
КОСМИЧЕСКАЯ РАДИОБИОЛОГИЯ

УДК 57.04:57.045: 57.084.1:539.1.047

НЕЙРОБИОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ КОМБИНИРОВАННОГО ДЕЙСТВИЯ ЧЕТЫРЕХ МОДЕЛИРУЕМЫХ ФАКТОРОВ МЕЖПЛАНЕТНОГО КОСМИЧЕСКОГО ПОЛЕТА С УЧЕТОМ ТИПОЛОГИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИК ЖИВОТНЫХ

© 2025 г. А. А. Перевезенцев*, А. С. Штемберг, О. С. Кузнецова,
К. Б. Лебедева-Георгиевская

Государственный научный центр РФ – Институт медико-биологических проблем РАН, Москва, Россия

*E-mail: perezx@me.com

Поступила в редакцию 23.04.2024 г

После доработки 25.10.2024 г.

Принята к публикации 20.02.2025 г.

Впервые были исследованы нейробиологические эффекты комбинированного действия четырех важнейших факторов межпланетного полета, моделируемых в наземном эксперименте: пребывания в гипомагнитной среде, синхронного воздействия длительного γ -облучения и моделируемой невесомости (антиортостатического вывешивания) и облучения головы ионами углерода ^{12}C . Установлено, что пребывание в гипомагнитных условиях усиливает эффекты воздействия трех других факторов, показанные в предыдущих работах авторов, в сторону усиления возбуждения. Показано, что типологические характеристики подопытных животных вносят определенный вклад в данные процессы, что, в частности, отразилось в метаболизме моноаминов в ключевых структурах мозга, особенно в дофаминергической системе.

Ключевые слова: γ -облучение, ионы углерода, гипомагнитные условия, антиортостатическое вывешивание, типологические характеристики ВНД, поведение крыс, обмен моноаминов

DOI: 10.31857/S0869803125020051, **EDN:** LOZNKQ

В ряде наших предыдущих работ были рассмотрены нейробиологические эффекты комбинированного действия важнейших факторов межпланетного космического полета – радиационного и гравитационного, моделируемых в наземных экспериментах [1–6].

Еще одним фактором, способным оказать воздействие на работу центральной нервной системы (ЦНС) в космосе, является гипомагнитная среда. Следует отметить, что нейробиологические эффекты гипомагнитных условий (ГМУ), характерных для дальнего космоса, изучены крайне недостаточно.

Исследование влияния нахождения в длительных ГМУ на ритмическую организацию поведенческой активности крыс (гипомагнитное поле 0 ± 50 нТл с однородностью $0,1$ мкТл в объеме $50 \times 50 \times 50$ см 3 , экспонирование в течение 25 сут.) показало, что ГМУ вызывали у крыс в утренние часы понижение мотивированной

кормлением активности на фоне усиления серотонинергических процессов в мозге, а в ночные часы – повышение внутривидовой агрессии. Отмечено понижение адаптивных возможностей циркадной системы крыс к сезонному дрейфу продолжительности светлого промежутка суток и развитие внешнего и внутреннего десинхроноза [7, 8]. После воздействия ГМУ установлено повышение тревожности и снижение ориентировочно-исследовательской активности мышей [9] и крыс [7]. При действии ГМУ (даже после кратковременного пребывания в близком к нулю магнитном поле) значительно подавляется стресс-индуцированная анальгезия [10]. При длительном воздействии ГМУ значительно снизилось содержание норадреналина (НА) и плотность НА-иммунопозитивных нейронов в ткани ствола мозга золотистых хомячков и эффекты прогрессировали со временем [11]. Исследование новой среды и/или гнездового поведения индуцирует экспрессию c-Fos во всей навигационной схеме крыс Анселя, и эта индукция

подавляется воздействием периодически изменяющихся и/или экранированных магнитных полей. Кроме того, у животных, неактивных в знакомой среде, манипуляция индукцией магнитного поля подавляет экспрессию с-Fos в гиппокампе и дорсальном субикулуме и вызывает его экспрессию в полиморфном слое зубчатой извилины (PoDG) [9].

Совершенно не изучены нейробиологические эффекты комбинированного действия гипомагнитной среды и ионизирующих излучений. Поэтому был проведен эксперимент с четырехфакторным комбинированным воздействием моделируемых факторов космического полета (ФКП): длительного пребывания в гипомагнитной среде, синхронного пролонгированного воздействия γ -облучения и модельной гипогравитации – антиортостатического вывешивания (АНОВ) – с последующим облучением головы ионами углерода ^{12}C .

Чрезвычайно важным фактором, в значительной степени определяющим характер реакции ЦНС на рассматриваемые воздействия, являются индивидуальные и типологические характеристики высшей нервной деятельности (ВНД) животных. К сожалению, экспериментальные работы на эту тему единичны. В нашей предыдущей работе была показана существенная роль этого фактора в модификации нейробиологических эффектов комбинированных воздействий [12].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В общей сложности в эксперименте использовали 107 самцов крыс линии Long Evans массой 180–200 г из собственного вивария ГНЦ РФ – ИМБП РАН. Животные были разделены на группы по восемь голов, каждая группа содержалась в индивидуальной стандартной клетке при 12-часовом световом режиме, свободном доступе к еде (полнорационный сухой лабораторный корм) и питью. Все манипуляции с животными выполнялись в соответствии с требованиями этических норм, проведение эксперимента одобрено заключением биоэтической комиссии ГНЦ РФ – ИМБП РАН № 600 от 07.10.2021.

Типологизация животных в камере Симонова

Используемый в данной работе вариант камеры Симонова представляет собой ящик из оргстекла толщиной 10 мм, разделенный на три отсека.

Отсек 1 (светлый) занимает половину ящика и имеет три прозрачных стенки. Отсеки 1 и 2 имеют общую крышку.

Отсек 2 (темный) соединен проходом с отсеком 1, стенки и крышка над ним выкрашены черной краской, так что уровень освещенности в отсеке значительно ниже. В отсеке установлены четыре ИК оптопары, позволяющие определять, находится ли крыса в данный момент именно в этом отсеке.

Отсек 3 (шоковый) предназначен для размещения раздражаемой током крысы, изолирован от отсеков 1 и 2, имеет собственную крышку и оборудован электрополом, состоящим из медных стержней диаметром 3 мм, расположенных на расстоянии 12 мм друг от друга. Подача высокого напряжения на стержни причиняет находящейся в отсеке крысе боль, заставляя ее звуком и запахом подавать сигналы тревоги, которые через отверстия диаметром 1 мм, проделанные в стенке, поступают в темный отсек. Внешние размеры ящика – 550 × 550 мм, высота 270 мм.

Согласно методике, испытуемая крыса помещается в отсек 1. Естественный инстинкт побуждает ее скрыться в отсек 2, однако при этом крыса, находящаяся в отсеке 3, начинает получать удары током и издавать звуковые и обонятельные сигналы тревоги. В зависимости от уровня тревожности и установившегося равновесия в ЦНС испытуемая крыса либо покидает темный отсек, либо игнорирует крики сородича. Если крыса покидает темный отсек, электрошоковая стимуляция прекращается, и раздражаемая крыса замолкает, возвращая ситуацию к исходной. Установка автоматически считает число входов и общее время пребывания испытуемой крысы в темном отсеке.

