на этапе закупки по типологическим характеристикам (темпераментам) таким образом, что в

группе из 6 животных имелось по 2 «холерика» и «флегматика», установлено, что реакция на модельные воздействия чрезвычайно сильно зависит от типологических особенностей ВНД, вплоть до того, что животные с неуравновешенным типом (холерики) отказываются работать на протяжении нескольких дней после воздействий. Анализ плотности распределения числа успешных тестов 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 со слабой нервной пластичностью (флегматик, меланхолик) этот показатель значительно снизился ($p < 0,05$) после облучения ионами углерода, а также при переходе на новый уровень сложности. У обезьяны сильного уравновешенного (сангвинического) типа показатели сохранялись на прежнем или более высоком уровне (рисунок 9). У обезьян сильного неуравновешенного (холерического) типа ВНД было отмечено повышение уровня агрессивных реакций при взаимодействии с компьютером, что отразилось на нестабильности всех показателей после сеансов облучения; для таких животных характерен или полный отказ от игры или активное, но кратковременное включение в игровой процесс.



Рисунок 9 – Плотность распределения процента успешно выполненных тестов у «сангвиника» по этапам: 1 – обучение; 2 – АНОГ+гамма; 3 – облучение ^{12}C ; 4 – ^{84}Kr

Общая динамика поведенческих тестов экспериментальной группы дана на рисунке 10.

Для того, чтобы удостовериться в тенденциях, животные «контрольной» группы были подвергнуты только первой фазе воздействий: 7-суточной АНОГ с гамма-облучением. При этом обезьяна холерического типа продемонстрировала настолько возросший уровень возбуждения и агрессии (вплоть до нанесения увечий себе), что из дальнейшей работы ее пришлось исключить. Животное меланхолического типа, имевшее исходно низкие показатели, проявило себя в значительной мере схожим образом: резкий рост числа попыток, не подкрепленных какой-либо когнитивной деятельностью.

Характерно, что при облучении во втором эксперименте только зоны DLPFC, а не всей головы, результаты были в целом аналогичны, хотя и менее ярко выражены. В этом контексте уместно еще раз упомянуть работу [Ptitsyna, 1987] и другие из этой же серии, которыми в значительной мере был вдохновлен эксперимент с облучением узкой области префронтальной коры. Если в этих работах было показано, что различные участки коры при повреждении могут замещать функции друг друга – и, более того, делают это до повреждения (т.н. «феномен голографической памяти», когда уцелевший участок хранит, хотя и с меньшей детализацией, всю информацию) – то в нашем случае «голографическая» концепция находит подтверждение с обратной стороны: поражение участка коры условно-равноценно поражению всего мозга.



номера животных: 1- №365; 2- №401; 3- №558



Рисунок 10 – Динамика числа подходов и успешности по мере реализации
воздействия;

1- холерик, 2 – флегматик, 3 – сангвиник

По результатам двух серий экспериментов можно наблюдать следующую зависимость чувствительности к модельным воздействиям от типа ВНД (от лучшего к худшему в контексте тестовой задачи):

- «сангвиник»: ни один из этапов воздействия практически не меняет показателей; успешность растет «естественным путем» по мере тренировки;
- «флегматик»: падение активности (числа попыток) при сохранении результативности (процента успеха); показатели восстанавливаются сразу по завершении воздействий;
- «холерик»: резкий рост активности при значительном падении результативности; сниженная результативность сохраняется после завершения воздействий;
- «меланхолик»: полный отказ от работы, спонтанные проявления агрессии, ведущие к невозможности дальнейшего обучения.

На нейрохимическом уровне наблюдаемые у обезьян изменения указывают на процесс, аналогичный тому, что наблюдался у крыс, и также развивающийся в течение длительного времени после завершения воздействий (по крайней мере, за пределами классической симптоматики гамма-индуцированной лучевой болезни). Это, в свою очередь, позволяет с достаточной уверенностью экстраполировать данные о нарушениях в дофаминергической системе (прежде всего – ускорение метаболизма дофамина, обуславливающее рост возбудимости), возникающих вследствие воздействий, и на человека. С другой стороны, данные когнитивного тестирования указывают на то, что компенсаторные механизмы ЦНС способны эффективно подавлять влияние этих нарушений на когнитивные способности.

