

УДК 612.8.015:512.815

О МОЛЕКУЛЯРНЫХ И КЛЕТОЧНЫХ МЕХАНИЗМАХ РАДИАЦИОННО-ИНДУЦИРОВАННОГО НАРУШЕНИЯ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ ФУНКЦИЙ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

© 2020 г. О. В. Белов^{a, b}, К. В. Белокопытова^{a, c}, А. С. Базян^{d, *}

^aОбъединенный институт ядерных исследований, г. Дубна, Россия

^bГосударственный университет “Дубна”, г. Дубна, Россия

^cМолдавский государственный университет, г. Кишинев, Молдова

^dИнститут высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН, г. Москва, Россия

*e-mail: bazyan@mail.ru

Поступила в редакцию 10.10.2019 г.

После доработки 26.11.2019 г.

Принята к публикации 11.12.2019 г.

Обзор посвящен анализу механизмов радиационно-индуцированного повреждения центральной нервной системы (ЦНС) и их связи с физическими характеристиками воздействующих ионизирующих излучений. Описываются связи физиологических изменений на уровне ЦНС с первичными актами передачи энергии в чувствительных структурах нейронов. Приводятся общие характеристики влияния ионизирующих излучений на морфофункциональное состояние ионотропных рецепторов глутамата NMDA. Обсуждается роль функциональных изменений со стороны рецепторов глутамата, роль нейроглиальных взаимодействий и нейромодуляторных систем мозга при ответе на ионизирующее воздействие. Особое внимание уделяется сопоставлению различных молекулярных механизмов во взаимосвязи с функциональными изменениями на уровне поведения. Сформулированы выводы о наиболее общих закономерностях ответа ЦНС на воздействие ионизирующих излучений разного качества. Описываются исходные механизмы формирования физиологических функций ЦНС. За основу формирования физиологических функций ЦНС взяты механизмы формирования целенаправленного эмоционально мотивированного поведения млекопитающих.

Ключевые слова: центральная нервная система, ионизирующее излучение, молекулярные и системные механизмы, целенаправленное поведение и нарушения

DOI: 10.31857/S0301179820020034

ВВЕДЕНИЕ

При изучении воздействия ионизирующих излучений на центральную нервную систему (ЦНС) весьма важно иметь информацию не только о конечных функциональных нарушениях, проявляющихся на уровне поведения, обучения и памяти, но и о начальных процессах формирования и реализации целенаправленного эмоционально мотивированного поведения, о процессах контроля и модификации поведения, синаптической пластичности и консолидации памяти. Исключительный интерес представляют сравнительные данные о закономерностях работы молекулярных и клеточных механизмов, лежащих в основе наблюдаемых изменений. В значительной степени это касается оценки нейрохимических процессов в различных отделах мозга при воздействии излучений с разными физическими

характеристиками, а также изучения наиболее ранних этапов радиационного повреждения структурных элементов ЦНС, в частности, нейронов мозга, на временах пико- и микросекунд.

Выявление механизмов, отвечающих за формирование функциональных нарушений в работе ЦНС при воздействии ионизирующих излучений в широком диапазоне значений линейной передачи энергии (ЛПЭ) является многосторонней задачей, требующей привлечения целого ряда молекулярно-биологических, биофизических и нейрофизиологических методов. Значительно облегчается получение такого рода информации в экспериментах с применением комплексных оценочных методов, позволяющих выполнять сравнительное исследование показателей работы регуляторных систем, затрагивающих множественные отделы мозга. В этой связи изучение функционирования нейромодуляторных систем мозга в

широком диапазоне ЛПЭ представляется перспективным подходом для выявления молекулярных механизмов, ответственных за функциональные нарушения после облучения.

Дофамин (ДА), серотонин (СТ) и норадреналин (НА) являются ключевыми нейромодуляторами/нейрогормонами, важными для нормальной активности головного мозга [46]. Большинство неврологических расстройств связано с отклонениями в ДА- СТ- или НА-ергической регуляции. Исследования последних лет дают основания полагать, что комплексная оценка метаболизма моноаминов в различных областях головного мозга является перспективным подходом для объяснения природы многих радиационно-индуцированных нарушений в ЦНС.

РОЛЬ ПЕРВИЧНЫХ РАДИАЦИОННО-ИНДУЦИРОВАННЫХ НАРУШЕНИЙ В СТРУКТУРАХ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Неотъемлемой задачей изучения феномена радиационно-индуцированного повреждения ЦНС является исследование первичных актов взаимодействия ионизирующих излучений с нейронами и их отдельными структурными компонентами. Для исследования наиболее ранних этапов радиационного повреждения нейронов мозга в последние годы начинают активно применяться методы компьютерного и математического моделирования, позволяющие оценивать повреждаемость нервных клеток на временах порядка 1 пс – 1 мкс после облучения [31, 35]. Столь ранние стадии радиационного воздействия весьма затруднительны для экспериментального исследования, однако крайне важны для оценки дальнейшего развития радиационного эффекта в ЦНС.

В процессе изучения внутриклеточных радиационных эффектов особое внимание традиционно уделяется влиянию продуктов радиолиза воды. Исследования последних лет свидетельствуют о том, что повреждение нервных клеток в результате воздействия радиолитических продуктов может быть важным фактором, ответственным за индукцию нарушений в ЦНС после облучения тяжелыми заряженными частицами [36].

Выявление причинных событий, ведущих к нарушениям когнитивных способностей и другим последствиям со стороны ЦНС после облучения, требует комплексного подхода, заключающегося в применении экспериментальных и вычислительных методов, включая компьютерное моделирование процессов переноса излучения. С применением методов математического моделирования в последние годы предпринимаются попытки количественно оценить меру воздействия ионизирующих излучений с разными физическими характеристиками на структуры мозга и состав-

ляющие их элементарные компоненты, потенциально вовлеченные в формирование нарушающихся после облучения физиологических функций. В этих исследованиях часто ставятся задачи сопоставления полученных расчетных данных с наблюдениями об изменении поведения, обучения и памяти после воздействия излучений с различной ЛПЭ.

Последние достижения в области развития методов компьютерного моделирования делают возможной оценку радиационного повреждения отдельных нейронов и небольших нейронных сетей с использованием методов Монте-Карло, интегрированных в программные коды для моделирования переноса излучений в веществе. Ряд недавних исследований в этом направлении выполнен с использованием программного пакета Geant4-DNA [31, 32, 35]. Применяемый в этих работах метод подразумевает комбинацию доступных в программном пакете Geant4-DNA физических моделей взаимодействия заряженных частиц с новым типом реалистичных трехмерных моделей (фантомов), воспроизводящих объемную геометрию нервных клеток и включающих биологические данные о субклеточных объемах, массе, составе и морфологии нейронов.

Доказано, что морфология нейронов является важным фактором, определяющим их способность накапливать энергию, выделяющуюся при торможении заряженной частицы в ткани, и образующиеся при этом продукты радиолиза воды [35]. При этом сложная структура дендритного дерева является фактором, затрудняющим понимание пространственной картины энерговыделения в нейронах и установление связи между начальными физическими взаимодействиями частицы и дальнейшими физиологическими последствиями радиационного воздействия. Принимая во внимание отдаленный характер большинства неврологических эффектов, вызванных облучением тяжелыми заряженными частицами, разработанные к настоящему времени методы компьютерного моделирования представляют собой весьма эффективный инструмент для понимания ранних стадий радиационного повреждения ЦНС, слабо доступных для экспериментального исследования.

Как прямое, так и косвенное воздействие ионизирующих излучений потенциально может приводить к структурным изменениям в нейронах головного мозга [35]. Морфологические модификации, такие как сокращение размера сомы, потеря или регрессия дендритов и дендритных шипиков, часто наблюдаются при нормальном старении и на ранних стадиях многих нейродегенеративных заболеваний, включая болезни Альцгеймера и Паркинсона [68–70]. Целостность нейронных дендритов является существенным фактором для формирования и поддержания нейронных

сетей, регуляции синаптической пластичности и нейротрансмиссии. Уменьшение числа дендритов из-за их возможного повреждения заряженными частицами может привести к потере связей между сегментами нейронной сети, что, в свою очередь, может являться причиной сходных со старением нарушений [55, 68].

Согласно имеющимся оценкам, прямое радиационное повреждение нейронных компонентов инициируется в диапазоне 10^{-14} – 10^{-12} с и происходит главным образом при разрыве связей S–H, O–H, N–H и C–H [35]. Дальнейшее структурное повреждение, вызванное продуктами радиолиза воды, начинается в пределах 1 пс (10^{-12} с) на фоне продолжающегося разрушения химических связей, в частности, таких как C–C и C–N. На этих временных интервалах наиболее вероятно инициация косвенного действия ионизирующего излучения. Через 1 мкс (10^{-6} с) после облучения рекомбинация радиолитических продуктов способствует образованию однородной радиолитической среды в области прохождения частицы, что делает данный этап воздействия одним из наиболее разрушительных на всей временной шкале радиационного повреждения нейронов.

Оценка накопления энергии и дозы облучения в небольшой нейронной сети наряду с нашими предыдущими результатами, полученными для отдельных нейронов [31], свидетельствует о значительном повышении вероятности повреждения различных нейронных компонентов. С другой стороны, вероятность прицельного попадания не зависит от поглощенной дозы, но сильно изменяется в зависимости от ЛПЭ воздействующих заряженных частиц. Интересно отметить, что форма кривых, характеризующих зависимость прицельного параметра от ЛПЭ, близка к часто наблюдаемой зависимости относительной биологической эффективности и радиочувствительности клеток от ЛПЭ, отмечаемой для разных радиобиологических эффектов [75, 99, 129, 174, 184]. При ЛПЭ свыше 100 кэВ/мкм фиксируется максимальная величина параметра прицельного попадания для нейронной сети, при этом часть энергии частицы теряется, что обуславливает дальнейшее снижение кривых. Такая модель воздействия заряженных частиц демонстрирует своего рода “избыточное повреждение” структуры нейронов, подобное хорошо известному эффекту “избыточного повреждения” структуры ДНК в живых клетках после воздействия излучений с высокими значениями ЛПЭ [81]. Наблюдаемые закономерности могут свидетельствовать о том, что вызванные облучением морфологические изменения в нейронах, вероятно, характеризуются теми же зависимостями от качества излучения, что и некоторые другие радиобиологические эффекты: формирование повреждений ДНК, выжи-

ваемость клеток после облучения, радиационно-индуцированный мутагенез и др.

Поскольку дендриты и дендритные шипики состоят из специализированных рецепторных мембран, участвующих в сигнальной трансдукции, взаимодействие излучения с липидным бислоем также может способствовать структурному и функциональному повреждению нейронов. Несмотря на то, что ионизирующее излучение способно непосредственно повреждать липиды, исследование липидных бислоевых миметиков указывает на то, что косвенное повреждение при воздействии продуктов радиолиза является основным фактором общей модификации липидов с помощью ионизирующего излучения [38]. Выполненные в наших работах расчеты предполагают эффективное накопление радиолитических продуктов в нейронах по причине их сложной морфологии. Взаимодействие этих продуктов с мембранными компонентами нейронов может индуцировать перекисное окисление липидов, в частности, перекисное окисление полиненасыщенных жирных кислот, приводящее к увеличению проницаемости мембраны, изменению активности связанных с мембраной белков, нарушению градиентов ионов и другим трансмембранным процессам, включая нарушение синаптической передачи [61, 147, 185].

Трансдукция сигнала между нейронами является еще одним механизмом, который, вероятно, уязвим для воздействия продуктов радиолиза воды. Включение дополнительных кислородсодержащих агентов ($\cdot\text{OH}$, H_3O^+ , OH^- , H_2O_2) в нормальные метаболические каскады нейротрансмиттеров потенциально может нарушать регуляцию синаптической пластичности и когнитивных функций посредством окисления таких макромолекул как ферменты, белки цитоскелета, рецепторы и т.д. [67, 95].

Ряд экспериментальных данных свидетельствует о влиянии тяжелых заряженных частиц на метаболизм нейротрансмиттеров мозга, которые играют критическую роль в нормальной деятельности мозга [13, 19, 35]. Развитие таких эффектов также может быть следствием повышенного выхода радиолитических продуктов. Известно, что свободные радикалы участвуют в нейродегенеративных процессах по крайней мере в отношении дофаминергических нейронов nigrostriatной системы при болезни Паркинсона [67]. Вышеуказанные факты указывают на то, что увеличение количества продуктов радиолиза может приводить к нарушению DA-зависимых регуляторных путей, вовлеченных в моторный контроль таких психологических параметров, как мотивация и познание [74]. Окисление НА и СТ – двух других нейротрансмиттеров, значимых для нормальной коммуникации нейронов, – также может быть от-

мечено как критический механизм, лежащий в основе дегенерации норадренергических и серотонинергических клеток [113, 160, 183, 186].

Особую значимость представляет изучение повреждения ядерной ДНК нейронов, также являющейся мишенью для прямого и косвенного действия заряженных частиц. Нарушение генетической информации нейронов может потенциально приводить к целому ряду дегенеративных изменений, включая нарушение синтеза необходимых для нейротрансмиссии макромолекул, изменение в транспорте клеточных органелл в дистальные отделы нейронов [101], а также морфологические изменения, связанные со структурой цитоскелета [157].

Приведенные в настоящем разделе факты свидетельствуют о широком разнообразии ранних эффектов радиационного воздействия, которые могут вносить вклад в формирование событий, запускающих механизмы радиационно-индуцированных нарушений в ЦНС. Хотя точный механизм радиационного повреждения нервных клеток остается в основном невыясненным, комплексное применение экспериментальных и расчетных методов дает основание полагать, что ранние этапы радиационного повреждения структурных элементов ЦНС требуют дальнейшего детального изучения как механизмы, во многом определяющие закономерности реализации более поздних физиологических отклонений.

ВЛИЯНИЕ ОБЛУЧЕНИЯ НА МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ИОНОТРОПНЫХ РЕЦЕПТОРОВ ГЛУТАМАТА NMDA И AMPA

В гиппокампе рецепторы NMDA (N-метил-D-аспаратат) наряду с AMPA (α -амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолпропионовая кислота) опосредуют возбуждающие сигнальные каскады [103]. Рецепторы NMDA играют важную роль в изменении пластичности. Для того чтобы понять роль NMDA и AMPA в процессах пластичности, обучения и памяти, реализации нового поведения, необходимо описать регуляцию активности молчащих глутаматергических синапсов.