Для дальнейшей работы из общего массива были отобраны четыре группы животных:

– группа А (“Альтруисты” по терминологии Симонова, семь животных, из них одно – выделившееся нулевым временем пребывания в темном отсеке) – наименьшее время в темном отсеке, наибольшее число входов, высокая возбудимость;

– группа Е (“Эгоисты”, шесть животных) – наибольшее время в темном отсеке, наименьшее число входов, низкая возбудимость;

— группа С (контроль — эгоисты, шесть животных) — подобраны таким образом, чтобы примерно соответствовать группе Е;

— группа К (контроль — альтруисты, шесть животных) — аналогично группе А.

Животные, показавшие средние между “альtruистами” и “эгоистами” значения, исключены из эксперимента.

Экспериментальные воздействия

Животные из групп А и Е были подвергнуты четырем видам воздействия, моделирующего факторы космического полета:

— длительное (18 дней) пребывание в сильно скомпенсированном (ослабленном в 30–50 раз, до 1,5–2 мГл) магнитном поле;

— антиортостатическое вывешивание продолжительностью 7 дней; начато на следующий день после завершения пребывания в ГМУ;

— синхронное с вывешиванием γ -облучение всего тела продолжительностью 7 дней, суммарная доза 1 Гр, источник ^{137}Cs ; доступ к корму и воде свободный, световой режим 12/12, ежедневно делался 30-минутный перерыв для пополнения запасов воды и корма в кормушках;

— на следующий день после завершения γ -облучения — облучение головы ионами ^{12}C 455 МэВ/нуклон в дозе 0.8 Гр на базе ИФВЭ РАН, г. Протвино.

Животные из групп С и К постоянно находились в том же помещении, что и группы А и Е (включая перевозку в Протвино), однако не подвергались воздействиям.

Особо следует отметить состояние животных из групп А и Е после недельного комбинированного воздействия γ -облучения и вывешивания. Животные были крайне возбуждены, агрессивны, вплоть до нападения на людей. Большинство животных попыталось избавиться от подвеса, отгрызая себе хвосты. Такие явления ранее наблюдались при вывешивании сроком 2 недели и более без облучения [1]. По-видимому, в данном случае существенный вклад в общее состояние животных вносит возбуждающее воздействие умеренных доз γ -излучения.

Методы исследования нейробиологических эффектов пребывания животных в гипомагнитном поле

В ходе эксперимента было осуществлено содержание лабораторных крыс на протяжении 18 сут в условиях 30–50-кратно ослабленного (до величины 1,5–2 мГл при значении фона 36 мГл, измерения проводились поверенным магнитометром SENSY FGM3d/125) магнитного поля, при компенсации внешнего магнитного поля посредством установки “Сатурн”, включающей в себя кольца Гельмгольца и компьютерную систему управления. Установка представляет собой сферу диаметром 2 м, образованную алюминиевыми кольцами с проложенными внутри токоведущими проводниками. В центре установки смонтирован деревянный стол для клеток с животными, оснащенный магнитометром обратной связи, данные с которого обрабатываются компьютером, регулирующим силу тока в кольцах. Воздухообмен, световой и температурный режимы внутри установки полностью идентичны таковым вне ее пределов.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ПОВЕДЕНИЯ ЖИВОТНЫХ

Открытое поле

Используется стандартная установка диаметром 90 см, пол которой размечен квадратным узором со стороной 10 см. В каждой “клеточке” посередине устроена “норка” диаметром 3 см. Продолжительность эксперимента составляет 5 мин, подсчитываются (раздельно за первую и вторую половины срока) число переходов между клеточками пола, число осмотренных “норок”, число стоеек с опорой и без опоры, число актов дефекации. Замеряется также время, через которое животное выходит в центральную часть поля.

Приподнятый крестообразный лабиринт

Используется стандартная крестообразная установка размахом 1.5 м, два противоположных рукава которой закрыты по бокам черными стенками высотой 50 см. Установка расположена на высоте 70 см от пола, что исключает побег животного. Крыса первоначально высыживается в темный рукав. Тест проводится на протяжении 2 мин, в ходе которых замеряются: число перебежек между темными рукавами, латентный период выхода в светлый рукав, число выходов и общее время, проведенное в светлом рукаве.

Y-образный лабиринт

Лабиринт представляет собой развитие идеи челночной камеры – три рукава (отсека) размечены 25 (длина) × 20 (ширина) × 25 (высота) см из белого непрозрачного пластика, соединенных под углом 120 градусов. Система управляется автономным микроконтроллером и передает результаты тестирования по каждому животному в компьютер, обеспечивая автоматизированную работу и минимизацию человеческого фактора.

В каждом отсеке установлены: управляемый светодиодный светильник, обеспечивающий освещенность 80 лк, управляемый источник звука различной частоты и электропол, позволяющий стимулировать крысу импульсами с частотой 4–5 Гц энергией 0,004 Дж; также каждый отсек оснащен ИК-датчиком положения животного.

Методика основана на выработке классического условного рефлекса активного избегания (УРАИ), но реализация в данной установке позволяет также учитывать пространственную ориентацию (задавая “правильное” направление перехода) и использовать различные стимулы и их сочетания (например, по звуковому сигналу крыса переходит по часовой стрелке, по световому – против), формируя достаточно сложные модели поведения. Данную методику можно рассматривать как вариант дискриминантного обучения.

В рамках текущего эксперимента крыса высаживается в произвольный отсек, после чего в отсеке загорается свет и начинается отсчет времени (6 с). Если крыса не успевает перейти в отсек, следующий по часовой стрелке от того, в котором она находится, во всех отсеках, кроме “нужного”, включается электропол, вынуждающий ее совершить переход именно в “нужный”, хотя бы и путем случайного обхода. Таким образом, в отличие от стандартной методики УРАИ с “челночной камерой”, формируемый рефлекс сложнее и включает в себя элементы выбора и пространственной ориентации.

Обучение проводится до 7 последовательных дней по 15 сочетаний ежедневно, до момента, когда обученность животных составит 50%. Подсчитывается обученность – число реакций избегания – правильных переходов без включения электропола, латентные периоды реакций избегания – время от включения света до совершения перехода (в случае “успешных” переходов), латентные периоды реакций избавления – среднее время от включения электропола до совершения

перехода в нужный отсек (в случае “неуспешных” переходов), а также число межсигнальных реакций – спонтанных переходов между отсеками в период, когда никакой сигнал не подается (в “перерыв”, составляющий 10 с между предъявлениями).

Водный лабиринт Морриса

Используется стандартная установка диаметром 150 см, расположенная в комнате с равномерным освещением по периметру (50 лк), что исключает наличие ярко выраженных ориентиров. Испытание записывается на видео для последующей обработки в ПО Bonsai, определяющем временные характеристики прохождения теста, скорость, манеру поведения крысы.