Таким образом, в результате серии экспериментов на крысах и обезьянах установлено, что **нарушения, возникающие в ЦНС, затрагивают преимущественно эмоционально-мотивационную, а не когнитивную сферу.**

Это обусловлено на нейрохимическом уровне изменениями в метаболизме дофамина в структурах древнего мозга (и в меньшей степени – серотонина в новой коре), а на молекулярном – изменением экспрессии генов, кодирующих рецепторы дофаминергической и серотонинергической систем (**п. 4 «Положений, выносимых на защиту»**).

Показано, что **проявление нарушений в ЦНС, возникающих вследствие модельных воздействий, напрямую зависит от типологических особенностей** высшей нервной деятельности индивида.

У крыс тип ВНД, определяемый как сильная или слабая возбудимость, играет важную роль. У приматов тип ВНД определяется как сочетание силы и уравновешенности нервных процессов, и у индивидов со слабым неуравновешенным типом негативные последствия воздействий значительно сильнее проявляются как на интегративном, так и на нейрохимическом уровнях (**п. 5 «Положений, выносимых на защиту»**).

*Сопоставление полученных в экспериментах на обезьянах данных – в первую очередь, касающихся нарушений в клетках крови, которые принято ассоциировать с понятием «биологической дозиметрии» – с аналогичными данными программ «Бион-11» и «Бион-М1» ([Артюхина, 2000], [Дорожкина, 2015]) свидетельствует о том, что масштабы поражения организма вследствие ионного воздействия, оказанного в эксперименте, сравнимы с рассчитанным в модели Марсианской миссии [Curtis, 1998]. Соответственно, в отсутствие точных параметров планируемого полета, обусловленных характеристиками корабля, траектории и прочих технических факторов, можно опираться на использованные параметры воздействия как на адекватную физическую модель ФКП (**п.3 «Положений, выносимых на защиту»**).*

ПРАКТИЧЕСКОЕ ПРИЛОЖЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ И ПЕРСПЕКТИВЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Одним из ключевых вопросов исследования является применимость полученных результатов к человеку. Если у экспериментальных обезьян нарушения проявлялись на интегративном уровне в виде резкого падения успешности при выполнении тестов, сопровождавшегося, как правило, резким же изменением числа игровых попыток, а зачастую и агрессивными реакциями, то для подготовленного оператора-человека речь будет идти – скорее всего – о возрастании вероятности ошибки и росте числа конфликтов внутри коллектива. Данные [Иванов, 2020] позволяют полагать, что последствия модельных воздействий у человека будут выражены, как минимум, не сильнее, нежели у экспериментальных обезьян – которые, напомним, сохраняли и даже несколько улучшали показатели в тесте операторской деятельности в случае, если животное принадлежало к сильному уравновешенному типу ВНД.

Для минимизации коррекции возникающих под действием ФКП последствий в работе предлагается рассмотреть ряд мер, прежде всего – учет типологии при отборе кандидатов в члены экипажа. Есть основания полагать, что типологические особенности ВНД могут оказывать влияние на стойкость по отношению к ФКП не только ЦНС, но и прочих систем организма, в частности, сердечно-сосудистой.

Предлагаются также коррекционные меры: фармакологическая поддержка, психологическая разгрузка, ряд мер эргономического характера, направленных на перенос когнитивной нагрузки со зрительной системы в пользу сенсомоторной.

В качестве перспективных направлений для развития исследований предложены прикладное (изучение и развитие вышеописанных мер поддержки), фундаментальное (исследование ВНД с точки зрения реализации интерфейсов «мозг-компьютер», коррекции расстройств, связанных с дофаминергической системой и др.) и техническое (развитие наземной модели ФКП с учетом новых технологий и дополнительных ФКП).

Заключение

В результате существенного объема экспериментальной работы (7 годичных циклов экспериментов на крысах, 2 пятилетних – на обезьянах) сформирована достаточно полная картина нейробиологических эффектов воздействия ионизирующих излучений различного качества и микрогравитации – ключевых факторов космического полета – как по отдельности, так и в сочетании.