Гипотеза Хебба — первая модель синаптической пластичности — оказалась очень хорошей моделью для создания компьютеров и очень много предсказала о процессах пластичности возбуждающей синаптической глутаматергической передачи [84]. Гипотеза Хебба основывается на идее проторения синапса. Предполагается, что до обучения синапс молчит (0), то есть не работает, а в течение обучения, когда пресинаптические и постсинаптические процессы совпадают, синапс проторяется и начинает отвечать на пресинаптический стимул (1). Такие молчащие синапсы были обна-

ружены экспериментально [71, 90, 106, 110]. Молчащие синапсы — это синапсы, которые содержат только NMDA рецепторы и мало или совсем без AMPA рецепторов, например, при нормальном потенциале покоя мембраны эти синапсы не проявляют постсинаптических ответов на синаптическое выделение глутамата. “Немолчащими” эти синапсы становятся во время индукции длительной потенциации путем включения AMPA рецепторов в постсинаптическую плазматическую мембрану. Эта гипотеза была быстро расширена за счет включения синапсов, которые уже содержат AMPA рецепторы, и привела к большим исследовательским успехам для понимания молекулярных механизмов, регулирующих передвижение (trafficking) AMPA рецепторов [50, 60, 112, 161, 171].

Четыре субъединицы формируют катионный канал рецептора NMDA. NMDA рецептор — это $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{Ca}^{2+}$ канал, обладающий важной особенностью: он имеет потенциал-зависимый Mg^{2+} блок. Считается, что именно это свойство NMDA рецепторов делает их ключевой фигурой в молекулярно-клеточных механизмах синаптической пластичности. Было показано, что NMDA рецептор контролирует синаптическую пластичность, формируя специфические кластеры AMPA и NMDA рецепторных комплексов [11, 50, 59, 60, 112, 161, 171]. Процесс кластеризации представляет собой увеличение количества AMPA рецепторов, в результате чего возникает длительная потенциация (ДП). Процесс декластеризации характеризуется уменьшением количества AMPA рецепторов, вследствие чего возникает длительная депрессия (ДД). ДП — это механизм усиления синаптической связи, а ДД — механизм ослабления синаптической связи или удаления ненужных связей (подробный обзор представлен в работе [7]).

В последние десятилетия предложен ряд гипотез для объяснения механизмов повреждения ЦНС при воздействии тяжелых заряженных частиц. Некоторые из имеющихся наблюдений связывают наблюдаемые когнитивные изменения с нарушением нейрогенеза, индуцирующим патологические состояния, сходные с болезнью Альцгеймера [63]. Вместе с тем обнаружено, что в гиппокампе крыс Вистар после облучения ионами железа (^{56}Fe) с энергией 1000 МэВ/нуклон в дозе 0.6 Гр отмечается значительное снижение уровня субъединиц NR1, NR2A и NR2B рецептора NMDA через 90 дней после облучения [109]. Данное исследование показывает, что глутаматергическая передача гиппокампа чувствительна к облучению заряженными частицами с высоким значением ЛПЭ.

Рецепторы NMDA относятся к семейству ионотропных глутаматных рецепторов, которые опосредуют главным образом возбуждающую синаптическую передачу в мозге млекопитающих.

Проникновение кальция, вызванное активацией рецепторов NMDA, является ключевым событием для инициации пластичности нейронов.

Облучение тяжелыми заряженными частицами, к которым относятся ионы элементов с высоким зарядовым числом (Z), вызывают большое энерговыделение (>200 эВ) в небольших объемах (<20 нм) биомолекул, которое не достигается при воздействии излучений с низкой ЛПЭ вплоть до значительных доз порядка нескольких десятков Гр [62]. Такой характер энерговыделения при воздействии тяжелых заряженных частиц, вероятно, может определять радиационное повреждение области синаптических контактов.

Современные методы компьютерного моделирования позволяют рассчитать микроскопическое энерговыделение в молекулах рецепторов. В частности, в наших предыдущих исследованиях [32] проводилась оценка энерговыделения в субъединицах GluN1A/GluN2B [97] рецептора NMDA. Микроскопическое энерговыделение в структурах рецептора рассчитывалось с использованием моделей треков частиц, полученных с помощью программного пакета Geant4-DNA, и реалистичной трехмерной структуры рецептора, воссозданной с использованием данных из базы "Protein Data Bank" [39]. С помощью предложенного метода анализировались характеристики энерговыделения, обусловленного воздействием протонов, ядер гелия, углерода, кремния и железа с различными значениями ЛПЭ. Результаты, полученные при моделировании воздействия ионов железа, указывают на большее энерговыделение по сравнению с другими использованными в работе заряженными частицами. Различия в величине энерговыделения объясняются характером ионизации среды частицами. Несмотря на то, что протоны характеризуются более высокой плотностью ионизации, они имеют относительно низкие значения ЛПЭ, тогда как ионы железа менее плотно ионизируют среду, но характеризуются высокими значениями ЛПЭ [44].

В наших предыдущих исследованиях выполнялась оценка радиационных эффектов, вызванных тяжелыми заряженными частицами на уровне отдельных нейронов [31]. На примере единичной частицы железа с энергией 600 МэВ/нуклон, пересекающей пирамидальный и гранулярный нейрон гиппокампа крысы, средние энерговыделения в этих нейронах характеризовались значениями 1586.1 ± 112.6 и 1316.15 ± 132.62 кэВ соответственно. Оценка среднего энерговыделения на одиночный дендритный шипик составляет 35.75 ± 16.67 кэВ. Путем применения данных расчетов к меньшим структурным элементам нейронов, представленным рецепторами, нами установлено, что средняя энергия, выделяемая на один глутаматный рецептор NMDA, составляет 0.88 ± 0.07 кэВ. На-

ши результаты показывают, что частицы железа вызывают достаточно существенное энерговыделение, характеризующееся широким спектром прямых ионизаций в малых объемах рецептора с линейными размерами порядка $\sim 12.0-12.5$ нм. Сравнение полученных значений с энергиями разрыва химических связей в различных соединениях, составляющих порядка нескольких единиц эВ [15, 17], свидетельствует о возможности повреждения молекулярной структуры рецепторов, потенциально препятствующего нормальному их функционированию как в ранние, так и в поздние периоды после облучения.

Рецепторы глутамата расположены на поверхности дендритных шипиков. В связи с этим единичное пересечение заряженной частицей отдельного нейрона может затрагивать значительное количество рецепторных молекул и, следовательно, быть потенциальным событием, запускающим каскад радиационного повреждения ЦНС.

В исследованиях, посвященных поиску возможных молекулярных механизмов, лежащих в основе радиационно-индуцированного повреждения ЦНС, было выявлено снижение уровня субъединиц NR1, NR2A и NR2B рецептора глутамата NMDA у крыс в отдаленные периоды времени (порядка 90 сут) после воздействия тяжелых ионов высоких энергий (^{56}Fe , 1000 МэВ/нуклон) в дозах менее 1 Гр [109]. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что в данном случае нарушается глутаматергическая передача. В частности, это показано на синапсах гиппокампа, что может обуславливать ухудшение зависимой от функций гиппокампа пространственной памяти. При этом оценка поведенческих функций после облучения показывает нарушение способностей в лабиринте Барнса. Воздействие рентгеновского излучения не приводит к значительным нарушениям пространственной памяти вплоть до доз порядка 10–13 Гр [109].

Несмотря на то, что стимуляция или ингибирование нейрогенеза гиппокампа оказывает заметное влияние на когнитивные функции [24], и что ингибирование когнитивных функций рентгеновским излучением в значительной степени связано с изменениями, вызванными скоростью нейрогенеза в субвентрикулярной зернистой зоне гиппокампа после облучения [123, 135, 158], связь между ингибированием нейрогенеза и изменением когнитивных функций, вероятно, нарушается после воздействия тяжелых частиц с высокими значениями ЛПЭ. К тому же, нарушение когнитивных функций, по-видимому, не обусловлено повышенным уровнем гибели нервных клеток, индуцированной тяжелыми заряженными частицами или ингибированием нейрогенеза в пределах субвентрикулярной зоны и субгранулярной

зоны. По крайней мере на сегодняшний день мало убедительных исследований, позволяющих предположить, что относительно низкие дозы высокоэнергетических частиц приводят к какому-либо значительному ухудшению нейрогенеза или снижению количества нейронов. Однако появляется все больше свидетельств того, что вызванное частицами железа ухудшение пространственной памяти, ассоциированной с гиппокампом, может возникать вследствие радиационно-индуцированного изменения функциональности нейронов, а не из-за сокращения их пула [125, 126, 142, 143].

Существует несколько структур мозга, которые участвуют в реализации нейрокогнитивных функций и могут быть подвержены влиянию тяжелых заряженных частиц [51]. Одной из первых структур, в которой были идентифицированы наиболее заметные изменения, являлся гиппокамп. Было показано, что пороговая доза (20 сГр) для нарушения функций, контролируемых гиппокампом, на порядок меньше по сравнению с дозой, при которой наблюдается нарушение оперантного ответа, контролируемого стриатумом (2 Гр) [121]. Такая избирательная чувствительность может возникать вследствие индуцированного воздействием тяжелых заряженных частиц истощению пула супероксиддисмутазы, которое более выражено проявляется в гиппокампе по сравнению, например, с ассоциативной корой [163], что, в свою очередь, может привести к более выраженному обусловленному супероксидом повреждению в нейронах гиппокампа, чем в ассоциативной коре.

РОЛЬ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ В ГЛУТАМАТЕРГИЧЕСКОЙ СИСТЕМЕ

Исследования транспорта глутамата, выполненные на смешанных культурах клеток нейронов и астроцитов человека, облученных гамма-квантами, показывают, что нейроны и астроциты в разной степени экспрессируют все четыре возбуждающих аминокислотных переносчика глутамата: EAAT1 (GLAST, глутамат-аспартатный транспортер), EAAT2 (GLT-1, глутаматный транспортер-1), EAAT3 (EAAC1, глутаматный транспортер-3) и EAAT4 (глутаматный транспортер-4). Известно, что астроциты играют основную роль в поглощении глутамата [64, 190]. Однако тот факт, что нейроны экспрессируют GLAST и GLT-1, позволяет предположить, что они могут опосредовать поглощение глутамата. Это свидетельствует о том, что нейрональные GLAST и GLT-1, неактивные в нормальных условиях, могут служить резервными переносчиками в ответ на изменения в окружении, вызванные ионизирующим излучением.

Транспортеры – это белки, от которых зависит время удерживания глутамата в синаптической щели. От активности транспортеров зависит время инактивации медиатора. Поскольку транспортеры

по своей природе являются белковыми молекулами, облучение может вызывать конформационные изменения их структуры, то есть менять третичную или четвертичную структуру белка и влиять на основные показатели процессов сродства и медиаторно-рецепторные взаимодействия, модифицируя в итоге процесс инактивации глутамата, а следовательно, и эффективность глутаматергической синаптической передачи.

В экспериментах по облучению культур нейронов и астроцитов обнаружено, что экспрессия GLAST и GLT-1 в этих клетках варьируется. Имеются сведения о том, что экспрессия белков-транспортеров регулируется различным образом, причем каждый подтип транспортера реагирует на множественные и иногда противоположные факторы. Например, известно, что активация протеинкиназы C (PKC) снижает экспрессию белков GLT-1 и GLAST, но усиливает перенос возбуждающего аминокислотного транспортера EAAT3 на поверхность клетки [65]. Глутамат оказывает противоположное влияние на GLT-1 и GLAST, повышая экспрессию GLAST и снижая экспрессию GLT-1. Кроме того, цАМФ может активировать GLAST, но не GLT-1 [77]. Таким образом, изменения уровня белка каждого из четырех транспортеров с течением времени, по-видимому, отражают весьма сложную регуляцию экспрессии транспортеров.

Интересно отметить, что как в нейронах, так и в астроцитах наиболее резкое изменение экспрессии наблюдается для EAAT3, который, как правило, считается второстепенным игроком в поглощении глутамата. Однако фиксируемое отклонение экспрессии транспортера после облучения, по-видимому, не приводят к изменению захвата в этих клетках, поскольку не обнаруживается корреляция между изменениями экспрессии и активности транспортера. Увеличение EAAT3 может свидетельствовать о тонком, но биологически значимом процессе, не обязательно связанном с опустошением пула глутамата. Имеющиеся сведения [127] также указывают на функцию EAAT3 как участника клеточных окислительно-восстановительных механизмов, поскольку EAAT3 может реализовывать главный путь захвата нейронами цистеина. Учитывая двойственную роль и многоуровневую регуляцию EAAT3, данный транспортер может выполнять комплементарные функции, не зависящие от поглощения глутамата, которые инициируются при отклонении от нормальных условий. Таким образом, можно предположить, что EAAT3 является одним из вероятных компонентов, участвующих в регуляции механизмов ответа ЦНС на облучение.

Нейроны и астроциты демонстрируют сходные по некоторым параметрам изменения в экспрессии белка-переносчика. Имеющиеся данные

указывают на то, что экспрессия транспортера может изменяться во времени, и что различия в экспрессии белка не коррелируют с дозой облучения по крайней мере до 2 Гр [152]. При этом изменение поглощения глутамата возможно и без прямой модификации экспрессии белка. Основываясь на данных наблюдениях, можно заключить, что любые изменения в поглощении глутамата связаны с изменениями активности транспортного белка, но не с изменением его экспрессии.

Функциональная оценка транспорта глутамата показывает, что нейроны и астроциты реагируют противоположным образом в отношении захвата глутамата после воздействия тяжелых заряженных частиц, в частности, ионов углерода и железа. В нейронах активность захвата увеличивается, в то время как в астроцитах интенсивность этого процесса снижается уже на седьмые сутки после облучения [152]. Такая же картина изменений характерна и для воздействия γ -квантов. В целом, после воздействия тяжелых ионов захват глутамата в смешанных культурах характеризуется некоторым ослаблением, что может быть следствием индивидуализированного ответа каждого типа клеток, которые функционируют оппозитно [153].

Изменения в транспорте глутамата обычно наблюдаются как следствие различных стрессовых факторов, таких как гипоксия или воздействие веществ, генерирующих активные формы кислорода. Считается, что дисфункция транспорта глутамата является предшественником нейротоксических каскадов патологических реакций, ведущих к развитию деструктивных изменений в нейронах мозга. Взаимно противоположный характер изменений, наблюдаемых у нейронов и астроцитов при воздействии ионизирующих излучений с разной ЛПЭ, убедительно свидетельствует о том, что модификация активности переносчика глутамата является общим признаком ответа на облучение [153].

Известно, что воздействие тяжелых заряженных частиц оказывает существенное влияние на конечный биологический эффект, связанный с нейротоксичностью в клетках-предшественниках нейронов NT2 [80] и окислительным стрессом в клетках-предшественниках нейронов гиппокампа [107]. Вместе с тем четкой зависимости этих эффектов от ЛПЭ к настоящему моменту не выявлено по крайней мере при сопоставлении воздействия протонов и тяжелых ионов. Однако по сравнению с облучением γ -квантами, воздействие корпускулярных видов ионизирующих излучений вызывает более длительный биологический эффект [153].

К настоящему времени остается невыясненной основная функция транспортеров, экспрессируемых на нейронах в ходе ответа на облучение. Транспортеры, контролирующие захват, — это бел-

ки инактивации глутамата после выделения. Усиление инактивации ослабляет синаптический ответ, то есть укорачивает воздействие на рецептор и уменьшает возбуждающий постсинаптический потенциал (ВПСП). Уменьшение инактивации, наоборот, усиливает воздействие на рецептор и повышает ВПСП. Описанный здесь механизм является одним из основных компонентов процесса пластичности. Имеются предположения о его роли в регуляции окислительного стресса в клетках и ремоделировании синапса, поскольку транспорт глутамата связан с поглощением цистеина [28, 57], а активность и экспрессия EAAT3 в высокой степени зависит от активности нейронов [104, 122].