МЕТОДЫ НЕЙРОХИМИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

При исследовании нейрохимических изменений животные после поведенческих тестирований, на 30-й день после воздействий, подвергались эвтаназии путем декапитации. Для последующего изучения выделяли соответствующие структуры головного мозга. Образцы гомогенизировали в 0,1М-хлорной кислоте (1:20) с 0,5 мкм 3,4-дигидроксибензойной кислотой в качестве внутреннего стандарта и центрифугировали при 12000 g в течение 10 мин. Супернатант анализировали с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии с электрохимической детекцией. Подробно методика была описана в предыдущих статьях [1–4].

Статистическая обработка данных

Статистическую обработку результатов поведенческих и нейрохимических исследований проводили с использованием MS Excel и Statsoft Statistica, применяя для оценки значимости различий дисперсионный анализ Anova и апостериорный тест Дункана. Результат представляли в виде “среднее ± стандартная ошибка”. Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты типологизации животных

Тестирование проводили 2 дня по 5 мин (300 с) на каждое животное. Изначально животное высаживали в дальний от входа в темный отсек угол светлого отсека. Регистрировали: число входов в темный отсек и общее время, проведенное в темном отсеке. Эти параметры имеют обратную зависимость.

Таблица 1. Параметры типологизации крыс**Table 1.** Rat typologisation thresholds

Параметр\Группа	Общая	A	E	C	K
Время среднее	276	238.7 (stdev 22.3)	298 (1.25)	297 (2.6)	243 (46)
Входы	6,9	11.3	2.0	2.67	15.2
Время медиана	287	245.5	298.5	298.5	243.0

В первый день среднее время в темном отсеке составило 258 с (стандартное отклонение 53.7 с, медианное время – 274 с) с разбросом от 0 (одно животное не зашло в темный отсек совсем) до 292 с при среднем количестве заходов в темный отсек.

На второй день общая тревожность крыс снизилась и среднее время составило 276 с (стандартное отклонение 41.4 с, но при этом медианное время – 287 с) с разбросом от 0 (то же самое животное) до 299 с, что демонстрирует расхождения в поведении индивидуумов. Среднее количество входов составило 6,9.

Измеренные и усредненные параметры по группам (по второму дню, как более показательному) даны в табл. 1; можно видеть, что крысы группы Е практически не реагируют на вокализацию, тогда как крысы групп А и К реагируют достаточно активно, совершая от 11 (А) до 15 (К) кратковременных выходов из темного отсека.

Тестирование в “открытом поле”

Тест “открытого поля” является одной из наиболее распространенных поведенческих методик для грызунов в мире. Она основана на оценке соотношения двух конкурентных мотиваций в умеренно стрессирующей ситуации открытого пространства: двигательной и ориентировочно-исследовательской активности и мотивации страха, эмоциональности, тревожности, пассивно-оборонительного поведения [13].

Поскольку в этом teste не удалось обнаружить различий, связанных с типологическими характеристиками животных, группы А и Е были объединены под условным названием “облучение”, а С и К – “контроль”.

В целом комплекс экспериментальных воздействий привел к сдвигу баланса активных и пассивно-оборонительных компонентов поведения в “открытом поле” в пользу активных, что согласуется с повышением возбудимости при облучении в небольших дозах [1, 2, 14].

Так, наблюдалось повышение ориентировочно-исследовательской активности: увеличение

числа пересеченных клеток, числа выходов в центр и суммарного времени, проведенного в центре (значимое, $p < 0.05$). Соответственно, значимо увеличилось число заглядываний в норки. Наиболее убедительным результатом может служить статистически значимое снижение числа реакций замирания, традиционно рассматриваемого как проявление страха, тревожности, пассивно-оборонительного поведения. Незначимо увеличился также показатель стереотипного поведения – число груминговых реакций (рис. 1).

Сравнение с результатами предыдущих экспериментов с воздействием трех компонентов комбинированного действия моделируемых факторов межпланетного полета (синхронного АНОВ и γ -облучения, облучения головы ионами углерода) позволяет прийти к выводу, что дополнительное воздействие гипомагнитной среды усиливает эффект возбуждения ЦНС

Тестирование в приподнятом крестообразном лабиринте

Тестирование всех четырех групп было проведено через неделю после воздействий по стандартной методике приподнятого крестообразного лабиринта продолжительностью 5 мин. Измерены: количества перебежек и выходов на открытое пространство, время до первой перебежки и до выхода на открытое пространство, суммарное время нахождения на открытом пространстве.

В teste обнаруживается, однако не носит достоверного характера, разница между облученными (А и Е) и необлученными (С и К) животными. Облученные животные дают больший разброс в характеристиках поведения, в частности – активнее выходят на открытое пространство, проводят там больше времени (0.5 с против 1.8 с соответственно).

Аналогичная разница наблюдается между группами А и Е: возбудимые животные ведут себя активнее, что иллюстрируется рис. 2.

Вместе с тем статистически достоверных различий между группами в числе перебежек,

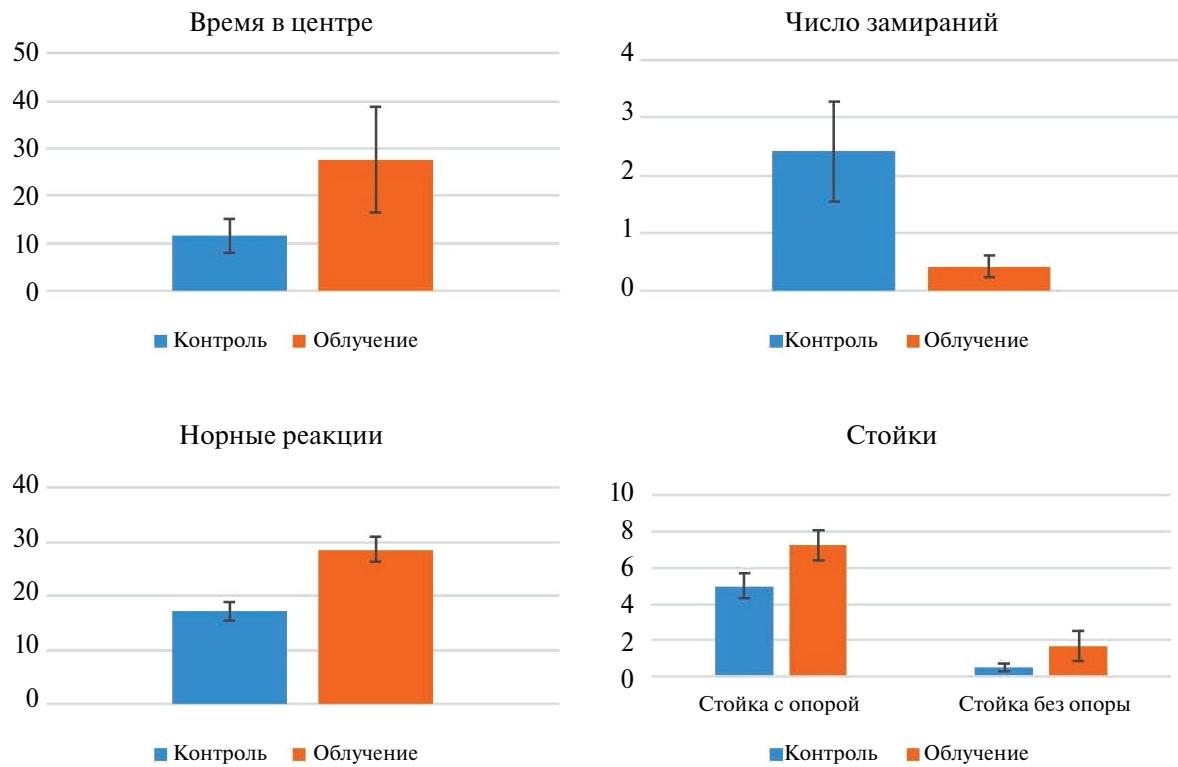


Рис. 1. Опытные животные демонстрируют превалирование ориентировочно-исследовательской активности в “открытом поле”.