В частности, относительно ионного воздействия подтверждена гипотеза о том, что основным механизмом воздействия на уровне ткани являются: с одной стороны, утрата миелиновых оболочек нервных волокон, а с другой – формирование кластерных повреждений клеток, приводящих к утрате связности. На уровне органа результатом является резкое падение скорости

передачи нервных импульсов и, как следствие, потеря синхронизации отделов мозга и/или нейронных сетей, в частности, DMN, CEN и SEN. Поскольку полноценная репарация повреждений нервной ткани невозможна даже у грызунов, такое нарушение является долгосрочным, более того – сравнительно медленно развивающимся во времени, так как требует перестройки нейромедиаторных систем, что, в свою очередь, затруднено воздействием других ФКП.

Полученные данные указывают, что ключевым механизмом реакции организма на модельные воздействия является изменение метаболизма дофамина в структурах древнего мозга – таламусе, гипоталамусе и гиппокампе. В основном речь идет о повышении метаболизма дофамина по линии ДОФУК, сохраняющемся в течение длительного (месяцы) времени.

В меньшей степени изменяется – в сторону снижения – метаболизм серотонина в префронтальной коре, что, очевидно, является проявлением реципрокной взаимосвязи дофаминергической и серотонинергической систем.

Сообразно изменению концентраций самих нейромедиаторов меняется уровень экспрессии генов, кодирующих соответствующие рецепторы, однако в данном случае, напротив, регистрируются изменения в дофаминергической системе – в коре и в серотонинергической – в таламусе и гиппокампе.

На интегративном уровне такие изменения проявляются повышением агрессивности, активизацией исследовательского поведения и в целом ростом возбудимости, тесно связанным с падением результативности в тестах УРАИ у грызунов, и операторской деятельности у приматов. Можно говорить о том, что нарушения затрагивают прежде всего эмоциональную составляющую ВНД.

Исследование проблематики комплексного синхронного и пролонгированного действия радиационного и гравитационного факторов позволило наблюдать ранее не упоминавшийся в литературе сложный, названный интерференционным, характер взаимодействия производимых эффектов, при котором на различных уровнях и в различные моменты времени может наблюдаться не только взаимное усиление и взаимное ослабление этих эффектов, но и формирование новых – в частности, такого, как длительно сохраняющееся одновременное повышение тревожности и исследовательской активности у грызунов.

Такое развитие картины последствий связано, скорее всего, с двумя обстоятельствами.

Во-первых, ни одно из воздействий не встречается в естественной среде обитания – следовательно, организм не имеет специфических механизмов и проявляет неспецифическую стресс-подобную реакцию, задействуя в той или иной мере все системы.

Во-вторых, каждое из воздействий имеет в рамках организма свой «паттерн действия», т.е. уровень организации (клетка-ткань-орган-организм), на котором это воздействие оказывает наибольшее влияние, уровень проявления (от молекулярного до интегративного), на котором заметны

наиболее выраженные эффекты, скорость развития последствий и время, требуемое организму на их компенсацию (таблица 5).

Таблица 5. Обобщенная картина развития эффектов ФКП

Фактор	АнОВ/АнОГ	Гамма-облучение	Ионное облучение
Действие	Организм/система (перераспределение жидкостей, сенсорная депривация, детренировка)	Клетки (окислительный стресс, aberrации, апоптоз)	Ткань/клетки (формирование кластерных повреждений, aberrации)
Уровень, на котором наблюдаются макс. эффекты	Интегративный (угнетение)	Интегративный (возбуждение), нейрохимический	Нейрохимический (ДА- и 5-ОТ-системы), Молекулярный (падение нейротрансмиссии)
Скорость наступления	Быстро (часы)	Отсрочено (часы-дни)	Отсрочено (недели-месяцы)
Длительность	Малая (часы-дни, не считая костно-мышечной системы)	Средняя (дни-недели)	Большая (месяцы)

ВЫВОДЫ

1. В работе сформулирована, реализована и апробирована методология моделирования в наземном эксперименте комплексного синхронного воздействия, имитирующего негативные факторы дальнего космического полета – гипогравитацию, гамма- и ионное облучение. Использование этой методологии позволяет, во-первых, изучать нейробиологические эффекты действия комбинации указанных факторов, а во-вторых – исследовать эффективность мер противодействия негативным последствиям оных.
2. В результате исследования взаимного влияния пролонгированного синхронного действия факторов космического полета установлено, что такое влияние носит сложный, названный интерференционным по аналогии с физическим и психологическим понятиями интерференции, характер и может проявляться различными способами в зависимости от уровня организации, на котором рассматриваются эффекты, времени, прошедшего с момента воздействия, а также характеристик самого воздействия. Например, в краткосрочной перспективе сочетание гамма-облучения и АнОВ может давать антагонистический эффект (компенсация возбуждения), а в среднесрочной – приводить к появлению новых (одновременный рост тревожности и активности), не присущих модельным ФКП по отдельности, эффектов.