В нейронах после воздействия корпускулярных видов излучений часто наблюдается увеличение активности транспорта глутамата. Сходные закономерности обнаруживаются при воздействии рентгеновских лучей [152]. При этом отмечается, что изменения в активности транспортеров в нейронах более существенны, чем в астроцитах, как при воздействии редкоионизирующих излучений, так и при действии тяжелых заряженных частиц.

РОЛЬ НЕЙРОГЛИАЛЬНЫХ ВЗАИМОДЕЙСТВИЙ ПРИ ОТВЕТЕ НА ИОНИЗИРУЮЩЕЕ ВОЗДЕЙСТВИЕ

В мозге нейроны и глия сосуществуют в виде единой функциональной системы, что оказывает влияние на характер ответа ЦНС на облучение. Для понимания коллективной реакции нейронов и глии на ионизирующее воздействие проводятся различные эксперименты на смешанных культурах, где нейроны и астроциты представлены в соотношениях, аналогичных обнаруженным в мозге. При этом показано, что совместное культивирование нейронов и астроцитов приводит к образованию культур с устойчивым радиорезистентным фенотипом, у которых захват глутамата не изменяется даже при воздействии протонов и ионов углерода; значимые различия начинают наблюдаться только после воздействия более тяжелых ионов железа и проявляются на временах порядка 3 ч после облучения [153].

Имеющиеся данные указывают на то, что важную роль в изменении активности транспортеров играет структура трека заряженной частицы и соответствующий уровень кластеризации событий энерговыделения в нервной ткани. Возможно, что тонкие различия в характере реакции нейронов и астроцитов на воздействие разных видов ионизирующих излучений обусловлены сложной пространственной геометрией трека заряженных частиц и влиянием цитоархитектуры нейронов [82].

Поглощение глутамата регулируется на нескольких уровнях прежде всего посредством экспрессии белка-переносчика и функциональной активности экспрессированных транспортеров. Имеющиеся факты приводят к выводу, что изменение захвата глутамата после облучения регулируется не изменением уровня экспрессии белка-переносчика, а, вероятнее всего, контролируется на уровне активности транспортера. Глутаматные транспортеры, по-видимому, чувствительны к изменению окислительно-восстановительного состояния клеток, поскольку они обладают соответствующими чувствительными остатками цистеина, которые регулируют скорость транспорта посредством тиол-дисульфидного окислительно-восстановительного взаимопревращения. Показано, что три подтипа транспортеров – GLAST, GLT1 и EAAT-3 в равной степени ингибируются окислителями [180]. Если бы излучение модулировало активность транспортера только посредством механизма, опосредованного активными формами кислорода (АФК), тогда любой стимулирующий индукцию АФК фактор мог бы инициировать этот механизм и вызвать модуляцию активности транспортера. Однако искусственное увеличение уровня АФК либо вовсе не вызывает долговременных изменений захвата, либо не изменяет активность транспортера после облучения. Следовательно, изменения активности транспортера, наблюдаемые в астроцитах и нейронах после облучения, не являются механизмами, опосредованными модуляцией окислительно-восстановительного состояния клеток. Следовательно, такие связанные с косвенным действием радиации процессы, как окислительный стресс, по-видимому, не участвуют в регуляции активности транспортеров в поздние сроки после облучения и не связаны с ответными реакциями нейронов в контексте индукции АФК.

Оценка активности транспортеров подразумевает исследование коллективного захвата глутамата транспортерами всех подтипов, присутствующих в рассматриваемом типе клеток. При этом астроциты и нейроны могут иметь различную комбинацию транспортеров нескольких подтипов, которая способна изменяться во времени. С учетом этого обстоятельства весьма вероятно, что ионизирующее излучение может активировать сигнальные каскады, которые стимулируют некую молекулярную мишень, реагирующую в нейронах и астроцитах взаимно противоположным образом. Такой механизм, скорее всего, включает модуляцию активности транспортера глутамата и не обусловлен только лишь окислительно-восстановительными механизмами, что создает предпосылки к объяснению взаимообратных эффектов, наблюдаемых в этих двух видах клеток.

Ряд других исследований предполагает, что за различия в характере глиального захвата после

облучения могут отвечать специфичные для конкретного типа клеток метаболические и сигнальные пути [102, 114]. Астроциты экспрессируют ферменты, участвующие в метаболизме и транспорте глутамата, которые отсутствуют у нейронов. Примером таких различий может являться метаболизм ацетата в астроцитах и отсутствие такого процесса в нейронах. Эти специфические различия становятся очевидными при воздействии токсинов, например, фторацетата – селективного ингибитора цикла трикарбоновых кислот в астроцитах, – когда нарушается не только синтез предшественника глутамата, но и захват глутамата [98, 173]. Такие различия в клеточном метаболизме могут объяснять реакцию захвата, наблюдаемую в культурах изолированных нейронов и астроцитов.

Стабильно низкая активность захвата, наблюдаемая как в облученных, так и в необлученных смешанных культурах, свидетельствует об устойчивости данного механизма к воздействию ионизирующих излучений. Предполагается, что отсутствие интенсивного ответа на облучение свидетельствует о формировании смешанной реакции нейронов и астроцитов. Данный эффект может быть истолкован как означающий, что общее поглощение глутамата из внеклеточного пространства не подвергается существенному нарушению после облучения. Кроме того, поскольку при изучении индивидуального ответа каждого типа клеток на облучение обнаруживается усиление захвата у нейронов и уменьшение захвата у астроцитов, можно предположить, что радиационно-индуцированные нейротоксические каскады не могут быть инициированы изменением захвата глутамата на уровне гиперактивации глутаматергического рецептора, поскольку абсолютная концентрация внеклеточного глутамата должна быть одинаковой в облученных и необлученных смешанных культурах. В то же время, изменения в поглощении глутамата могут привести к нарушению его нормального внутриклеточного уровня.

Внутриклеточные изменения концентрации нейротрансмиттеров могут вызывать модификацию передачи сигналов между нейронами и астроцитами, поскольку процесс передачи между этими клетками частично опосредован глутаматом и кальцием. Зависимое от кальция высвобождение глутамата из астроцитов, как известно, модулирует возбудимость нейронов [128] и синаптическую передачу [29]. Изменение этих фундаментальных функций ЦНС может в итоге индуцировать состояния когнитивной и поведенческой дисфункции. В целом, имеющиеся в настоящее время сведения указывают на участие глутамата в радиационно-индуцированном ответе ЦНС преимущественно как сигнального медиатора радиационного повреждения, но не на

уровне опосредованной рецепторами эксайто-токсичности.

Дополнительным фактором, который необходимо учитывать при оценке регуляции глутамат-зависимой передачи в нейроглиальных взаимодействиях, является роль сосудистой сети, обеспечивающей энергетическую функцию для осуществления этого процесса. Повышенная активность нейронов создает потребность в энергии, которая удовлетворяется путем снабжения клеток глюкозой и кислородом через сосудистую сеть [47]. Имеющиеся сведения позволяют заключить, что глутамат координирует как метаболический, так и сосудистый ответ, связанный с активностью нейронов. При этом астроциты играют ключевую роль, опосредующую связь работы синапсов с использованием глюкозы [111].

Предположительно несколько механизмов участвуют в реализации метаболических процессов и сосудисто-нервном соединении во время активации. Это подтверждается анатомическими исследованиями, которые показывают, что кроме окружения астроцитами, нервные окончания в некоторых случаях также находятся в прямом контакте с кровеносными сосудами. При этом для отдельных нейротрансмиттеров и нейропептидов идентифицированы различные подтипы рецепторов на специфических клеточных компонентах микрососудистой сети, представляющих собой эндотелиальные и гладкие клетки, а также связанные с ними периваскулярные астроциты [22, 47, 58, 72]. Кроме того, известно, что двуправленная передача кальциевого сигнала может происходить между астроцитами и эндотелиальными клетками через щелевые соединения и паракринную передачу [49].

Таким образом, связь между радиационно-индуцированными изменениями транспорта глутамата, нейроглиальной и сосудистой межклеточной передачей сигналов представляется весьма важной для понимания радиационно-индуцированных эффектов в ЦНС.

РОЛЬ НЕЙРОМОДУЛЯТОРНЫХ ИЛИ НЕЙРОГОРМОНАЛЬНЫХ СИСТЕМ МОЗГА В РЕГУЛЯЦИИ ПОВЕДЕНИЯ ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ ИЗЛУЧЕНИЙ РАЗНОГО КАЧЕСТВА

Моноаминергические НА, ДА и СТ системы — это модуляторные или нейрогормональные механизмы, т.е. системы управления ГАМК и глутаматергической синаптической передачей и, следовательно, системы управления поведением [2–10, 19, 120].

Известно, что ДА-нейроны среднего мозга объединены в три группы клеток: А8, А9 и А10 [16, 149, 150]. Нигростриатная система формируется в

основном нейронами группы А9 — substantia nigra pars compacta. Терминали этих клеток заканчиваются в области дорзального стриатума — хвостатого ядра (nucleus caudate) — и неостриатума (putamen). 95% нейронов дорзального стриатума являются средними звездчатыми ГАМК-ергическими нейронами, которые осуществляют моторный контроль и реализуют поведение через таламо-корткальные сети и моторную кору [78, 120].

Мезолимбическая и мезокортикальная дофаминергические системы в большей своей части формируются телами нейронов А10 вентральной тегментальной области (ВТО), и в меньшей степени — А8, терминали которых через латеральный гипоталамус доходят до nucleus accumbens (вентральный стриатум), обонятельных бугорков, центрального и базолатеральных ядер миндалевидного комплекса, септума, гиппокампа и хабенулы.

Тела СТ-нейронов локализованы преимущественно в ядрах шва (nucleus raphe), а тела НА-нейронов — преимущественно в голубом пятне (locus coeruleus) [18]. СТ-терминали проходят параллельно мезокортиколимбическим и нигростриатным ДА-терминалям и иннервируют многие структуры мозга, в частности, префронтальную кору, гиппокамп, гипоталамус, стриатум и прилежащее ядро. НА-терминали проходят параллельно мезокортиколимбическим терминалям и иннервируют все те же структуры, кроме стриатума.

В экспериментах по исследованию изменений в работе моноаминергических систем после облучения тяжелыми заряженными частицами выявляется высокая чувствительность и реактивность префронтальной коры относительно других структур. Помимо того, что префронтальная кора формирует и контролирует эмоциональные и мотивационные состояния [79, 87, 116, 154], она играет ключевую роль в когнитивных процессах [87, 108, 154]. Если у человека когнитивные процессы можно определить как приобретение знаний и опыта и их дальнейшее использование, то у животных — это приобретение опыта и его дальнейшее использование. Другой важной функцией префронтальной коры является принятие решения [34, 45, 53, 131], также связанное с когнитивной деятельностью [45]. Нами предполагается, что чувствительность и реактивность префронтальной коры связана именно с процессом принятия решения. Для обеспечения выживания животному необходимо быстрое и точное принятие решения в условиях неопределенности в постоянно меняющемся окружении [66]. Можно полагать, что наблюдаемые нами достоверные изменения исследованных показателей в префронтальной коре при сравнении с таковыми в других структурах мозга отражают высокую чувствительность и реактивность префронтальной коры, не-

смотря на то, что облучение тяжелыми ионами неспецифично для мозга.

Мезолимбическая ДА-система формирует эмоциональные состояния. Активация мезолимбической ДА-системы – вентральной тегментальной области, латерального гипоталамуса, nucleus accumbens [21, 83, 130, 144, 159] – вызывает эмоционально положительные реакции. Считается, что nucleus accumbens является центром радости и счастья (pleasure and happiness) [40, 115, 159, 169]. Nucleus accumbens или вентральный стриатум является центром интеграции информации между префронтальной корой, гипоталамусом, миндалиной, хабенулой и гиппокампом [30, 54]. В гипоталамусе локализованы центры пищевого, питьевого и сексуального поведения [30, 124, 134]. Миндалины [54, 76, 93] и хабенула [105, 167, 178] активируются аверсивными стимулами и, взаимодействуя с ВТО и вентральным стриатумом, обеспечивают подкрепление при оборонительных и аверсивных реакциях. Гиппокамп ответственен за обработку информации о пространстве (пространственную память) и за контекст окружающей среды [43, 52, 172].

Приведенные выше факты свидетельствуют об определяющей роли уровней моноаминов и их метаболитов в реализации высших интегративных функций. Вследствие этого воздействие излучений даже с относительно невысокими значениями ЛПЭ порядка 10 кэВ/мкм (например, ионов углерода ^{12}C с энергией 500 МэВ/нуклон) может иметь определенные последствия для когнитивных и эмоциональных реакций [37]. При этом моноаминергические корреляты мотивационных реакций, обусловленных гипоталамусом, т.е. пищевая и питьевая мотивации, и корреляты моторного контроля со стороны стриатума практически не нарушаются в ранние сроки (1 сутки) после облучения.

После воздействия излучений с более высокими значениями ЛПЭ (например, частиц железа ^{56}Fe с энергией 1000 МэВ/нуклон) через 3 мес. наблюдается нарушение активности дофаминергической системы и поведения, связанного с функцией ДА-системы: моторного поведения, опосредованного амфетамином теста аверсивного обучения и оперантного обусловливания [139]. Облучение двухмесячных крыс и оценка оперантного обусловливания через 7, 11 и 15 месяцев демонстрирует взаимосвязь между воздействием ионов железа и старением. Чем больше времени проходит после облучения, тем больше дефицит ДА-зависимого поведения [140]. Воздействие ионов железа через 3 и 6 мес. снижает выделение ^3H -глутамата из синапсом гиппокампа и уменьшает экспрессию NR1, NR2A и NR2B субъединиц NMDA рецептора. Показано, что через 180 дней уровень субъединицы NR2A

остается подавленным, однако уровень субъединиц NR2B и NR1 возвращается к начальному значению, иногда даже превышая его [109]. В тесте Барнса, выполняемом через 3 мес. после облучения ионами железа в сравнительно небольшой дозе 0.5 Гр, наблюдается нарушение связанной с функцией гиппокампа пространственной памяти [51]. Нарушения пространственной памяти фиксируются также и в водном лабиринте Морриса после облучения ионами железа в дозе 1 Гр [164].

Таким образом, на основании полученных в этих работах результатов можно заключить, что нарушения, вызванные воздействием тяжелых ионов даже в относительно невысоких дозах, развиваются и усиливаются во времени. Однако нами было показано, что даже при воздействии ионов с меньшей чем у ^{56}Fe ЛПЭ и на более ранних сроках происходят существенные изменения в обмене моноаминов [37]. Причем наиболее чувствительными структурами являются префронтальная кора, прилежащее ядро, гиппокамп и гипоталамус.