Fig. 1. Experimental animals demonstrate the prevalence of orientation and research activity in an “open field”.

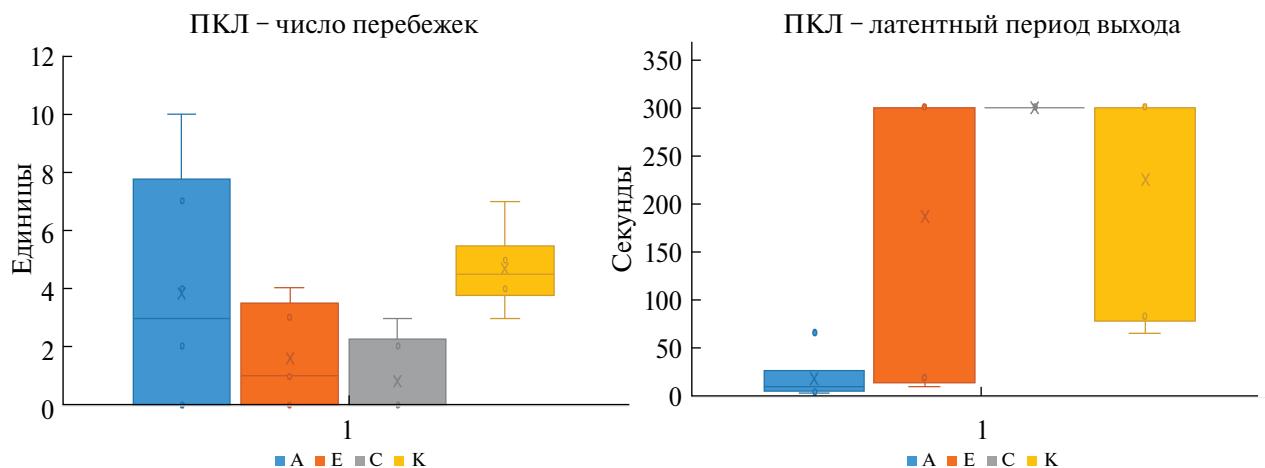


Рис. 2. Повышенная активность возбудимых животных в приподнятом крестообразном лабиринте.

Fig. 2. Increased activity of excitable animals in an elevated cruciform.

среднем количестве выходов, латентных периодах обнаружить не удалось.

УРАИ/Y-лабиринт

Первичное обучение было проведено синхронно с пребыванием в гипомагнитных условиях, всего 6 дней по 15 предъявлений, в результате

чего был сформирован исходный уровень обученности порядка 40% правильных переходов. Для обучения клетка с соответствующей группой животных извлекалась на время из установки “Сатурн”, компенсирующей магнитное поле Земли. Целью ставили, во-первых, оценить влияние пребывания в ГМУ на когнитивные способности,

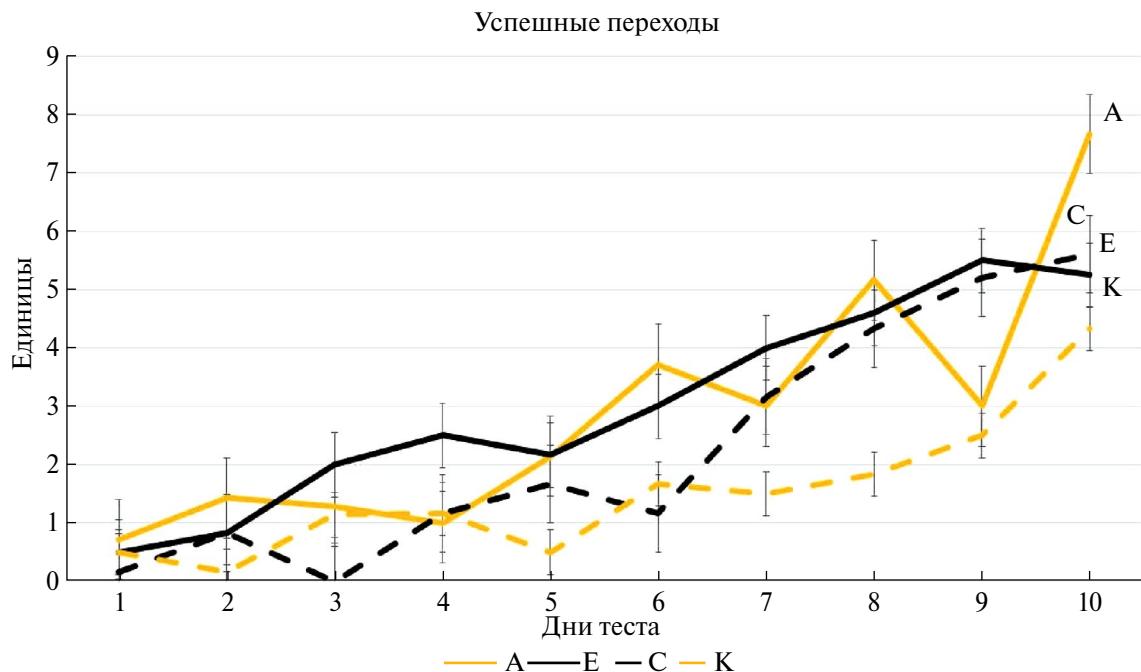


Рис. 3. Динамика обучения животных в тесте УРАИ (Y-лабиринт).

Fig. 3. Dynamics of animal learning in the URAI test (Y-maze).

а во-вторых – оценить, смогут ли в дальнейшем животные сохранить приобретенный УРАИ или будут его утрачивать, если тестирование повторять сравнительно редко. Более ранние исследования включали в себя 5–7 дней исходного обучения до практически максимального уровня 60–70%, и далее тестирование имело целью только проверку УРАИ, но не его упрочнение (обученность выше 70% вообще достигается редко в этом тесте). В данном эксперименте тестирование повторялось после первоначального обучения следующим образом: сразу после воздействий – 7-й и 8-й дни соответственно, 9-й и 10-й день – с отставкой в месяц и два соответственно, по 15 предъявлений для каждого животного; при этом регистрировали: количество правильных переходов, время избегания (интервал между условным сигналом и правильным переходом; среднее по дню для животного), время избавления (интервал между шоковым сигналом и правильным переходом среднее по дню для животного), количество отказов, количество межсигнальных реакций.