3. На основе проделанных исследований выбраны такие параметры комбинированного модельного воздействия, которые, отвечая современным данным о космическом излучении, полученным беспилотными аппаратами, и результатам математического моделирования радиационных нагрузок при полете, позволяют воспроизвести наиболее выраженные нарушения ВНД, т.е. «наихудший случай».
4. Исследованы и описаны механизмы нарушений на различных уровнях организации ЦНС, возникающих вследствие модельных воздействий. Показано, что ключевым механизмом действия модельных ФКП является нарушение синаптической передачи (со стороны ионного воздействия) и индуцирование генерализованного ответа на стресс-подобную реакцию, что на нейрохимическом уровне приводит к изменениям в дофаминергической и серотонинергической системах головного мозга, а на интегративном – к длительно сохраняющемуся росту возбуждения.
5. В серии экспериментов как на грызунах, так и – особенно – на приматах показано, что ключевую роль в проявлении возникающих под действием модельных ФКП нарушений играют генетически предопределенные типологические характеристики ВНД, причем особи с сильным уравновешенным типом ВНД наиболее устойчивы к модельным воздействиям вплоть до устойчивого сохранения умственной работоспособности на исходном уровне.
6. На основе полученных данных сформулирован набор рекомендаций для практического приложения, к числу которых относится, прежде всего, необходимость отбирать в члены экипажа людей с сангвиническим типом темперамента.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. *Лебедева-Георгиевская К.Б., Матвеева М.И., Базян А.С., Кудрин В.С., Наркевич В.Б., Перевезенцев А.А., Штемберг А.С.* Влияние антиортостатического вывешивания на активность, адаптацию к новой среде, исследовательское поведение и обмен моноаминов в мозге мышей // *Авиакосм. и экол. медицина.* – 2017. – Т. 51, № 1. – С. 39-45.
2. *Лебедева-Георгиевская К.Б., Шуртакова А.К., Кохан В.С., Базян А.С., Кудрин В.С., Перевезенцев А.А., Штемберг А.С.* Влияние антиортостатического вывешивания и перегрузки на адаптацию к новой среде, двигательную активность, исследовательское поведение и обмен моноаминов в мозге мышей. // *Авиакосм. и экол. медицина.* 2018. Т. 52. № 6. С. 61-69.
3. *Лебедева-Георгиевская К.Б., Кохан В.С., Шуртакова А.К., Перевезенцев А.А., Кудрин В.С., Штемберг А.С., Базян А.С.* Нейробиологические эффекты комбинированного воздействия