На уровне поведения в тесте “открытое поле” воздействие частиц ^{12}C усиливает тревогу у животных и ускоряет возрастное снижение их исследовательской способности. Наиболее выраженное влияние частиц ^{12}C на поведение крыс наблюдается через 30 суток после облучения [35]. В этот период облученные крысы демонстрируют более высокую двигательную активность, чем контрольные, демонстрируя повышенное число посещенных секторов и более высокую общую активность по сравнению с контрольными животными. Одновременное уменьшение количества входов в центральную зону и актов исследовательского поведения вместе с тенденцией к повышению частоты замираний свидетельствует о росте тревожности и снижении исследовательской активности после облучения. Между тем не выявляется никаких существенных различий в количестве поднятий и актов груминга между облученными и контрольными крысами. Через 90 суток после облучения также не обнаруживаются какие-либо заметные изменения в показателях теста “открытое поле”.

Проводимые тесты выявляют также некоторое нарушение нормальной временной динамики поведенческих изменений у крыс, подвергшихся воздействию ускоренных ионов углерода. Анализ различий между возрастными периодами 3 и 5 мес. показывает, что двигательная активность снижается только у облученных животных, тогда как у контрольных крыс различие между возрастными периодами остается несущественным. Зависимое от времени уменьшение числа вертикальных поднятий и снижение общей двигательной активности также более выражено у облученных животных, чем у контрольных. При этом исследовательское поведение характеризуется противоположным типом

изменений: у контрольных животных данный показатель имеет тенденцию к уменьшению с возрастом, а у крыс, подвергающихся воздействию ускоренных ионов углерода, возрастные различия являются незначительными по крайней мере при сравнении временных периодов, составляющих 3 и 5 мес. Другие показатели теста “открытое поле”, включая количество входов в центральную зону, число замираний и актов груминга, существенно не меняются ни при воздействии радиации, ни под влиянием возрастного фактора.

При сравнении поведения животных в контрольной и облученной группах одинакового возраста наиболее выраженные изменения обнаруживаются на 30-е сутки после воздействия. Эти нарушения затрагивают в основном показатели тревожности и исследовательской способности животных. Наблюдаемая модель поведения может указывать на развитие депрессивного состояния. Эти поведенческие изменения коррелируют с результатами оценки нейрохимического состояния прилежащего ядра и гиппокампа спустя 30 суток после облучения, где обнаруживается снижение оборота СТ. Выявленная связь между этими эффектами согласуется с экспериментальными результатами других авторов [1], где показано, что формирующаяся депрессия связана с уменьшением уровня 5-Н1АА в этих областях мозга. Характер этой корреляции, вероятно, обуславливается модификациями функций транспортера или СТ-рецепторов – изменений, которые потенциально могут лежать в основе наблюдаемого повышения тревожности [117]. Модификации исследовательской активности могут быть связаны со снижением скорости оборота ДА в стриатуме. Это согласуется с данными о значительной корреляции между актами проявления исследовательской активности в тесте “открытое поле” и высвобождением ДА из вентрального стриатума под действием некоторых фармакологических средств [48, 141].

Результаты поведенческих тестов через 90 суток после обучения показывают, что нарушения, вызванные ионами углерода, могут быть нивелированы со временем. Данные наблюдения подтверждаются результатами нейрохимических исследований в указанный временной период, которые показывают лишь снижение уровня НА в прилежащем ядре. Это означает, что радиационно-индуцированный дефицит норадренергической регуляции, по-видимому, недостаточен для того, чтобы вызвать значительные изменения в двигательной и исследовательской активности животных, а также инициировать состояние тревожности. Результаты исследований, выполненных в 30- и 90-суточные периоды времени после обучения ускоренными ионами углерода, свидетельствуют о наличии определенных компенсаторных механизмов, которые индуцируют-

ся в ответ на воздействие тяжелых заряженных частиц в головном мозге и могут восстанавливать функции моноаминергических систем по крайней мере частично.

Имеющиеся нейрохимические результаты в целом коррелируют с наблюдаемыми изменениями поведения. В частности, характер горизонтальной активности коррелирует с оборотами ДА и СТ в прилежащем ядре и стриатуме. Ускоренное снижение вертикальной и общей двигательной активности у облученных крыс может быть связано с изменениями метаболизма ДА в этих областях мозга. Наблюдаемый характер исследовательской активности, вероятно, обусловлен нейрохимическим изменениям в префронтальной коре, гипоталамусе и гиппокампе. Анализ имеющихся экспериментальных данных показывает, что облучения тяжелыми заряженными частицами вызывает угнетение моторного поведения, обусловленное дофаминергической регуляцией [88, 89, 91, 92, 136–138]. Наблюдаемые нейрохимические изменения подтверждают гипотезу о возможном “ускоренном старении” мозга после облучения, которая предполагает, что изменения, вызванные старением и облучением тяжелыми заряженными частицами, могут иметь общую биохимическую природу [91, 92].

Ряд исследований указывает на нарушение дофаминергической функции после воздействия ионизирующей радиации. Воздействие рентгеновских лучей в диапазоне доз 4–14 Гр вызывает у крыс некоторое изменение в показателях активности ДА, а также метаболизма или стимулированного ионами K^+ высвобождения ДА в различных областях мозга, включая гипоталамус [132, 133], стриатум [56] и эпифиз (шишковидное тело) [96]. При более высоких дозах рентгеновское излучение вызывает снижение показателей метаболизма ДА в хвостатом ядре [89]. Эти эффекты, как правило, кратковременны и наблюдаются на временах порядка 1–2 ч. Однако облучение ионами железа может оказывать более продолжительный эффект на ДА-системы: например, в хвостатом ядре крыс в течение 3–14 сут после воздействия ионов железа в дозе 5 Гр снижаются концентрации метаболитов ДА [89]. Вместе с тем, такого снижения не наблюдается при дозах 0.5 и 1 Гр. Крысы, подвергающиеся тотальному облучению (т.е. облучению всего тела) частицами в дозах от 0.1 до 3 Гр, демонстрируют снижение индуцированного K^+ высвобождения ДА в стриатуме в течение того же периода после облучения. Эти нарушения дофаминергической функции в стриатуме сопровождаются снижением показателей в тесте ортостатического вывешивания [91, 92].

ДА, введенный в прилежащее ядро крысы, ингибирует как кратковременное привыкание, так и ответы на акустический стимул [175, 176]. Моду-

ляция выходного сигнала прилежащего ядра в направлении стриатума имеет аналогичный характер изменений [26, 177].

При воздействии частиц железа на крыс увеличение дозы до 10 сГр не приводит к дальнейшему снижению степени аверсивного обусловливания, вызванного амфетамином [137]. Данный факт согласуется с наблюдениями о том, что увеличение дозы антагониста ДА галоперидола с 0.1 до 0.5 мг/кг не снижает интенсивность индуцированного амфетамином аверсивного обусловливания [136]. Такой вид ответа предполагает, что существует некоторый минимальный (пороговый) уровень дофаминергического функционирования, необходимого для реализации обучения в тесте аверсивного обусловливания после инъекции амфетамина. Когда нарушения дофаминергической системы вызывают превышение порогового уровня в результате использования антагониста ДА или воздействия частиц железа, опосредованное ДА-системой поведение нарушается. Приведенные заключения свидетельствуют о том, что воздействие даже относительно невысоких доз заряженных частиц с высокой ЛПЭ может нарушать виды поведения, опосредуемые ДА-системой [92].

РЕАЛИЗАЦИЯ ЦЕЛЕНАПРАВЛЕННОГО ЭМОЦИОНАЛЬНО МОТИВИРОВАННОГО ПОВЕДЕНИЯ ВОСХОДЯЩИМИ И НИСХОДЯЩИМИ ИЕРАРХИЧЕСКИМИ СИСТЕМАМИ, ЭМОЦИОНАЛЬНО НАСЫЩЕННАЯ КОГНИТИВНАЯ КАРТА МОЗГА, ПРОЦЕССЫ СИНАПТИЧЕСКОЙ ПЛАСТИЧНОСТИ И КОНСОЛИДАЦИИ ПАМЯТИ

Для понимания основ радиационно-индуцированного нарушения функций ЦНС важно иметь представление о механизмах реализации целенаправленного эмоционально мотивированного поведения, формирование которого во многом определяется восходящими и нисходящими иерархическими системами мозга и тесно связано с эмоционально насыщенной когнитивной картой мозга, процессами синаптической пластичности и консолидации памяти. В настоящем разделе рассмотрены современные представления об организации и регуляции соответствующих физиологических систем и процессов.

Все процессы мозга можно рассмотреть с позиции реализации поведения, с позиции реализации целенаправленного эмоционально мотивированного поведения на основе соматотопической организации мозга. Основными звеньями регуляции моторного поведения являются сенсоромоторная кора, базальные ганглии и, красное ядро, мозжечок. Каждая из этих структур имеет свою специфику в анализе периферической афферентации и формировании моторной команды, которая реа-

лизуется через кортикоспинальную нисходящую систему мозга. К настоящему времени описана соматотопическая организация сенсоромоторной и экстрапирамидной системы мозга, базальных ганглиев [7].

Поведение реализуется восходящими и нисходящими иерархическими нейронными сетями мозга. Анализ сенсорных систем [14, 20, 118] позволил построить таблицу основных категорий в области сенсорных процессов, которые можно представить как восходящие иерархические сети мозга (табл. 1) [8]. Это шесть модальностей, первый уровень которых – периферические системы вне мозга. Второй и третий уровень – подкорковые и корковые структуры мозга соответственно и действительно восходящие сети. В конечном счете – это восходящие иерархические сети, так как они кончаются в коре мозга. На самом деле это сенсорные сигналы, которые имеют разную модальность, идут с периферических органов и заканчиваются в коре. С помощью этих восходящих иерархических сетей реализуются функции слуха, зрения, чувств и т.д., и в конечном счете – познание окружающего мира.

Пять модальностей – зрение, слух, осязание, обоняние и вкус – в состоянии выработать эксплицитную (явную) или декларативную память по типу: впервые увидел–запомнил, впервые услышал–запомнил, впервые почувствовал (вкус, запах, касание)–запомнил. Эксплицитная или декларативная память является одним из двух типов долгосрочной памяти человека. Декларативная память относится к памяти, которая может быть сознательно воспроизведена каким-то фактом или знанием [182]. Декларативная память – это память, о которой человек может заявить на словах, в то время как эксплицитная (явная) память – это преднамеренное воспоминание информации, которую испытуемый признает в качестве памяти [181]. Альтернатива декларативной памяти известна как недеklarативная или процедурная память, которая включает бессознательные воспоминания, такие как, например, навыки вертикальной ходьбы, езды на велосипеде, плавания и др. Декларативную память можно разделить на две категории: эпизодическую память, которая хранит конкретные личные переживания, и семантическую память, которая хранит фактическую информацию [94], например, вода мокрая, небо голубое и т.д.

Предполагается, что обучение при декларативной памяти не требует награды, которая некоторыми авторами приравнивается к подкреплению [148, 165, 166, 179]. Из этого можно сделать вывод, что декларативная память не нуждается в подкреплении. Но в подкреплении нуждаются даже оборонительные рефлексy. Подкрепляются избавление и последующее избегание неприятно-

Таблица 1. Восходящие иерархические мультимодальные сети мозга

Модальность	Уровни переключения		
	первичный (уровень 1)	вторичный (уровень 2)	третичный (уровень 3)
Зрение	Сетчатка	Латеральное коленчатое тело Верхние бугорки четверохолмия	Первичная зрительная кора Вторичная зрительная кора
Слух	Ядра улитки внутреннего уха	Ядра петли, четверохолмия и медиального коленчатого тела	Первичная слуховая кора
Равновесие	Полукружные каналы и отолитовый аппарат внутреннего уха	Вестибулярные ядра, таламус, спинной мозг, глазодвигательные ядра, ствол мозга, мозжечок	Соматосенсорная кора
Осязание	Рецепторы кожи	Спинной мозг, ствол мозга, таламус	Соматосенсорная кора
Обоняние	Рецепторные клетки обонятельного эпителия	Обонятельная луковица, лимбическая система, гипоталамус	Пириформная кора
Вкус	Рецепторы языка	Продолговатый мозг, таламус	Соматосенсорная кора

го воздействия [54, 85, 146, 151, 155, 156]. Из этого можно сделать вывод, что подкреплением является эмоционально положительное состояние, которое формируется в мезокортиколимбической ДА-системе мозга [9, 25]. Награда также вызывает эмоционально положительное состояние в мезокортиколимбической ДА системе и подкрепляет обучение. В этом случае любой вид обучения, в том числе и при декларативной памяти типа “увидел—запомнил, услышал—запомнил”, также подкрепляется, поскольку в любом случае вызывает эмоциональную реакцию через черную субстанцию.

Таким образом, зрение, слух, осязание, обоняние и вкус могут формировать эксплицитную память, но с системой равновесия ситуация гораздо сложнее. Тем не менее, эта сенсорная система также играет определенную роль в когнитивности. Во-первых, у людей данная система участвует в обучении вертикальной ходьбе. Кроме того, известно, что при вестибулярно-индуцированном головокружении изменяется пространственное восприятие и когнитивность, что выражается как мнимое ощущение вращения окружающей среды вокруг испытуемого [86]. При этом как у животных, так и у людей, исследования выявили роль вестибулярной системы в реализации когнитивности. Это относится к восприятию самопроизвольного движения и самоосознания собственного тела [23, 42, 73, 86, 145, 162], ориентации в пространстве [27], пространственного обучения [188], пространственной памяти [33, 168, 189], распознавания объектов по памяти [41, 170, 187].

Вся приходящая в кору восходящая информация от шести модальностей интегрируется в коре

больших полушарий с помощью мультимодальной интеграции через U-образные волокна белого вещества мозга [20] и становится основой для нисходящих иерархических сетей, реализующих целенаправленное эмоционально мотивированное поведение [2–12]. В реализации этого поведения ключевую роль играет соматопическая организация мозга.