Рост обученности (количество правильных переходов) по группам, приведен на рис. 3, времени избавления – на рис. 4.

Заметно незначительное превосходство в темпах обучения в течение первых шести дней у опытных групп А и Е – возможно, следствие

пребывания в ГМУ в виде некоторого возбуждения. Хорошо выраженные у группы А “провалы” на 7-й (сразу после воздействий) и 9-й день обучения (спустя месяц после воздействий) наблюдались и ранее и являются, по-видимому, непосредственной и отсроченной реакцией ЦНС на воздействия, выражаящейся в росте возбудимости. Тормозные крысы группы Е такого эффекта не демонстрируют.

Животные показали вполне типичную картину обучения: возбудимые (группы А и К соответственно) быстрее вырабатывают рефлекс и быстрее его утрачивают, нежели тормозные (группы Е и С). Если рассмотреть животных без учета типологизации, то опытные группы (exposed) обучаются быстрее, нежели контрольные (control) (рис. 5), что можно объяснить большей их активностью, аналогично тому, что наблюдалось в открытом поле. В то же время динамика времени избавления (рис. 4) дает примерно одинаковые значения для групп с тенденцией к линейному убыванию. Это позволяет сделать вывод, что первичными являются эмоциональные реакции, а не когнитивные функции.

Схожие результаты наблюдались в ранее проводившихся тестах УРАИ с “челночной камерой”. По-видимому, такие результаты

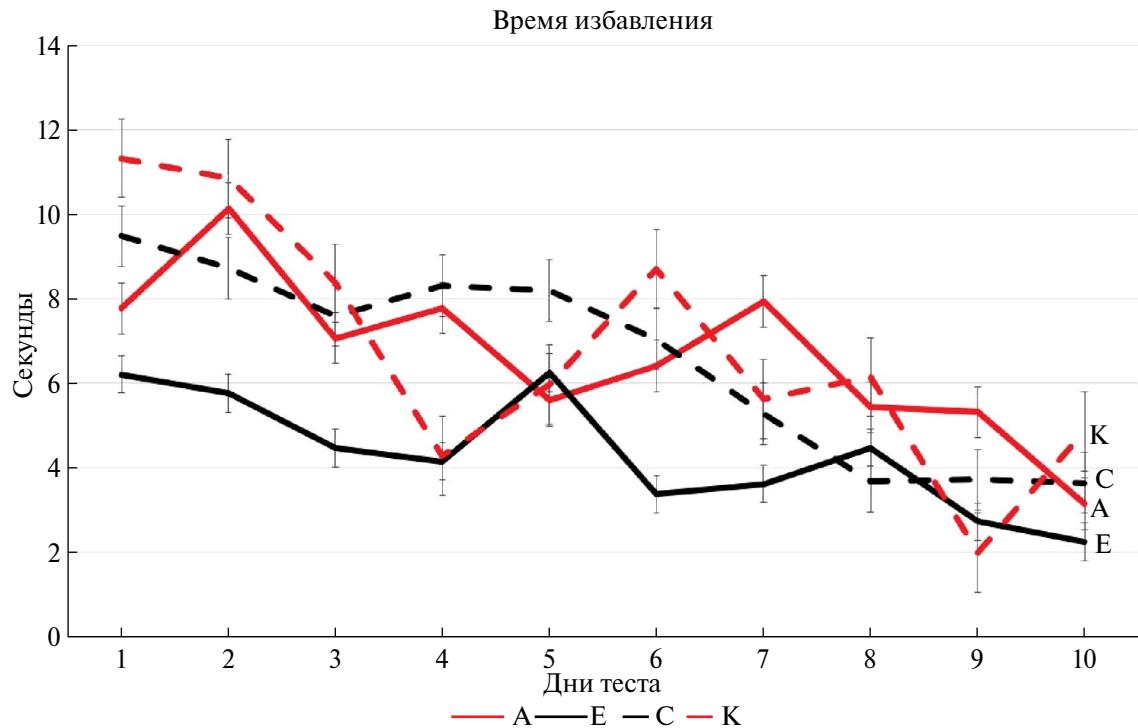


Рис. 4. Время избавления в тесте УРАИ является показателем когнитивной функции.
Fig. 4. Escape time in the URAI test is an indicator of cognitive function.

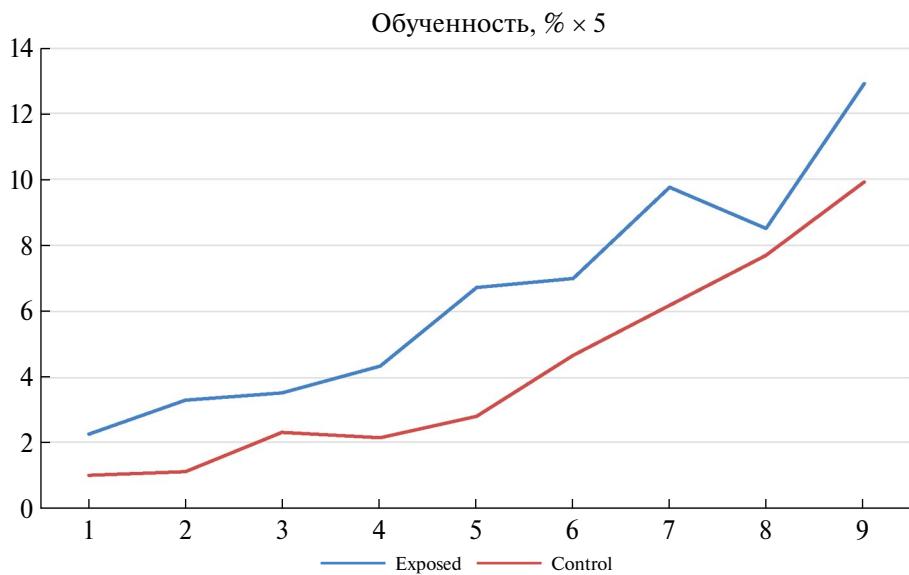


Рис. 5. Опытные животные обучаются быстрее в тесте УРАИ (Y-лабиринт).
Fig. 5. Experienced animals learn faster in the URAI test (Y-maze).

свидетельствуют, во-первых, о большей пластичности нервных процессов у крыс группы А в сравнении с группой Е, а во-вторых – о влиянии в долгосрочной перспективе компенсаторных процессов в нервной ткани у облученных крыс (в сравнении с необлученными С и К).