- антиортостатического вывешивания и ионизирующих излучений различного качества. // *Нейрохимия*. 2019. Т. 36. № 3. С. 254-264.
4. *Штемберг А.С., Перевезенцев А.А., Лебедева-Георгиевская К.Б., Митрофанова О.В., Кудрин В.С., Базян А.С.* Роль типологических особенностей высшей нервной деятельности в нейробиологических эффектах комбинированного действия антиортостатического вывешивания, γ -излучения, протонов и ионов углерода ^{12}C . // *Радиационная биология. Радиоэкология*. 2020, Т. 60, № 1. С. 51-62.
 5. *Штемберг А.С., Клоц И.Н., Беляева А.Г., Блохина Т.М., Яшкина Е.И., Осипов А.Н., Базян А.С., Кудрин В.С., Перевезенцев А.А., Кошлань Н.А., Богданова Ю.В., Кошлань И.В., Тимошенко Г.Н., Лапин Б.А.* Гематологические, биохимические и молекулярные эффекты облучения головы обезьян ядрами криптона высоких энергий // *Авиакосм. и экол. медицина*. – 2020, – Т. 54, № 1. – С. 38-45.
 6. *Shtemberg A.S., Perevezentsev A.A., Lebedeva-Georgievskaya K.B., Mitrofanova O.V., Kudrin V.S., Bazyan A.S.* The Role of Typological Characteristics of Higher Nervous Activity in Rats in the Neurobiological Effects of Combined Exposure to an Antiorthostatic Suspension, γ -Rays, Protons, and Carbon ^{12}C Ions // *Biology Bulletin*. – 2020. – Vol. 47, No. 11. – P. 1507-1515.
 7. *Belyaeva A.G., Kudrin V.S., Nosovsky A.N., Perevezentsev A.A., Shtemberg A.S., Koshlan I.V., Koshlan N.A., Isakova M.D., Bogdanova Y.V., Timoshenko G.N., Krasavin E.A., Blokhina T.M., Yashkina E.I., Osipov A.N.* 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*. – 2021. – V. 30, – P. 45-54.
 8. *Блохина Т.М., Яшкина Е.И., Беляева А.Г., Перевезенцев А.А., Штемберг А.С., Осипов А.Н.* Длительное поддержание повышенного количества γH2AX -позитивных лимфоцитов периферической крови обезьян, подвергавшихся воздействию негативных факторов космических полётов: ионизирующего излучения и моделируемой гипогравитации // *Бюлл. эксперим. биологии и медицины*. – 2021. – Т. 172, № 7. – С. 98-101.
 9. *Лебедева-Георгиевская К.Б., Перевезенцев А.А., Кузнецова О.С., Кудрин В.С., Масанова А.А., Штемберг А.С.* Отдаленные нейробиологические эффекты комбинированного воздействия антиортостатического вывешивания и ионизирующих излучений // *Радиационная биология. Радиоэкология*. – 2022. – Т. 62, № 1. – С. 55-69.
 10. *Перевезенцев А.А., Лебедева-Георгиевская К.Б., Кузнецова О.С., Штемберг А.С.* Оценка экспрессии генов белков SNARE-комплекса в гиппокампе крыс после действия моделируемых факторов космического полета // *Нейрохимия*. – 2023. – Т. 40, № 2. – С. 186-192.
 11. *Перевезенцев А. А., Лебедева-Георгиевская К. Б., Кузнецова О. С., Кудрин В. С., Пикалов В. А., Штемберг А. С.* Нейробиологические

- эффекты комбинированного действия антиортостатического вывешивания, квазихронического гамма-излучения и ионов углерода у крыс. // Российский физиологический журнал им. И. М. Сеченова. – 2023, Т.109(3), С. 348–365.
12. *Штемберг А.С., Перевезенцев А.А., Беляева А.Г.* Воздействие факторов межпланетного полета на функции центральной нервной системы: модельные эксперименты на приматах // Интегративная физиология. – 2023. – Т. 4, № 4. – С. 401-414.
 13. *Lebedeva-Georgievskaya K.B., Perevezentsev A.A., Kuznetsova O.S., Kudrin V.S., Pikalov V.A., Mitrofanova O.V., Masanova A.A., Shtemberg A.S.* Molecular, Neurophysiological, and Integrative Effects of Combined Exposure to Antiorthostatic Suspension and Ionizing Radiation in Rats // Human Physiology. – 2023. – Vol. 49, No. 7. – P. 772-779.
 14. *Perevezentsev A.A., Lebedeva-Georgievskaya K.B., Kuznetsova O.S., Kudrin V.S., Pikalov V.A., Shtemberg A.S.* Neurobiological Effects of Combined Exposure to Antiorthostatic Suspension, Quasi-Chronic Gamma Irradiation, and Heavy Ion Irradiation in Rats // Journal of Evolutionary Biochemistry and Physiology. – 2023. – Vol. 59, No. 2. – P. 484-496.
 15. *Штемберг А.С., Лебедева-Георгиевская К.Б., Перевезенцев А.А., Кудрин В.С.* Долгосрочные изменения в поведении и нейрохимических особенностях работы головного мозга крыс после комбинированного воздействия гипогравитации и ионизирующих излучений, моделируемых в наземном эксперименте // Авиакосмическая и экологическая медицина. – 2023. – Т. 57, № 3. – С. 57-64.
 16. *Штемберг А.С., Перевезенцев А.А., Лебедева-Георгиевская К.Б., Кудрин В.С., Беляева А.Г., Кузнецова О.С.* Нейробиологические эффекты комбинированного действия радиационных и гравитационных факторов межпланетного полета в модельных экспериментах: итоги и перспективы // Авиакосм. и экол. медицина. – 2023. – Т. 57, № 5. – С. 119-128.
 17. *Koshlan I.V., Koshlan N.A., Isakova M.D., Melnikova Yu.V., Belyaeva A.G., Perevezentsev A.A., Stemberg A.S., Klotz I.N., Gvozdik T.E., Bugay A.N.* Cytogenetic Violations in Blood Lymphocytes of Macaca mulatta Monkeys in the Long Term after Irradiation with Accelerated Krypton Ions // Biology Bulletin. – 2024. – Vol. 51, No. 11. – P. 3379-3388.
 18. *Antipov Yu.M., Vasilyeva A.G., Vasiliev D.A., Kalinin V.A., Koshelev A.V., Makonin S.V., Maximov A.V., Parmenova E.V., Pikalov V.A., Polkovnikov M.K., Soldatov A.P., Koryakina E.V., Koryakin S.N., Saburov V.O., Solovev A.N., Troshina M.V., Perevezentsev A.A., Shtemberg A.S., Sirota N.P., Smirnova E.N.* Status of the Experimental Setup Radiobiological Stand (RBS) on a Beam of Carbon Nuclei Extracted from the U-70 Accelerator Complex // Instruments and Experimental Techniques. – 2024. – Vol. 67, No. S2. – P. S300-S304.
 19. *Кошлань И.В., Кошлань Н.А., Исакова М.Д., Мельникова Ю.В., Беляева А.Г., Перевезенцев А.А., Штемберг А.С., Клоц И.Н., Гвоздик Т.Е., Бугай*