Соматопическая организация представляет собой строго специфическую двустороннюю анатомическую связь между мышцами и различными участками моторной и соматосенсорной коры мозга. Соматотопия — это представление всего тела и его внутренних органов в коре мозга [7]. Нисходящие иерархические системы мозга функционируют следующим образом: активность из коры приходит к определенным частям хвостатого ядра (рис. 1). Из хвостатого ядра или стриатума сигнал идет к определенным частям внутреннего и внешнего сегментов *globus pallidus* (бледный шар) и ретикулярной части черной субстанции. В черной субстанции сигнал расщепляется на три части. Одна часть запускает таламокортикальные сети и возвращает информацию в кору и дорзальный стриатум. Это ревербирующие, циклически функционирующие таламокортикальные сети. Вторая часть формирует выход из базальных ганглий и вместе с красным ядром дополняет информацию, идущую из моторной коры. Третья часть, через глобальный дофаминергический сигнал, запускает мезолимбическую, мезокортикальную и нигростриатную ДА систему, которая через взаимодействие и интеграцию с НА- и СТ-системами, запускает мезолимбические и мезокортикальные структуры и индуцирует эмоционально

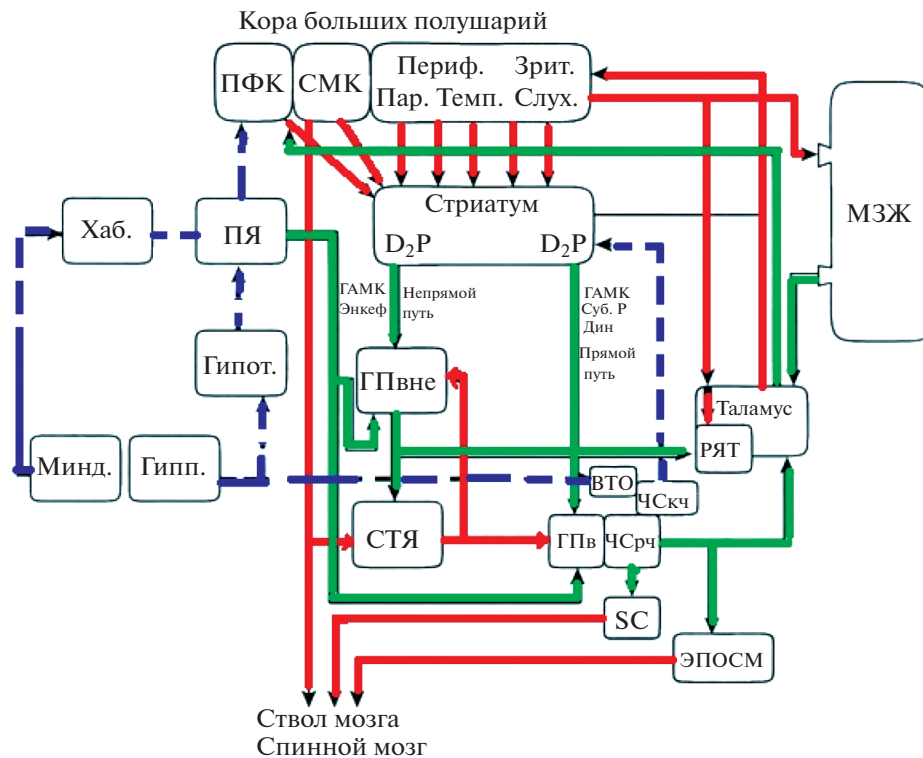


Рис. 1. Иерархические сети мозга. Сплошные красные стрелки – глутаматергические связи (возбуждающие); сплошные зеленые стрелки – ГАМК_A-ергические связи (тормозящие); пунктирные синие стрелки – дофаминергическая передача. Черная субстанция ретикулярная часть (ЧСрч.), черная субстанция компактная часть (ЧСкч.) и вентральная тегментальная область (ВТО) объединены на основании глобального ДА сигнала. Гипот. – гипоталамус, Гипп. – гиппокамп, Минд. – миндалина, Хаб. – хабенула, ПЯ – прилежащее ядро (nucleus accumbens), ПФК – префронтальная кора, СМК – сенсомоторная кора, Периф. – периформная кора, Зрит. – зрительная кора, Пар. – париетальная кора, Темп. – темпоральная кора, Слух. – слуховая кора, ГПвне – Globus Pallidus внешний, СТЯ – субталамическое ядро, ГПв – Globus Pallidus внутренний, РЯТ – ретикулярное ядро таламуса, МЖЗ – мозжечок, SC – superior colliculus (двуххолмие), ЭПОСМ – экстрапирамидная область среднего мозга, Энкеф – энкефалин, Суб. Р. Дин – субстанция Р, Дин – динорфин.

мотивационные состояния. По современным представлениям [9] эмоционально мотивационные состояния формируются мезолимбическими структурами мозга – дофаминергической ВТО, гиппокампом, миндалиной, хабенулой, таламусом и прилежащим ядром – и контролируются мезокортикальной системой – префронтальной корой. Ключевыми системами, функционирующими в этом круге, являются моноаминергические (ДА, НА, СТ) системы мозга.

Моноаминергические системы мозга – это модуляторные или нейрогормональные системы, не генерирующие ВПСР или ТПСР (тормозящий постсинаптический потенциал), так как их рецепторы не ионотропные, а метаботропные, связанные с G белками и не несущие в своем составе ионных каналов. Синаптические и несинаптические системы принципиально отличаются друг от друга [9, 25]. Медиаторные ГАМК и глутаматные синаптические системы реализуют нейросетевые процессы, несинаптические нейромодуляторные системы, в частности, моноаминер-

гические системы формируют эмоциональные и мотивационные состояния и управляют нейронными сетями.

Пищевые, питьевые и половые центры локализованы в гипоталамусе [9]. Лептин и грелин – гормоны сытости и голода – контролируют пищевую потребность. Гормон вазопрессин контролирует концентрацию воды, осмолярность и потребность пить. Половые гормоны контролируют сексуальную потребность. Рецепторы всех этих гормонов экспрессируются в ДА нейронах ВТО, терминалы которых проходят через гипоталамус. Взаимодействие рецепторов этих гормонов с ДА системой вызывает мотивацию, которая реализуется как ГАМК сигнал из прилежащего ядра к вентральным сегментам паллидума (рис. 1). Дорзальные сегменты паллидума получают ГАМК сигналы из дорзального стриатума и выполняют целенаправленное эмоционально мотивированное поведение [2, 11], удовлетворяя или не удовлетворяя потребность и мотивацию. Удовлетворение мотивации вызывает эмоционально по-

ложительное состояние и соответствующую реакцию. Неудовлетворенная мотивация вызывает эмоционально отрицательное состояние и соответствующую реакцию. Эмоционально положительное состояние — это состояние, которое направлено на собственное продление и усиление, на продление и усиление сигналов, индуцирующих эмоционально положительное состояние. Эмоционально отрицательное состояние — это состояние, которое направлено на собственное ослабление или прекращение, либо на ослабление и прекращение сигналов, индуцирующих эмоционально отрицательное состояние [2, 4, 5]. Подкрепление — это не материальный объект, который выступает в виде вознаграждения (например, пищевого), а эмоционально положительное состояние, индуцированное этим вознаграждением.

Однако целенаправленное поведение не может быть реализовано без ориентации в окружающей среде, которая обеспечивается когнитивной картой мозга. Когнитивную карту мозга формируют нейроны гиппокампа: это нейроны места, нейроны времени, навигационные нейроны, нейроны поворота головы, то есть нейроны мониторинга. Эти нейроны интегрируются со зрительными, слуховыми, обонятельными и другими системами мозга и формируют контекст окружающей среды [4, 5]

Новое поведение реализуется вновь сформированной нейронной сетью. Эту нейронную сеть можно назвать энграммой памяти, и она реализуется на основании процессов синаптической пластичности. Выше мы уже описали Хеббовский синапс и привели экспериментальное подтверждение Хеббовского синапса — молчащие синапсы. Но молчащих синапсов очень мало и они в основном были обнаружены у ювенальных животных. Подавляющее большинство глутаматных синапсов имеют как AMPA, так и NMDA рецепторы на постсинаптических мембранах, при этом изменение количества AMPA рецепторов осуществляется через индукцию NMDA рецепторов [59].

На основании известных к настоящему времени представлений процесс синаптической пластичности можно записать в виде следующей системы уравнений:

$$SP = \begin{cases} N_e(+M_e \pm m_e \pm \Delta m_e), \\ N_e(-M_e \pm m_e \pm \Delta m_e), \\ N_i(+M_i \pm m_i \pm \Delta m_i), \\ N_i(-M_i \pm m_i \pm \Delta m_i). \end{cases}$$

Здесь SP — эффективность синаптическая пластичность, N — нативный рецептор, e — глутаматные рецепторы (excitation, возбуждение), i — ГАМК_A рецептор (inhibition, торможение), $+M$ — кластеризация рецепторов, $-M$ — декластеризация

рецепторов, m — модификация субъединичной композиции рецепторов, Δm — сплайс варианты или редактирование рецепторов [7].

Таким образом, целенаправленное поведение реализуется с помощью восходящих и нисходящих нейронных сетей, которые контролируются и управляются модуляторными системами мозга, формирующими состояния. Управление сетью осуществляется за счет внутриклеточной интеграции медиаторных и модуляторных/гормональных систем и процессов синаптической пластичности. Следовательно, точками приложения нарушений поведения может быть широкий спектр процессов, связанных с пластичностью, управлением сетей и формированием эмоционально мотивационных состояний.

РОЛЬ ИЕРАРХИЧЕСКИХ СЕТЕЙ МОЗГА В ФОРМИРОВАНИИ РАДИАЦИОННО- ИНДУЦИРОВАННЫХ НАРУШЕНИЙ КОГНИТИВНЫХ ПРОЦЕССОВ

Иерархические сети реализуют целенаправленное эмоционально мотивированное поведение. В основе этого процесса лежит соматотопическая организация мозга — строго специфическое управление мозгом мышечных реакций, то есть управление поведением. Соматотопией обладает двигательная кора и экстрапирамидная система мозга, базальные ганглии. Описанная выше схема путей распределения входящего сигнала (рис. 1) по сути характеризует совокупность инициирующих событий, запускающих непрерывно функционирующие системы циклических реверберационных сигналов, контролируемых эмоционально насыщенной когнитивной картой мозга, которая реализуется интеграцией нейронов места, времени, мониторинга и координатной сетки гиппокампа с нейронами зрительной, слуховой и периформной коры и формирует контекст окружающей среды, связывая внешние воздействия с внутримозговыми процессами.

Исследования радиационного воздействия на нейроны с использованием методов компьютерного моделирования трехмерной проекции клеток гиппокампа крыс в сочетании с треками ионов углерода показывает, что частота возникновения структурных нарушений этих нейронов относительно невелика [31, 35]. В то же время, в наших экспериментах по влиянию ионов углерода на концентрацию моноаминов в мезокортиколимбических структурах мозга выявлено нарастающее усиление радиационного эффекта, связанное с уменьшением концентрации моноаминов в зависимости от времени в гиппокампе и гипоталамусе облученных крыс [36]. Эти результаты можно объяснить непрерывно функционирующими системами циклических ревербирующих сигналов, которые контролируются эмоционально насы-

щенной когнитивной картой мозга. Исходно слабые нарушения при циклическом ревербирующем процессе постепенно накапливаются и усиливаются, приводя с течением времени к глобальным нарушениям.

Выполненные с применением методов моделирования микродозиметрических характеристик взаимодействия корпускулярных излучений с нейронами, свидетельствуют о возможности радиационного повреждения синапсов и молекул рецепторов. Так, на примере взаимодействия протонов, ионов углерода и железа с молекулами ионотропных рецепторов NMDA показана возможность повреждения молекулярной структуры глутаматных рецепторов, что может препятствовать их нормальному функционированию. Наряду с расчетными оценками о том, что частота возникновения структурных нарушений в этих нейронах сравнительно невелика, эксперименты по влиянию ионов углерода на концентрацию моноаминов в мезокортиколимбических структурах мозга показывают нарастающее усиление радиационного эффекта, связанное с уменьшением концентрации моноаминов ВО времени. В целом, сопоставление описанных механизмов с имеющимися в настоящее время экспериментальными данными свидетельствует об изменении активности глутаматных рецепторов при радиационном воздействии, что впоследствии приводит к нарушениям энграммы памяти и ухудшению когнитивных функций.

Как уже описывалось выше, приведенные на рис. 1 нисходящие иерархические сети мозга осуществляют эмоционально мотивированное целенаправленное поведение. Это сети, сформированные алгебраической суммацией сигнала ГАМК и глутаматергическими синапсами мозга, которые приходят в основной выход из базальных ганглий – в черную субстанцию. Здесь сигнал делится на три части: одна часть запускает таламокортикальные сети и возвращает информацию в кору и дорзальный стриатум и снова активировать систему по нисходящей. Эта активированная система вновь запускает таламокортикальные сети и возвращает сигнал в кору. Данные ревербирующие, циклически функционирующие таламокортикальные сети работают практически непрерывно.

Несмотря на сравнительно невысокую частоту возникновения структурных нарушений в нейронах под влиянием радиационного воздействия, в данном процессе приобретают значение таламокортикальные реверберационные сети, из-за функционирования которых нарушения консолидируются, накапливаются и показывают нарастающее усиление радиационного эффекта. Следовательно, даже незначительные нарушения в начальных стадиях воздействия могут

стать существенными со временем по причине непрерывной работы реверберации таламокортикальных сетей.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, на данный момент выявлен целый ряд механизмов, потенциально составляющих основу наблюдаемых функциональных изменений в ЦНС после воздействия ионизирующих излучений. Несмотря на отсутствие единой концепции радиационно-индуцированного повреждения ЦНС, имеющиеся сведения позволяют выделить некоторые базовые закономерности нейрофизиологического действия ионизирующих излучений с разными физическими характеристиками.

Так, выраженность нейрофизиологического действия тяжелых заряженных частиц на головной мозг лабораторных животных, оцениваемая на основе различных критериев (нейрохимических эффектов, радиолитических последствий облучения, индукции функционального дисбаланса в мезокортиколимбических системах), определяется особенностями микрораспределения энергии излучений в нейрональных структурах, влияющих на характер индуцируемых повреждений, а также эффективностью нейрохимических систем восстановления клеток, действие которых направлено на возврат нарушенных структур к нормальному функционированию.

Результаты сравнительных экспериментов по исследованию нейрохимических и поведенческих нарушений позволяют заключить, что закономерности и механизмы образования нейрохимических нарушений при действии излучений с разными физическими характеристиками, различны. Различия в характере зависимостей нейрохимических нарушений при облучении обусловлены разными типами отклонений в нейрохимических механизмах функционирования мезокортиколимбических систем, вовлекаемых в реализацию поведения, обучения, памяти, ориентации в пространстве и операторской деятельности. В то же время нарушение эмоционально-мотивационного состояния, индуцированное излучениями с разными физическими характеристиками, являясь комплексным процессом по молекулярной природе, зависит от уровней нейромедиаторов ДА-, НА- и СТ-ергических систем.

Наиболее существенная модификация динамики нейромедиаторного обмена наблюдается в префронтальной коре, гипоталамусе и гиппокампе, что свидетельствует о чувствительности этих структур к воздействию излучений с разной ЛПЭ. Более существенные нарушения в работе медиаторных систем в результате воздействия тяжелых ионов приводят к более интенсивной реализации

компенсаторно-восстановительных процессов, что может быть причиной модификации нормальной динамики нейромедиаторного обмена в пострadiационный период.