Лабиринт Морриса

Тестирование проведено в стандартной установке диаметром 1.5 м при отсутствии внешних ориентиров. Значимых различий между группами не выявлено, хотя облученные животные

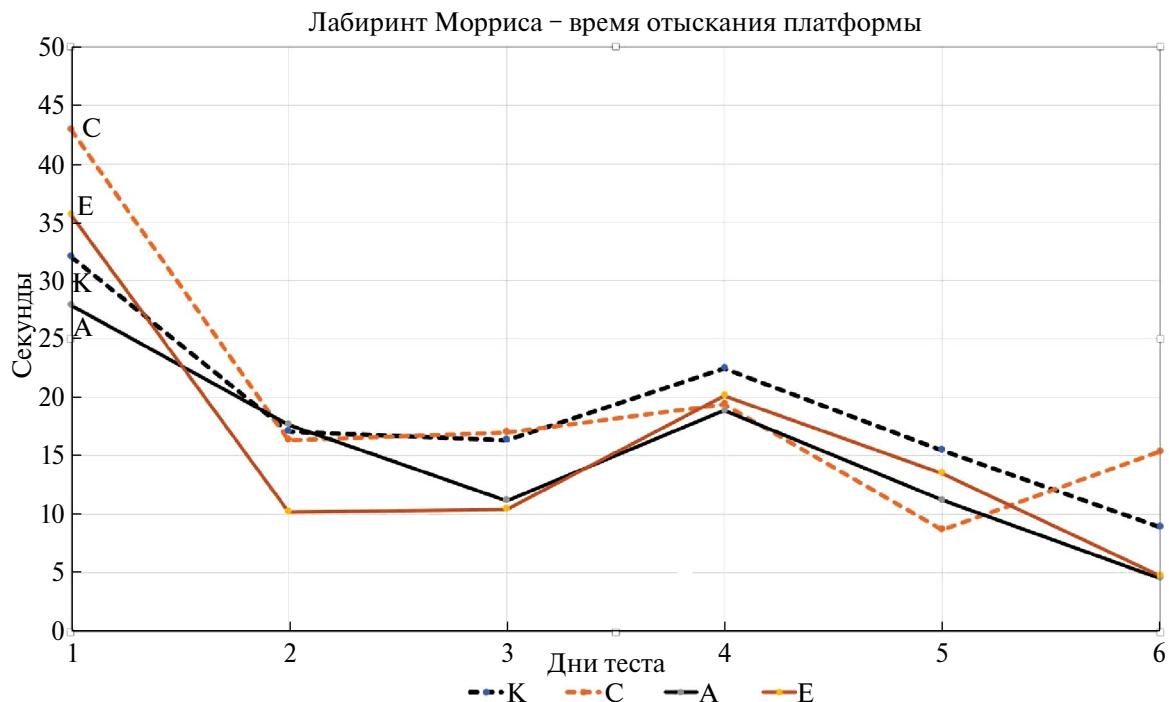


Рис. 6. Динамика обучения в лабиринте Морриса.
Fig. 6. Learning dynamics in the Morris maze.

обучались несколько быстрее контрольных. В предыдущих наших исследованиях результаты, полученные в этом тесте, сильно коррелировали с результатами УРАИ в Y-лабиринте, что легко объясняется схожестью тестов, однако сам тест выполнялся по другой методике – с наличием внешних ориентиров. По-видимому, сделанный в данном случае акцент на моторную, а не зрительную, память обуславливает отсутствие “яркого” результата (рис. 6).

Нейрохимические исследования

Завершающим этапом исследований послужило взятие проб мозговой ткани всех подопытных животных и исследование следующих нейрохимических показателей (концентраций нейромедиаторов и их метаболитов):

- норадреналина (НА, НА);
- дофамина (ДА, ДА);
- серотонина (5-НТб 5-ОТ);
- 5-гидроксииндолуксусной кислоты (5-HIAA, 5-ОИУК);
- гомованилиновой кислоты (HVA, ГВК);
- 3-метокситирамина (3МТ);

– диоксифенилуксусной кислоты (DOPAC, ДОФУК).

К сожалению, план эксперимента предусматривал проведение электроэнцефалографического исследования, однако после операций по установке электродов для ЭЭГ, проведенных на группах А и Е, значительная часть животных – в частности, вся группа Е – погибла, в полном объеме нейрохимические исследования не проведены. Однако на группах С и К, сохранившихся практически полностью, исследована ранее выдвинутая гипотеза о различии (наиболее выраженным в таламусе) в метаболизме дофамина между животными различных типологических групп. В частности, у возбудимых животных группы К концентрация дофамина выше, а метаболитов – ниже, нежели у крыс группы С. Результаты получены для проб, взятых из таламуса (рис. 7) и гиппокампа (рис. 8), тогда как во фронтальной коре значимых различий не найдено.

Полученные данные хорошо сочетаются с результатами предыдущих исследований и работ других авторов [15].

По-видимому, животные группы А, более возбудимые и проявляющие более высокий уровень “социализации” в камере Симонова, обладают

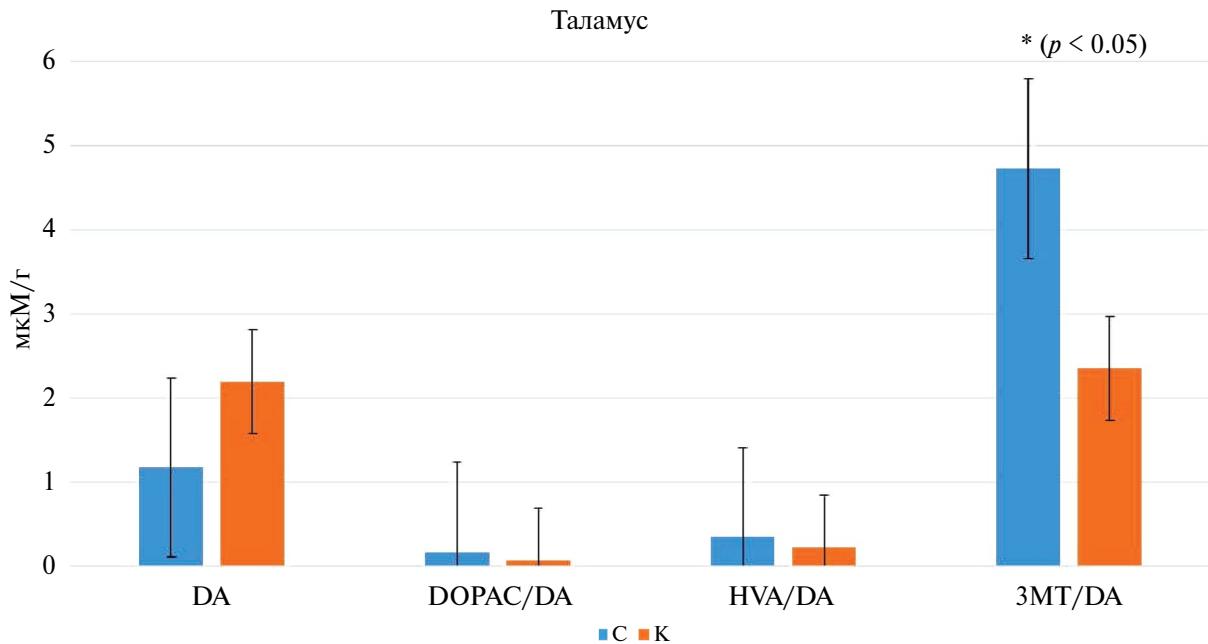


Рис. 7. Отличия в метаболизме дофамина в таламусе в зависимости от типологии.
Fig. 7. Differences in dopamine metabolism in the thalamus depending on the typology.