- А.Н.* Цитогенетические нарушения в лимфоцитах крови обезьян *Maca mulatta* в отдаленные сроки после облучения ускоренными ионами криптона // Радиационная биология. Радиоэкология. – 2024. – Т. 64, № 2. – С. 145-156.
20. *Перевезенцев А.А., Штемберг А.С., Кузнецова О.С., Лебедева-Георгиевская К.Б.* Нейробиологические эффекты комбинированного действия четырех моделируемых факторов межпланетного космического полета с учетом типологических характеристик животных // Радиационная биология. Радиоэкология. – 2025. – Т. 65, № 2. – С. 177-189.
21. *Штемберг А.С., Перевезенцев А.А., Лебедева-Георгиевская К.Б., Беляева А.Г.* О характере взаимодействия радиационных и нерадиационных факторов космического полета в нейробиологических эффектах при их комбинированном действии на животных в модельных экспериментах // Радиационная биология. Радиоэкология. – 2025. – Т. 65, № 1. – С. 52-63.
22. *Кузнецова О.С., Лебедева-Георгиевская К.Б., Штемберг А.С., Перевезенцев А.А., Яснецов В.В.* Исследование мексидола как перспективного средства фармакологической коррекции последствий протонного облучения // Авиакосм. и экол. медицина. 2025. Т.59. №3. С.77-83.
23. *Kuznetsova O.S., Perevezentsev A.A., Naplekova P.L., Yasnetsov V.V., Shtemberg A.S.* Molecular and Neurochemical Mechanisms of CNS Response to Combined Exposure to Model Factors of Spaceflight in Rodents // *Neurochemical Journal*. 2025. V.19. N3. P.422-430,

Список сокращений и условных обозначений

3-МТ – 3-метокситирамин

5-ОИУК – 5-оксииндолуксусная кислота

5-ОТ, 5-НТ - серотонин

АНОВ – антиортостатическое вывешивание

АНОГ – антиортостатическая гипокинезия

ВЛМ – водный лабиринт Морриса

ВНД – высшая нервная деятельность

ВЭЖХ – высокоэффективная жидкостная хроматография

ГАМК – гамма-аминомасляная кислота

ГВК – гомованилиновая кислота

ГКЛ – галактические космические лучи

ДА, DA - дофамин

ДОФУК – диоксифенилуксусная кислота

ЛПЭ – линейная передача энергии

НА, NA – норадреналин

ОБЭ – относительная биологическая эффективность

ОП – открытое поле

ПКЛ – приподнятый крестообразный лабиринт

СКЛ – солнечные космические лучи
УРАИ – условный рефлекс активного избегания
УРПИ – условный рефлекс пассивного избегания
ФКП – фактор(ы) космического полета
ЦНС – центральная нервная система