Имеющиеся сведения показывают, что наряду с тяжелыми заряженными частицами, представленными, например, ядрами железа ^{56}Fe с относительно высокой ЛПЭ (порядка 150–170 кэВ/мкм), облучение заряженными частицами с умеренными значениями ЛПЭ (порядка 10 кэВ/мкм) также может приводить к заметным изменениям функций ЦНС через модификацию НА-, ДА- и СТ-ергической регуляции. С практической точки зрения с учетом того, что частицы с умеренной ЛПЭ являются наиболее распространенными в спектре ядер галактических космических лучей [119], имеющиеся данные позволяют заключить, что частицы группы С + О с энергией около 500 МэВ/нуклон также могут представлять потенциальный риск для здоровья в дальних космических полетах по крайней мере при оценке опасности солнечных событий, когда поглощенная доза для экипажей космических кораблей может достигать 1 Гр и выше [100]. Дальнейшие исследования в этом направлении должны выяснить, будут ли обнаружены поведенческие и нейрохимические нарушения усиливаться в сочетании с другими факторами космического полета, такими как невесомость, отсутствие нормальных электромагнитных полей и воздействие других компонентов космического излучения.

Для решения ряда актуальных практических и научных вопросов нейрофизиологического действия ионизирующих излучений с разными физическими характеристиками необходимо иметь информацию не только о суммарном выходе различного вида функциональных нарушений. Исключительный интерес представляют данные о частоте образования как нейрохимических сдвигов, так и структурных повреждений у лабораторных животных. Получение такого рода данных является весьма сложной задачей в экспериментах на млекопитающих. Это требует привлечения сложных молекулярных и нейрохимических методов исследования, выполнения огромного объема работ (анализ функций поведения, памяти, обучения, эмоционально-мотивационного состояния, выполнение математических расчетов, разработка собственного программного обеспечения и вычислительных кодов и т.д.). Получение данных об индукции различного рода нарушений при действии излучений разного качества в экспериментах на млекопитающих является исключительно важной практической и научной задачей. У крыс изучена структурно-функциональная организация ЦНС, имеются данные о функциях генетического аппарата, получены различные линии для исследования отдельных видов нейрофизиологических патологий. Все это позволяет

сформировать подходы к выявлению молекулярных механизмов формирования нейрохимических и структурных нарушений при действии излучений, различающихся по значениям ЛПЭ в широком диапазоне. При этом накопленный объем данных позволяет предположить, что величина относительной биологической эффективности ускоренных тяжелых ионов, изученная на основе различных критериев радиационного повреждения ЦНС, является нелинейной функцией ЛПЭ заряженных частиц.

Результаты сравнения эффектов от облучения ионами углерода и γ -квантами имеют значение для ряда научно-практических задач, к числу которых следует отнести, прежде всего, вопросы лучевой терапии опухолей головного мозга. С одной стороны, применение тяжелых ионов позволяет выполнять более эффективное и точное облучение локального объема опухоли, снижая при этом вероятность повреждения соседних структур мозга. Однако в областях, подвергающихся воздействию тяжелых ядер более вероятно развитие нейродегенеративных процессов, что может привести к более серьезным нарушениям функций облученных структур. Таким образом, различия в характере воздействия ионов ^{12}C и γ -квантов на разные отделы мозга могут иметь значение при выборе метода лучевой терапии и прогнозирования возможных последующих нарушений со стороны ЦНС, ассоциированных с функциями конкретных структур.

При оценке поздних эффектов облучения весьма важным является учет суперпозиции возрастного и радиационного факторов. Возрастные изменения обмена нейромедиаторов проявляются на различных уровнях организации мозга. При этом меняются многие физиологические показатели, связанные с работой медиаторных систем: происходит потеря нейронов, развивается общая атрофия, нарушаются механизмы синаптической передачи, функции поведения, памяти, обучения и др. В связи с этим, исследование временной динамики радиационно-индуцированных изменений в ЦНС является весьма информативным подходом к выявлению дополнительных закономерностей нейрофизиологического ответа организма на облучение.

Характеризуя текущее состояние исследований в области радиационно-индуцированного повреждения ЦНС, следует отметить большое число новых выявленных в последние годы молекулярных и клеточных механизмов, реагирующих на ионизирующее воздействие и потенциально связанных с изменениями на физиологическом уровне. Очевидно, что имеющийся объем сведений о реализации всего многообразия таких процессов на данный момент недостаточен для построения однозначной концепции влияния ради-

ации на ЦНС. В связи с этим, одной из главных задач последующих исследований в этом направлении, по-видимому, будет определение удельного вклада обнаруженных механизмов в конечные изменения, наблюдаемые на уровне поведения, обучения, памяти и других функций. Вместе с тем, известные к настоящему времени данные о различных молекулярных и клеточных проявлениях радиационного повреждения ЦНС уже сейчас создают предпосылки для разработки перспективных контрмер, призванных нивелировать негативные последствия облучения. Первыми шагами на этом пути, вероятно, станут попытки управления лучевыми реакциями элементов ЦНС при помощи радиомодифицирующих средств с целью недопущения индукции патологических состояний, а также параллельная разработка стратегий медикаментозного лечения уже возникших нарушений.

Работа выполнена при финансовой поддержке программ РАН и гранта РФФИ № 17-29-01005-офи-м.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Августинович Д.Ф., Алексеенко О.В., Бахитановская И.В., Корякина Л.А., Лапина Т.В., Тендитник М.В., Бондарь Н.П., Коваленко И.Л., Кудрявцева Н.Н.* Динамические изменения серотонинергической и дофаминергической активности мозга в течение развития тревожной депрессии: экспериментальное исследование // Усп. физиол. наук. 2004. Т. 35. № 4. С. 19–40.
2. *Базян А.С.* Молекулярно-нейрохимические и нейрофизиологические механизмы пластичности: реализация поведения, обучение, консолидация, хранение и воспроизведение памяти // Усп. физиол. наук. 2013. Т. 44. № 4. С. 3–23.
3. *Базян А.С.* Мотивационные и эмоциональные состояния: структурные, системные, нейрохимические, молекулярные и клеточные механизмы // Усп. физиол. наук. 2016а. Т. 47. № 1. С. 13–33.
4. *Базян А.С.* Интеграция высшие функции мозга как основа когнитивности // Усп. физиол. наук. 2016б. Т. 47. № 3. С. 19–23.
5. *Базян А.С.* Механизмы реализации целенаправленного мотивированного поведения и эмоционально насыщенная когнитивная карта мозга // Труды конгресса по интеллектуальным системам и информационным технологиям “IS&IT’16”. Научное издание в 3 томах. Таганрог: Изд-во ЮФУ. 2016в. Т. 2. С. 257–263.
6. *Базян А.С.* Роль подкрепления при обучении и памяти: кодирование эмоциональных и мотивационных состояний, функции медиаторных и модуляторных систем мозга. // Усп. физиол. наук. 2018. Т. 49. № 3. С. 24–40.
7. *Базян А.С.* Соматотопия структур мозга, реализация целенаправленного эмоционально мотивированного поведения и энграмма памяти // Усп. физиол. наук. 2019а. Т. 50. № 1. С. 17–44.
8. *Базян А.С.* Зеркальные нейроны, физиологическая роль, особенности функционирования и эмоционально насыщенная когнитивная карта мозга // Усп. физиол. наук. 2019б. Т. 50. № 2. С. 1–21.
9. *Базян А.С., Роголь А.В.* Нейрохимические механизмы возникновения потребности, мотивации и целенаправленного поведения. // Успехи физиол. наук. 2015. Т. 46. № 1. С. 3–21.
10. *Базян А.С., Сегал О.Л.* Синаптические и паракринные несинаптические системы мозга млекопитающих // Нейрохимия. 2009. Т. 26. № 2. С. 93–103.
11. *Базян А.С., Хашаев З.Х.* Аллостерическая пластичность ГАМКА рецептора и внутринейрональная интеграция на уровне трансдукционного сигнала // Усп. физиол. наук. 2010. Т. 41. № 1. С. 3–25.
12. *Базян А.С., Григорьян Г.А., Иоффе М.Е.* Регуляция моторного поведения // Успехи физиол. наук. 2011. Т. 42. № 3. С. 65–80.
13. *Белокопытова К.В., Белов О.В., Кудрин В.С., Наркевич В.Б., Красавин Е.А., Тимошенко Г.Н., Базян А.С.* Динамика обмена моноаминов в структурах головного мозга крыс в поздние сроки после облучения ускоренными ионами углерода // Нейрохимия. 2016. Т. 33. № 2. С. 147–155.
14. *Блюм Ф., Лейзерсон А., Хофстедтер Л.* Мозг, разум и поведение // М.: Мир. 1988. 248 с.
15. *Веденеев В.И., Гурвич Л.В., Кондратьев В.Н.* Энергии разрыва химических связей: Потенциалы ионизации и сродство к электрону. Справочник / Акад. наук СССР. Ин-т Хим. Физики., Москва : Изд-во АН СССР, 1962. 215 с.
16. *Гейнетдинов Р.Р., Сотникова Т.Д., Раевский К.С.* Дофаминергические системы мозга: рецепторная гетерогенность, функциональная роль, фармакологическая регуляция // Усп. физиол. наук. 1996. Т. 27. № 4. С. 3–29.
17. *Даниэльс Ф., Олберти Р.* Физическая Химия. Москва: Мир, 1978. 648 с.
18. *Кулагин Д.А., Болодинский В.К.* Нейрохимические аспекты эмоциональной реактивности и двигательной активности крыс в новой обстановке // Усп. физиол. наук. 1986. Т. 17. № 1. С. 92–109.
19. *Матвеева М.И., Штемберг А.С., Тимошенко Г.Н., Красавин Е.А., Наркевич В.Б., Клодт П.М., Кудрин В.С., Базян А.С.* Влияние облучения ионами углерода ¹²C на обмен моноаминов в некоторых структурах мозга крыс // Нейрохимия. 2013. Т. 30. № 4. С. 343–348.
20. *Смит, К.Ю.М.* Биология сенсорных систем // М.: БИНОМ. Лаборатория знаний 2005. 583 с.
21. *Шабанов П.Д., Лебедев А.А.* Антагонист рецепторов кортиколиберина астрессин снимает тревожно-фобические состояния у крыс, выращенных в социальной изоляции // Рос. физиол. журн. 2011. Т. 97. № 8. С. 804–813.
22. *Abounader R., Elhousseiny A., Cohen Z., Olivier A., Stanimirovic D., Quirion R., Hamel E.* Expression of neuropeptide Y receptors mRNA and protein in human brain vessels and cerebromicrovascular cells in culture // J. Cereb. Blood Flow Metab. 1999. V. 19. № 2. P. 155–163
23. *Akbarian S., Berndt K., Grüsser O.J., Guldin W., Pause M., Schreiber U.* Responses of single neurons in the parieto-insular vestibular cortex of primates. // Ann. NY.

- Acad. Sci. 1988. V. 545. P. 187–202.
<https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1988.tb19564.x>
24. *Akiyama K., Tanaka R., Sato M., Takeda N.* Cognitive dysfunction and histological findings in adult rats one year after whole brain irradiation // *Neurol. Med. Chir. (Tokyo)* 2001. V. 41. P. 590–598
 25. *Alexander S.P.H., Mathie A., Peters J.A.* Guide to Receptors and Channels (GRAC), 5th edition // *Brit J. Pharmacol.* 2011. V. 164. Suppl. 1. P. S1–S324.
 26. *al-Amin H.A., Schwarzkopf S.B.* Effects of the PCP analog dizocilpine on sensory gating: Potential relevance to clinical subtypes of schizophrenia // *Biological Psychiatry.* 1996. V. 40. № 8. P. 744–754
 27. *Angelaki D.E., Cullen K.E.* Vestibular system: the many facets of a multimodal sense. // *Annu. Rev. Neurosci.* 2008. V. 31. P. 125–150.
<https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.31.060407.125555>
 28. *Aoyama K., Suh S.W., Hamby A.M., Liu J., Chan W.Y., Chen Y., Swanson R.A.* Neuronal glutathione deficiency and age-dependent neurodegeneration in the EAAC1 deficient mouse // *Nat. Neurosci.* 2006. V. 9. № 1. P. 119–126
 29. *Araque A., Parpura V., Sanzgiri R.P., Haydon P.G.* Glutamate-dependent astrocyte modulation of synaptic transmission between cultured hippocampal neurons // *Eur. J. Neurosci.* 1998. V. 10. № 6. P. 2129–2142
 30. *Barson J.R., Morganstern I., Leibowitz S.F.* Biological substrates of reward and aversion: a nucleus accumbens activity hypothesis // *Physiol. Behav.* 2011. V. 104. № 1. P. 128–137.
<https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2008.06.075>
 31. *Batmunkh M., Belov O., Bayarchimeg L., Lkhagva O., Sweilam N.* Estimation of the spatial energy deposition in CA1 pyramidal neurons under exposure to ^{12}C and ^{56}Fe ion beams // *J Rad. Res. Appl. Sci.* 2015. V. 8. P. 498–507.
 32. *Bayarchimeg L., Belov O.V., Batmunkh M., Lkhagva O.* Modelling of the radiation damage to synaptic receptors under exposure to charged particles // *Mongolian Journal of Physics.* 2016. V. 2. P. 470–474.
 33. *Baek J.H., Zheng Y., Darlington C.L., Smith P.F.* Evidence that spatial memory deficits following bilateral vestibular deafferentation in rats are probably permanent. *Neurobiol. Learn. Mem.* 2010. V. 94. № 3. P. 402–413.
<https://doi.org/10.1016/j.nlm.2010.08.007>
 34. *Bechara A., Damasio A.R.* The somatic marker hypothesis: A neural theory of economic decision // *Gam. Econom. Behav.* 2005. V. 52. № 2. P. 336–372.
 35. *Belov O., Batmunkh M., Incerti S., Lkhagva O.* Radiation damage to neuronal cells: Simulating the energy deposition and water radiolysis in a small neural network // *Phys. Med.* 2016a. V. 32. № 12. P. 1510–1520.
 36. *Belov O.V., Belokopytova K.V., Bazyan A.S., Kudrin V.S., Narkevich V.B., Ivanov A.A., Severiukhin I.S., Timoshenko G.N., Krasavin E.A.* Exposure to ^{12}C particles alters the normal dynamics of brain monoamine metabolism and behaviour in rats // *Phys. Med.* 2016b. V. 32. № 9. P. 1088–1094.
 37. *Belov O.V., Belokopytova K.V., Kudrin V.S., Aleksandr G., Molokanov A.G., Shtemberg A.S., Ara S., Bazyan A.S.* Neurochemical insights into the radiation protection of astronauts: Distinction between low- and moderate-LET radiation components // *Physica Medica.* 2019. V. 57. P. 7–16.
 38. *Benderitter M., Vincent-Genod L., Pouget J.P., Voisin P.* The cell membrane as a biosensor of oxidative stress induced by radiation exposure: a multiparameter investigation // *Radiat. Res.* 2003. V. 159. № 4. P. 471–483.
 39. *Berman H.M., Westbrook J., Feng Z., Gilliland G., Bhat T.N., Weissig H., Shindyalov I.N., Bourne P.E.* The protein data bank // *Nucleic Acids Res.* 2000. V. 28. № 1. P. 235–242.
 40. *Berridge K.C., Kringelbach M.L.* Affective neuroscience of pleasure: reward in humans and animals // *Psychopharmacol. (Berl)*. 2008. V. 199. № 3. P. 457–480.
 41. *Besnard S., Machado M.L., Vignaux G., Boulouard M., Coquerel A., Bouet V., Freret T., Denise P., Lelong-Boulouard V.* Influence of vestibular input on spatial and nonspatial memory and on hippocampal NMDA receptors // *Hippocampus.* 2012. V. 22. № 4. P. 814–826.
<https://doi.org/10.1002/hipo.20942>
 42. *Björnsdotter M., Löken L., Olausson H., Vallbo A., Wessberg J.* Somatotopic organization of gentle touch processing in the posterior insular cortex // *J. Neurosci.* 2009. 29, 9314–9320.
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0400-09.2009>
 43. *Bilkey D.K.* Space and context in the temporal cortex // *Hippocampus.* 2007. V. 17. № 9. P. 813–825.
 44. *Blakely E.A., Chang P.Y.* Effect of Galactic Cosmic Rays in Alzheimer Disease Onset // *Adv. Space Res.* 2007. V. 40 1307–1319
 45. *Bland A.R., Schaefer A.* Different varieties of uncertainty in human decision-making // *Front. Neurosci.* 2012. V. 6. Art. 85.
<https://doi.org/10.3389/fnins.2012.00085>
 46. *Blows W.T.* Neurotransmitters of the brain: serotonin, noradrenaline (norepinephrine), and dopamine // *J. Neurosci. Nurs.* 2000. V. 32. № 4. P. 234–238.
 47. *Bonvento G., Sibson N., Pellerin L.* Does glutamate image your thoughts? // *Trends Neurosci.* 2002. V. 25. № 7. P. 359–364
 48. *Bradberry C.W., Gruen R.J., Berridge C.W., Roth R.H.* Individual differences in behavioral measures: Correlations with nucleus accumbens dopamine measured by microdialysis // *Pharmacol. Biochem. Behav.* 1991. V. 39. № 4. P. 877–882.
[https://doi.org/10.1016/0091-3057\(91\)90047-6](https://doi.org/10.1016/0091-3057(91)90047-6)
 49. *Braet K., Cabooter L., Paemeleire K., Leybaert L.* Calcium signal communication in the central nervous system // *Biol. Cell.* 2004. V. 96. № 1. P. 79–91
 50. *Bredt D.S., Nicoll R.A.* AMPA receptor trafficking at excitatory synapses // *Neuron.* 2003. V. 40. № 2. P. 361–379.
 51. *Britten R.A., Davis L.K., Johnson A.M., Keeney S., Siegel A., Sanford L.D., Singletary S.J., Lonart G.* Low (20 cGy) doses of 1 GeV/u (^{56}Fe)-particle radiation lead to a persistent reduction in the spatial learning ability of rats // *Radiat. Res.* 2012. V. 177. № 2. P. 146–151.
 52. *Burgess N., Maguire E.A., O'Keefe J.* The human hippocampus and spatial and episodic memory // *Neuron.* 2002. V. 35. № 4. P. 625–641.
 53. *Burke C.J., Tobler P.N.* Coding of reward probability and risk by single neurons in animals // *Front. Neurosci.* 2011. V. 5. Art. 121.
<https://doi.org/10.3389/fnins.2011.00121>
 54. *Carlezon W.A., Jr., Thomas M.J.* Biological substrates of reward and aversion: a nucleus accumbens activity hypothesis // *Neuropharmacol.* 2009. V. 56. S. 1. P. 122–132.