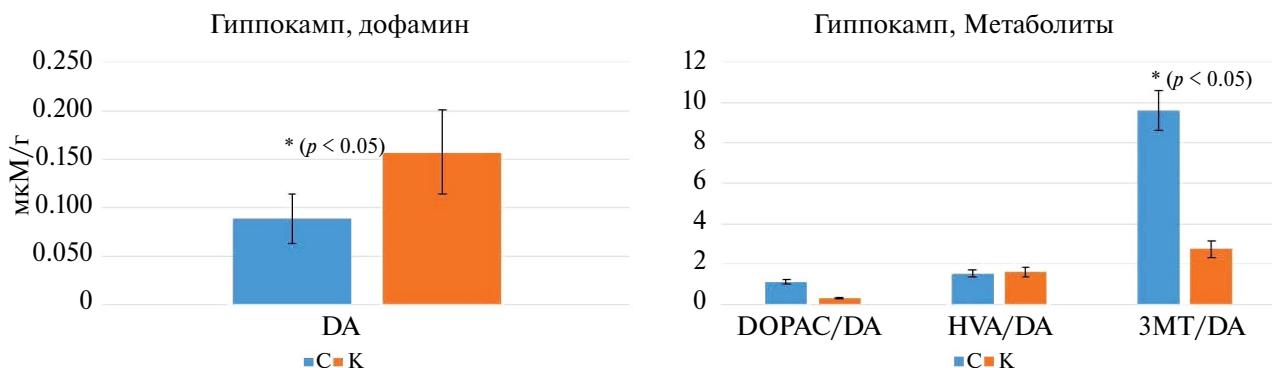


Рис. 8. Отличия в метаболизме дофамина в гиппокампе в зависимости от типологии.
Fig. 8. Differences in dopamine metabolism in the hippocampus depending on the typology.

повышенным метаболизмом нейромедиаторов. Также на метаболизм, скорее всего, влияют (в сторону ускорения) процессы, вызванные компенсаторными процессами в ЦНС после облучения. Повышенный метаболизм, в свою очередь, ускоряет как формирование навыков – в частности, в тесте УРАИ – так и их утрату.

Более высокий метаболизм нейромедиаторов должен провоцировать и более высокий общий тонус организма, что хорошо согласуется с данными, полученными в ходе тестов, не требующих обучения – “открытого поля”, “приподнятого крестообразного лабиринта”, а также с результатами выведения животных.

Отметим, что в ранее проводившихся экспериментах исследовались эффекты вышеперечисленных воздействий (за исключением гипомагнитного) в различных комбинациях и с различными параметрами, что привело в итоге к появлению модели комплексного воздействия трех факторов – γ -излучения синхронно с АиОВ и облучения ионами ^{12}C – в том виде, в котором она представлена в нашей предыдущей работе. Эта модель имитирует – с учетом видовых особенностей (продолжительности жизни, радиорезистентности, метаболизма) – воздействие основных факторов космического полета в ходе планируемой Марсианской миссии. В работе [3] показано, что наиболее агрессивным из факторов оказывается

модельная гипогравитация, причем 14-дневное пребывание дает меньший эффект (по-видимому, за счет адаптации), нежели 7-дневное; синхронное воздействие γ -облучения оказывает сложное, по ряду параметров — компенсирующее влияние на последствия вывешивания. Облучение ионами ^{12}C позволяет имитировать вклад галактических космических лучей в общую дозовую нагрузку и влечет за собой умеренное угнетение когнитивных функций при росте возбуждения. В данной работе предпринята одна из первых в мире попытка учесть четвертый (и наиболее слабо изученный) хронически действующий фактор межпланетного полета — пребывание вне магнитного поля Земли.

ВЫВОДЫ

Проведенный эксперимент показывает, что характер взаимодействия ключевых факторов межпланетного полета — радиационного, гравитационного и электромагнитного — является чрезвычайно сложным, вплоть до того, что при некоторых обстоятельствах эффекты модельных воздействий могут компенсировать друг друга, а в целом опытные животные могут оказываться успешнее контроля. Это однозначно указывает на необходимость комплексного изучения перечисленных факторов.

Одним из наиболее ярких эффектов модельного воздействия является рост возбудимости животных, обусловленный, в том числе, ускорением метаболизма дофамина в структурах древнего мозга и проявляющийся на интегративном уровне в активизации ориентировочно-исследовательской активности.

Поскольку эмоциональные аспекты высшей нервной деятельности более подвержены нарушениям вследствие модельных воздействий, нежели когнитивные, следует отметить, что характер и масштаб упомянутых нарушений значительно зависят от генетически обоснованных индивидуальных типологических особенностей.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данное исследование дополняет серию работ, посвященных исследованию негативных факторов дальнего космического полета и показывает, с одной стороны, актуальность оценки рисков, а с другой — направления для перспективных работ по защите от вредных последствий.

ФИНАНСИРОВАНИЕ

Работа выполнена в рамках темы РАН FMFR-2024-0036/

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Штемберг А.С., Лебедева-Георгиевская К.Б., Матвеева М.И. и др. Влияние факторов космического полета, моделируемых в наземных условиях, на поведение, дискриминантное обучение и обменmonoаминов в различных структурах мозга крыс. *Известия РАН. Сер. биологическая*. 2014. № 2. С. 168–175. [Shtemberg A.S., Lebedeva-Georgievskaya K.V., Matveeva M.I. et al. 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. *Izv. Akad. Nauk. Ser. Biol.* 2014;(2):168–75. (In Russ.)] PMID: 25735169.
- Kokhan V.S., Matveeva M.I., Bazyan A.S. et al. Combined effects of antiorthostatic suspension and ionizing radiation on the behaviour and neurotransmitters changes in different brain structures of rats. *Behav. Brain Res.* 2017;(320):473–483.
- Ушаков И.Б., Штемберг А.С., Красавин Е.А., и др. Эффекты космической радиации, комбинированного воздействия радиации и других факторов космического полета на функции центральной нервной системы в модельных экспериментах на животных. *Успехи современной биологии*. 2018;138(4):323–335. [Ushakov I.B., Shtemberg A.S., Krasavin E.A. et al. Influence of Space Radiation, Combined Effects of Space Flight and other Factors on the Function of Central Nervous System in Ground-Based Experiments with Animals. *Uspekhi sovremennoi biologii*. 2018;138(4):323-335. (In Russ.)] DOI: 10.7868/S0042132418040014. – EDN: XVMAYX.
- Кохан В.С., Кудрин В.С., Штемберг А.С. Метаболизм серотонина и норадреналина в мозге крысы под действием факторов космического полета в наземном эксперименте. *Нейрохимия*. 2019;36(1): 65–70. [Kokhan V.S., Kudrin V.S., Shtemberg A.S. Serotonin and Noradrenaline Metabolism in the Brain of Rats under Combined Action of Radiation and Hypogravity in a Ground Experiment. *Neirokhimiya*. 2019;36(1): 65–70. (In Russ.)] DOI: 10.1134/S1027813319010102. – EDN: VUZGDW.
- Лебедева-Георгиевская К.Б., Кохан В.С., Шуртакова А.К. и др. Нейробиологические эффекты комбинированного воздействия антиортостатического вывешивания и ионизирующих излучений различного качества. *Нейрохимия*. 2019;36(3):254–264. [Lebedeva-Georgievskaya K.B., Kokhan V.S., Shurtakova A.K. et al. The Neurobiological Effects of the Combined Impact of Anti-Orthostatic Hanging and Different Ionizing Irradiations *Neurochem. J.* 2019;36(3):254–264. (In Russ.)] DOI: 10.1134/s1819712419030103. – EDN: RPQHTM.
- Лебедева-Георгиевская К.Б., Перевезенцев А.А., Кузнецова О.С. и др. Отдаленные нейробиологические эффекты комбинированного воздействия антиортостатического вывешивания и ионизирующих излучений. *Радиц. биология. Радиоэкология*. 2022;62(1): 55–69. [Lebedeva-Georgievskaya K.B.,

- Perevezentsev A.A., Kuznetsova O.S. et al. Long-Term Neurobiological Effects of Combined Exposure to Anti-Orthostatic Hanging and Ionizing Radiation. *Biology Bulletin*. 2022;49(12): 2322–2335. (In Russ.)] DOI: 10.1134/s1062359022120081. – EDN: JCTIKD.
7. Замощина Т.А., Кривова Н.А., Ходанович М.Ю. и др. Влияние моделируемых гипомагнитных условий дальнего космического полета на ритмическую организацию поведенческой активности крыс. *Авиакосм. и экол. медицина*. 2012 Jan-Feb;46(1):17–23. [Zamoshchina T.A., Krivova N.A., Khodanovich M.Iu. et al. Influence of simulated hypomagnetic environment in a far space flight on the rhythmic structure of rat's behavior. *Aviakosm. Ekol. Med.* 2012;46(1):17–23. (In Russ.)]. PMID: 22624476
8. Чайка А.В., Шейхаметова Н.Н., Никитина Ю.О. и др. Влияние умеренного электромагнитного экранирования на исследовательское поведение и межвидовую агрессию у крыс. *Ученые записки Крымского федерального университета имени В.И. Вернадского. Биология. Химия*. 2017;3/69(3):183–191. [Chajka A.V., Sheikhametova N.N., Nikitina Yu.O. et al. Influence of Moderate Electromagnetic Shielding on Exploratory Behavior and Interspecific Aggression in Rat. *Uchenye zapiski Krymskogo federal'nogo universiteta imeni V.I. Vernadskogo. Biologiya. Khimiya*. 2017;3/69(3):183–191. (In Russ.)] EDN: ZWNBYT.]
9. Dung H. et al. Hypomagnetic fields cause anxiety in adult male mice. *Bioelectromagnetics*. 2019;40(1):27–32.
10. Del Seppia C. et al. Exposure to a hypogeomagnetic field or to oscillating magnetic fields similarly reduce stress-induced analgesia in C57 male mice. *Life Sciences*. 2000;66(14):1299–1306.
11. Zhang X., Li J.F., Wu Q.J., Li B., Jiang J.C. Effects of hypomagnetic field on noradrenergic activities in the brainstem of golden hamster. *Bioelectromagnetics*. 2007 Feb;28(2):155–158. DOI: 10.1002/bem.20290. PMID: 17016848.
12. Штемберг А.С., Перевезенцев А.А., Лебедева-Георгиевская К.Б. и др. Роль типологических особенностей высшей нервной деятельности в нейробиологических эффектах комбинированного действия антиортостатического вывешивания, γ -излучения, протонов и ионов углерода ^{12}C . *Радиац. биология. Радиоэкология*. 2020;60(1):51–62. [Shtemberg A.S., Perevezentsev A.A., Lebedeva-Georgievskaya K.B. et al. The Role of the Typological Characteristics of Rats Higher Nervous Activity in the Neurobiologic Effects of Combined Impact of Antiorthostatic Suspension, γ -Rays, Protons and Carbon ^{12}C Ions. *Radiat. Biology. Radioecology*. 2020;60(1):51–62. (In Russ.)]
13. Маркель А.Л. К оценке основных характеристик поведения крыс в teste “открытого поля”. *Журнал высшей нервной деятельности*. 1981. Т. 31. № 2. С. 301–307.
14. Штемберг А.С. Нарушения высшей нервной деятельности крыс в процессе длительного гамма-облучения. *Авиакосм. и экол. Медицина*. 2005;39(4):50–52. [Shtemberg A.S. Disorders in rat's higher nervous activity in the course of chronic gamma-irradiation. *Aviakosm. Ekolog. Med.* 2005 Jul-Aug;39(4):50-2. (In Russ.)]. PMID: 16353628.
15. Карпова И. В., Бычков Е.Р., Марышева В.В. и др. Асимметрия в уровнях мономинов в головном мозге мышей линии Balb/c, выращенных в условиях социальной изоляции. *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*. 2017;163(6):714–717. [Karpova I.V., Bychkov E.R., Marysheva V.V. et al. Effects of Oxytocin on the Levels and Metabolism of Monoamines in the Brain of White Outbred Mice during Long-Term Social Isolation. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2017 Oct;163(6):714-717. (In Russ.)] DOI: 10.1007/s10517-017-3887-7. Epub 2017 Oct 24. PMID: 29063330.]

Neurobiological Effects of Combined Impact of Four-Factor Modeled Interplanetary Spaceflight in Relation to Typological Features of High Nervous Activity

A. A. Perevezentsev*, A. S. Shtemberg, O. S. Kuznetsova, K. B. Lebedeva-Georgievskaya

Institute of Biomedical Problems of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia

*E-mail: perezx@me.com

For the first time, the neurobiological effects of the combined action of four key factors of interplanetary flight, simulated in a ground experiment – prolonged residence in hypomagnetic environment, synchronous exposure to prolonged gamma irradiation and simulated microgravity (antiorthostatic suspension) and irradiation of the head with ^{12}C carbon ions – were investigated. It was discovered that hypomagnetic conditions aggravates the effects of the other three factors, which are discussed in our previous works, further increasing excitation. It was shown that the typological characteristics of the experimental animals make a certain contribution to these processes, which, in particular, can be seen in the metabolism of monoamines in key brain structures, especially in the dopaminergic system.

Keywords: γ -irradiation, carbon ions, hypomagnetic, microgravity, typological features, high nervous activity, rats, behavior, monoamines

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Перевезенцев Александр Александрович, канд. тех. наук, ведущий научный сотрудник, ORCID 0000-0001-6464-2887 – общее руководство, постановка эксперимента, воздействия, поведенческие методики.

Штемберг Андрей Сергеевич, д-р биол. наук, зав. отделом, ORCID 0000-0003-3361-4255 – концепция работы, общее руководство, подготовка статьи.

Кузнецова Оксана Сергеевна, научный сотрудник, ORCID 0000-0002-5555-0291 – работа с животными, поведенческое тестирование, нейрохимия.

Лебедева-Георгиевская Ксения Борисовна, старший научный сотрудник, ORCID 0000-0002-4424-6358 – работа с животными, поведенческое тестирование, обработка данных.