55. *Casadesus G., Shukitt-Hale B., Stellwagen H.M., Smith M.A., Rabin B.M., Joseph J.A.* Hippocampal neurogenesis and PSA-NCAM expression following exposure to ^{56}Fe particles mimics that seen during aging in rats // *Exp. Gerontol.* 2005. V. 40. № 3. P. 249–254.
56. *Chen H.T., Kandasamy S.B.* Effect of ionizing radiation on in vivo striatal release of dopamine in the rat // *Rad. Res.* 1996. V. 146. № 1. P. 111–115.
57. *Chen Y., Swanson R.A.* The glutamate transporters EAAT2 and EAAT3 mediate cysteine uptake in cortical neuron cultures // *J. Neurochem.* 2003. V. 84. № 6. P. 1332–1339
58. *Cohen Z., Bouchelet I., Olivier A., Villemure J.G., Ball R., Stanimirovic D.B., Hamel E.* Multiple microvascular and astroglial 5-hydroxytryptamine receptor subtypes in human brain: molecular and pharmacologic characterization // *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 1999. V. 19. № 8. P. 908–917
59. *Citri A., Malenka R.* Synaptic plasticity: multiple forms, functions, and mechanisms // *Neuropsychopharmacol.* 2008. V. 33. № 1. P. 18–41
60. *Collingridge G.L., Isaac J.T., Wang Y.T.* Receptor trafficking and synaptic plasticity // *Nat. Rev. Neurosci.* 2004. V. 5 № 12. P. 952–962.
61. *Corre I., Niaudet C., Paris F.* Plasma membrane signaling induced by ionizing radiation // *Mutat. Res.* 2010. V. 704. № 1–3. P. 61–57.
<https://doi.org/10.1016/j.mrrev.2010.01.014>
62. *Cucinotta F.A., Nikjoo H., Goodhead D.T.* Model of the radial distribution of energy imparted in nanometer volumes from HZE particles // *Radiat. Res.* 2000. V. 153. № 4. P. 459–468.
63. *Cucinotta F.A., Alp M., Sulzman F.M., Wang M.* Space radiation risks to the central nervous system // *Life Sci. Sp. Res.* 2014. V. 2. P. 54–69.
64. *Danbolt N.C.* Glutamate uptake // *Prog. Neurobiol.* 2001. V. 65. № 1. P. 1–105
65. *Davis K.E., Straff D.J., Weinstein E.A., Bannerman P.G., Correale D.M., Rothstein J.D., Robinson M.B.* Multiple signaling pathways regulate cell surface expression and activity of the excitatory amino acid carrier 1 subtype of Glu transporter in C6 glioma // *J. Neurosci.* 1998. V. 18. № 7. P. 2475–2485.
66. *Deneve S.* Making decisions with unknown sensory reliability // *Front. Neurosci.* 2012. V. 6. Art. 75.
<https://doi.org/10.3389/fnins.2012.00075>
67. *Dias V., Junn E., Mouradian M.M.* The role of oxidative stress in Parkinson's disease // *J. Parkinsons. Dis.* 2013. V. 3. № 4. P. 461–491.
<https://doi.org/10.3233/JPD-130230>
68. *Dickstein D.L., Kabaso D., Rocher A.B., Luebke J.I., Wearne S.L., Hof P.R.* Changes in the structural complexity of the aged brain // *Aging Cell.* 2007. V. 6. № 3. P. 275–284.
69. *Dickstein D.L., Brautigam H., Stockton S.D., Schmeidler J., Hof P.R.* Changes in dendritic complexity and spine morphology in transgenic mice expressing human wild-type tau // *Brain Struct. Funct.* 2010. V. 214. № 2–3. P. 161–179.
70. *Dickstein D.L., Weaver C.M., Luebke J.I., Hof P.R.* Dendritic spine changes associated with normal aging // *Neuroscience.* 2013. V. 251. P. 21–32.
71. *Durand G.M., Kovalchuk Y., Konnerth A.* Long-term potentiation and functional synapse induction in developing hippocampus // *Nature.* 1996. V. 381. № 6577. P. 71–75.
72. *Elhousseiny A., Cohen Z., Olivier A., Stanimirovic D.B., Hamel E.* Functional acetylcholine muscarinic receptor subtypes in human brain microcirculation: identification and cellular localization // *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 1999. V. 19. № 7. P. 794–802
73. *Falconer C.J., Mast F.W.* Balancing the mind // *Exp. Psychol.* 2012. V. 59. № 6. P. 332–339.
<https://doi.org/10.1027/1618-3169/a000161>
74. *Fibiger H.C., Phillips A.G.* Reward, motivation, cognition: Psychobiology of mesotelencephalic dopamine systems. In: *Mountcastle V.B., Bloom F.E., Geiger S.R.*, editors. *Handbook of physiology: The nervous system*, Bethesda MD: American Physiological Society. 1986. V. 4. P. 647–675.
75. *Franken N.A., ten Cate R., Krawczyk P.M., Stap J., Haveman J., Aten J., Barendsen G.W.* Comparison of RBE values of high α -particles for the induction of DNA-DSBs, chromosome aberrations and cell reproductive death // *Radiat. Oncol.* 2011. 6. 64.
<https://doi.org/10.1186/1748-717X-6-64>
76. *Frenois F., Stinus L., Di Blasi F., Cador M., Le Moine C.A.* A specific limbic circuit underlies opiate withdrawal memories // *J. Neurosci.* 2005. V. 25. № 6. P. 1366–1374.
77. *Gegelashvili G., Dehnes Y., Danbolt N.C., Schousboe A.* The high-affinity glutamate transporters GLT1, GLAST, and EAAT4 are regulated via different signaling mechanisms // *Neurochem. Int.* 2000. V. 37. № 2–3. P. 163–170.
78. *Greengard P., Allen P.B., Nairn A.C.* Beyond the dopamine receptor: the DARPP-32/protein phosphatase-1 cascade // *Neuron.* 1999. V. 23. № 3. P. 435–447.
79. *Gruber A.J., McDonald R.J.* Context, emotion, and the strategic pursuit of goals: interactions among multiple brain systems controlling motivated behavior // *Front. Behav. Neurosci.* 2012. V. 6. Art. 50.
<https://doi.org/10.3389/fnbeh.2012.00050>
80. *Guida P., Vazquez M.E.* Cytotoxic and cell cycle effects in human neuronal progenitor cells exposed to 1 GeV/n Fe ions // *Adv. Space Res.* 2007. V. 39. P. 1004–1010
81. *Hall E., Giaccia A.* *Radiobiology for the radiologist*. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2006.
82. *Hamada N.* Recent insights into the biological action of heavy- ion radiation // *J. Radiat. Res.* 2009. V. 50. № 1. P. 1–9.
83. *Hayes D.J., Hoang J., Greenshaw A.J.* The role of nucleus accumbens shell GABA receptors on ventral tegmental area intracranial self-stimulation and a potential role for the 5-HT(2C) receptor // *J. Psychopharmacol.* 2011. V. 25. № 12. P. 1661–1675.
84. *Hebb D.O.* *The organization of behavior; a neuropsychological theory*. Wiley. New York. 1949
85. *Hennigan K., D'Ardenne K., McClure S.M.* Distinct midbrain and habenula pathways are involved in processing aversive events in humans // *J. Neurosci.* 2015. V. 35. № 1. P. 198–208.
86. *Hittier M., Besnard S., Smith P.F.* Vestibular pathways involved in cognition. // *Front. Integr. Neurosci.* 2014 Jul 23; 8: 59.
<https://doi.org/10.3389/fnint.2014.00059>
87. *Ho S.S., Gonzalez R.D., Abelson J.L., Liberzon I.* Neurocircuits underlying cognition-emotion interaction in

- a social decision making context // *Neuroimage*. 2012. V. 63. № 2. P. 843–857.
88. *Hunt W.A., Joseph J.A., Rabin B.M.* Behavioral and neurochemical abnormalities after exposure to low doses of high-energy iron particles // *Adv. Space. Res.* 1989. V. 9. № 10. P. 333–336. [https://doi.org/10.1016/0273-1177\(89\)90456-0](https://doi.org/10.1016/0273-1177(89)90456-0)
 89. *Hunt W.A., Dalton T.K., Joseph J.A., Rabin B.M.* Reduction of 3-methoxytyramine concentrations in the caudate nucleus of rats after exposure to high-energy iron particles: Evidence for deficits in dopaminergic neurons // *Radiat. Res.* 1990. V. 121. № 2. P. 169–174. <https://doi.org/10.2307/3577500>
 90. *Isaac J.T., Nicoll R.A., Malenka R.C.* Evidence for silent synapses: implications for the expression of LTP // *Neuron*. 1995. V. 15 № 2. P. 427–434.
 91. *Joseph J.A., Hunt W.A., Rabin B.M., Dalton T.K.* Correlative motor behavioral and striatal dopaminergic alterations induced by ⁵⁶Fe radiation. In McCormack P.D., Swenberg C.E., Bucker H. (Eds.), *Terrestrial space radiation and its biological effects*. New York: Plenum Press in cooperation with NATO Scientific Affairs Division. 1988. P. 553–571.
 92. *Joseph J.A., Hunt W.A., Rabin B.M., Dalton T.K.* Possible “accelerated aging” induced by ⁵⁶Fe heavy particle irradiation: Implications for manned space flights // *Radiat. Res.* 1992. V. 130. № 1. P. 88–93.
 93. *Jüingling K., Seidenbecher T., Sosulina L., Lesting J., Sangha S., Clark S.D., Okamura N., Duangdao D.M., Xu Y.L., Reinscheid R.K., Pape H.C.* Neuropeptide S-mediated control of fear expression and extinction: role of intercalated GABAergic neurons in the amygdala // *Neuron*. 2008. V. 59. № 2. P. 298–310.
 94. *Kalat J.W.* *Biological Psychology*. // Belmont, CA: Wadsworth, Engage Learning, 2009. P. 538–539.
 95. *Kamat P.K., Kalani A., Rai S., Swarnkar S., Tota S., Nath C., Tyagi N.* Mechanism of Oxidative Stress and Synapse Dysfunction in the Pathogenesis of Alzheimer’s Disease: Understanding the Therapeutics Strategies // *Mol Neurobiol* 2016. V. 53. № 1. P. 648–661. <https://doi.org/10.1007/s12035-014-9053-6>
 96. *Kassayova M., Ahlersova E., Pastorova B., Ahlers I.* The early response of pineal N-acetyltransferase activity, melatonin and catecholamine levels in rats irradiated with gamma rays. // *Physiol. Res.* 1995. V. 44. P. 315–320.
 97. *Karakas E., Furukawa H.* Crystal structure of a heterotetrameric NMDA receptor ion channel // *Science*. 2014. V. 344. № 6187. P. 992–997.
 98. *Keyser D.O., Pellmar T.C.* Synaptic transmission in the hippocampus: critical role for glial cells // *Glia*. 1994. V. 10. № 4. P. 237–243
 99. *Kiefer J.* *Biological radiation effects*. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag; 1990.
 100. *Kim M.H., Cucinotta F.A., Wilson J.W.* A temporal forecast of radiation environments for future space exploration missions // *Radiat Environ Biophys.* 2007. V. 46. № 2. P. 95–100.
 101. *Koleske A.J.* Molecular mechanisms of dendrite stability // *Nat. Rev. Neurosci.* 2013. V. 14. № 8. P. 536–550. <https://doi.org/10.1038/nrn3486>
 102. *Kugler P., Schmitt A.* Complementary neuronal and glial expression of two high-affinity glutamate transporter GLT1/EAAT2 forms in rat cerebral cortex // *Histochem. Cell Biol.* 2003. V. 119. № 6. P. 425–435
 103. *Laube B., Hirai H., Sturgess M., Betz H., Kuhse J.* Molecular determinants of agonist discrimination by NMDA receptor subunits: analysis of the glutamate binding site on the NR2B subunit // *Neuron*. 1997. V. 18. № 3. P. 493–503.
 104. *Levenson J., Weeber E., Selcher J.C., Kategaya L.S., Sweatt J.D., Eskin A.* Long-term potentiation and contextual fear conditioning increase neuronal glutamate uptake // *Nat. Neurosci.* 2002. V. 5. № 2. P. 155–161.
 105. *Li B., Piriz J., Mirrione M., Chung C., Proulx C.D., Schulz D., Henn F., Malinow R.* Synaptic potentiation onto habenula neurons in the learned helplessness model of depression // *Nature*. 2011. V. 470. № 7335. P. 535–539.
 106. *Liao D., Hessler N.A., Malinow R.* Activation of postsynaptically silent synapses during pairing-induced LTP in CA1 region of hippocampal slice // *Nature*. 1995. V. 375. № 6530. P. 400–404.
 107. *Limoli C.L., Giedzinski E., Baure J., Rola R., Fike J.R.* Redox changes induced in hippocampal precursor cells by heavy ion irradiation // *Radiat. Environ. Biophys.* 2007. V. 46. № 2. P. 167–172.
 108. *Lombardo M.V., Barnes J.L., Wheelwright S.J., Baron-Cohen S.* Self-Referential Cognition and Empathy in Autism // *PLoS One*. 2007. V. 2Art. 9. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0000883>
 109. *Machida M., Lonart G., Britten R.* Low (60 cGy) doses of ⁵⁶Fe HZE-particle radiation lead to a persistent reduction in the glutamatergic readily releasable pool in rat hippocampal synaptosomes // *Radiat. Res.* 2010. V. 174. P. 618–623.
 110. *Malenka R.C., Nicoll R.A.* NMDA-receptor-dependent synaptic plasticity: multiple forms and mechanisms // *Trends in Neurosci.* 1993. V. 16. № 2. P. 521–527.
 111. *Magistretti P.J., Pellerin L.* Astrocytes couple synaptic activity to glucose utilization in the brain // *News Physiol. Sci.* 1999. V. 14. P. 177–182.
 112. *Malinow R., Malenka R.C.* AMPA receptor trafficking and synaptic plasticity // *Annu. Rev. Neurosci.* 2002. V. 25. P. 103–126.
 113. *Manini P., Panzella L., Napolitano A., D’Ischia M.* Oxidation chemistry of norepinephrine: Partitioning of the O-quinone between competing cyclization and chain breakdown pathways and their roles in melanin formation // *Chem. Res. Toxicol.* 2007. V. 20. № 10. P. 1549–1555. <https://doi.org/10.1021/tx700254q>
 114. *Maragakis N.J., Rothstein J.D.* Glutamate transporters in neurologic disease // *Arch. Neurol.* 2001. V. 58. № 3. P. 365–370
 115. *McClusky L.M.* On making nursing undergraduate human reproductive physiology content meaningful and relevant: discussion of human pleasure in its biological context // *Nurse Educ. Today*. 2012. V. 32. № 1. P. 101–104. <https://doi.org/10.1016/j.nedt.2011.02.002>
 116. *McGregor I.S.* Contrasting effects of stress on medial and sulcal prefrontal cortex self-stimulation // *Brain Res. Bul.* 1991. V. 27. № 2. P. 225–229.
 117. *McGregor I.S., Clemens K.J., Van der Plasse G., Li K.M., Hunt G.E., Chen F., Lawrence A.J.* Increased anxiety 3 months after brief exposure to MDMA (“Ecstasy”) in rats: association with altered 5-HT transporter and receptor density // *Neuropsychopharmacology*. 2003.

- V. 28. № 8. P. 1472–1484.
<https://doi.org/10.1038/sj.npp.1300185>
118. *Medical Physiology*. 2019. URL: http://www.brainkart.com/subject/Medical-Physiology_250/ (дата обращения: 27.12.2019).
 119. Meyer P., Ramaty R., Webber W.R. Cosmic rays – astronomy with energetic particles. *Phys. Today* 1974; 27: 23–32.
 120. Mink J.W. The basal ganglia. In: Scuire L.R., Bloom F.T., McConnell S.C., Roberts J.L., Spitzer N.C., Zigmond M.J., editors. *Fundamental neuroscience* // Elsevier Sci: Acad. Press; 2003, P. 815–39.
 121. Mizumatsu S., Monje M.L., Morhardt D.R., Rola R., Palmer T.D., Fike J.R. Extreme sensitivity of adult neurogenesis to low doses of X-irradiation // *Cancer Res*. 2003. V. 63. № 14. P. 4021–4027.
 122. Molteni R., Ying Z., Gomez-Pinilla F. Differential effects of acute and chronic exercise on plasticity-related genes in the rat hippocampus revealed by microarray // *Eur. J. Neurosci*. 2002. V. 16. № 6. P. 1107–1116.
 123. Monje M.L., Mizumatsu S., Fike J.R., Palmer T.D. Irradiation induces neural precursor-cell dysfunction // *Nat. Med*. 2002. V. 8. № 9. P. 955–962.
 124. Morrow A.L., Porcu P., Boyd K.N., Grant K.A. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis modulation of GABAergic neuroactive steroids influences ethanol sensitivity and drinking behavior // *Dialogues Clin. Neurosci*. 2006. V. 8. № 4. P. 463–477.
 125. NASA. Bioastronautics roadmap; A risk Reduction strategy for human space exploration / NASA Center for AeroSpace Information. [Hanover], 2005. URL: <https://humanresearchroadmap.nasa.gov/Documents/BioastroRoadmap.pdf> (дата обращения: 27.12.2019).
 126. NASA. Evidence Report: Risk of Acute and Late Central Nervous System Effects from Radiation Exposure / National Aeronautics and Space Administration, Lyndon B. Johnson Space Center. [Houston], 2009. URL: <https://ntrs.nasa.gov/archive/nasa/casi.ntrs.nasa.gov/20150016006.pdf> (дата обращения: 27.12.2019).
 127. Nieoullon A., Canolle B., Masmajejan F., Guillet B., Pisano P., Lortet S. The neuronal excitatory amino acid transporter EAAC1/EAAT3: does it represent a major actor at the brain excitatory synapse? // *J. Neurochem*. 2006. V. 98. № 4. P. 1007–1018.
 128. Newman E.A., Zahs K.R. Modulation of neuronal activity by glial cells in the retina // *J. Neurosci*. 1998. V. 18. № 11. P. 4022–4028.
 129. Okayasu R. Repair of DNA damage induced by accelerated heavy ions-A mini review // *Int. J. Cancer*. 2012. V. 130. № 5. P. 991–1000.
<https://doi.org/10.1002/ijc.26445>
 130. Olds J., Milner P. Positive reinforcement produced by electrical stimulation of septal area and other regions of rat brain // *J. Comp. Physiol. Psychology*. 1954. V. 47. № 6. P. 419–427.
 131. O'Neill M., Schultz W. Coding of reward risk by orbitofrontal neurons is mostly distinct from coding of reward value // *Neuron*. 2010. V. 68. № 4. P. 789–800.
 132. Paulescu E., Chirvasie R., Teodosiu T., Lugojan R., Muntiu M. Early effects of 60 Co gamma-radiation on cerebral catecholamines, serotonin and related compounds // *Strahlentherapie*. 1973. V. 145. № 1. P. 76–82.
 133. Pecaut M.J., Haerich P., Zuccarelli C.N., Smith A.L., Zendejas E.D., Nelson G.A. Behavioral consequences of radiation exposure to simulated space radiation in the C57BL/6 mouse: open field, rotorod, and acoustic startle // *Cogn. Affect. Behav. Neurosci*. 2002. V. 2. № 4. P. 329–340.
 134. Przybycien-Szymanska M.M., Gillespie R.A., Pak T.R. 17 β -Estradiol Is Required for the Sexually Dimorphic Effects of Repeated Binge-Pattern Alcohol Exposure on the HPA Axis during Adolescence // *PLoS One*. 2012. V. 7. Art. 2.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0032263>
 135. Raber J., Rola R., LeFevour A., Morhardt D., Curley J., Mizumatsu S., VandenBerg S.R., Fike J.R. Radiation-induced cognitive impairments are associated with changes in indicators of hippocampal neurogenesis // *Radiat. Res*. 2004. V. 162. № 1. P. 39–47.
 136. Rabin B.M., Hunt W.A. Interaction of haloperidol and area postrema lesions in the disruption of amphetamine-induced conditioned taste aversion learning in rats // *Pharmacol. Biochem. Behav*. 1989. V. 33. № 4. P. 847–851.
 137. Rabin B.M., Joseph J.A., Hunt W.A., Dalton T.B., Kandasamy S.B., Harris A.H., Ludewigt B. Behavioral endpoints for radiation injury // *Adv. Space. Res*. 1994. V. 14. № 10. P. 457–466.
 138. Rabin B.M., Joseph J.A., Shukitt-Hale B., McEwen J. Effects of exposure to heavy particles on a behavior mediated by the dopaminergic system // *Adv. Space. Res*. 2000. V. 25. № 10. P. 2065–2074.
[https://doi.org/10.1016/S0273-1177\(99\)01014-5](https://doi.org/10.1016/S0273-1177(99)01014-5)
 139. Rabin B.M., Joseph J.A., Shukitt-Hale B. Heavy particle irradiation, neurochemistry and behavior: thresholds, dose-response curves and recovery of function // *Adv. Space. Res*. 2004. V. 33. № 8. P. 1330–1333.
 140. Rabin B.M., Joseph J.A., Shukitt-Hale B. A longitudinal study of operant responding in rats irradiated when 2 months old // *Radiat. Res*. 2005. V. 164. № 4. Pt 2. P. 552–555.
 141. Ray J., Hansen S., Waters N. Links between temperamental dimensions and brain monoamines in the rat // *Behav. Neurosci*. 2006. V. 120. № 1. P. 85–92.
<https://doi.org/10.1037/0735-7044.120.1.85>
 142. Reddick W.E., White H.A., Glass J.O., Wheeler G.C., Thompson S.J., Gajjar A., Leigh L., Mulhern R.K. Developmental model relating white matter volume to neurocognitive deficits in pediatric brain tumor survivors // *Cancer*. 2003. V. 97. № 10. P. 2512–2519.
 143. Reddick W.E., Glass J.O., Palmer S.L., Wu S., Gajjar A., Langston J.W., Kun L.E., Xiong X., Mulhern R.K. Atypical white matter volume development in children following craniospinal irradiation // *Neurooncology*. 2005. V. 7. № 1. P. 12–19.
 144. Redgrave P. Modulation of intracranial self-stimulation behaviour by local perfusions of dopamine, noradrenaline and serotonin within the caudate nucleus and nucleus accumbens // *Brain Res*. 1978. V. 155. № 2. P. 277–295.
 145. Robinson C.J., Burton H. Organization of somatosensory receptive fields in cortical areas 7b, retroinsula, postauditory and granular insula of *M. fascicularis* // *J. Comp. Neurol*. 1980. V. 192. № 1. P. 69–92.
<https://doi.org/10.1002/cne.901920105>
 146. Redolar-Ripoll D., Soriano-Mas C., Guillazo-Blanch G., Aldavert-Vera L., Segura-Torres P., Morgado-Bernal I. Posttraumatic intracranial self-stimulation ameliorates the detrimental effects of parafascicular thalamic le-

- sions on active avoidance in young and aged rats // *Behav Neurosci*. 2003. V. 117. № 2. P. 246–256.
147. *Reisz J., Bansal N., Qian J., Zhao W., Furdul C.M.* Effects of ionizing radiation on biological molecules—mechanisms of damage and emerging methods of detection // *Antioxid Redox Signal*. 2014. V. 21. № 2. P. 260–292.
<https://doi.org/10.1089/ars.2013.5489>
 148. *Reniers R.L., Beavan A., Keogan L., Furneaux A., Mayhew S., Wood S.J.* Is it all in the reward? Peers influence risk-taking behaviour in young adulthood // *Br. J. Psychol*. 2017. V. 108. P. 276–295.
<https://doi.org/10.1111/bjop.12195>
 149. *Roth R.H., Wolf M.E., Deutch A.Y.* Neurochemistry of midbrain dopamine system // *Psychopharmacology: The third generation of progress*. *Meltzer H.Y. N.Y.*: Ed. Raven Press, Ltd., 1987. P. 81–94.
 150. *Roth R.H., Elsworth J.D.* Biochemical pharmacology of midbrain dopamine system // *Psychopharmacology: The fourth generation of progress* / Eds. Bloom F.E., Kupfer D.J. N.Y.: Raven Press, Ltd., 1995. P. 227–243.
 151. *Ruiz-Medina J., Redolar-Ripoll D., Morgado-Bernal I., Aldavert-Vera L., Segura-Torres P.* Intracranial self-stimulation improves memory consolidation in rats with little training // *Neurobiol. Learn Mem*. 2008. V. 89. № 4. P. 574–581.
 152. *Sanchez M.C., Benitez A., Ortloff L., Green L.M.* Alterations in glutamate uptake in NT2-derived neurons and astrocytes after exposure to gamma radiation // *Radiation Res*. 2009. V. 171. № 1. P. 41–52.
 153. *Sanchez M.C., Nelson G.A., Green L.M.* Effects of protons and hze particles on glutamate transport in astrocytes, neurons and mixed cultures // *Radiation Res*. 2010. V. 174. № 6. P. 669–678.
 154. *Schilbach L., Bzdok D., Timmermans B., Fox P.T., Laird A.R., Vogeley K., Eickhoff S.B.* Introspective Minds: Using ALE Meta-Analyses to Study Commonalities in the Neural Correlates of Emotional Processing, Social & Unconstrained Cognition // *PLoS One*. 2012. V. 7. Art 2. P.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0030920>
 155. *Segura-Torres P., Capdevila-Orths L., Martin-Nicolovius M., Morgado-Bernal I.* Improvement of shuttle-box learning with pre- and post-trial intracranial selfstimulation in rats // *Behav. Brain Res*. 1988. V 29. № 1–2. P. 111–117.
 156. *Segura-Torres P., Portell-Cortius I., Morgado-Bernal I.* Improvement of shuttlebox avoidance with post-training intracranial self-stimulation, in rats: a parametric study // *Behav. Brain Res*. 1991. V. 42. № 2. P. 161–167.
 157. *Sekino Y., Kojima N., Shirao T.* Role of actin cytoskeleton in dendritic spine morphogenesis // *Neurochem. Int*. 2007. V. 51. № 2–4. P. 92–104.
<https://doi.org/10.1016/j.neuint.2007.04.029>
 158. *Setlow R.B.* The U.S. National Research Council's views of the radiation hazards in space // *Mutat. Res*. 1999. V. 430. № 2. P. 169–175.
 159. *Sharot T., Shiner T., Brown A.C., Fan J., Dolan R.J.* Dopamine enhances expectation of pleasure in humans // *Curr. Biol*. 2009. V. 19. № 24. P. 2077–2080.
 160. *Shen X.M., Dryhurst G.* Oxidation chemistry of (–)-norepinephrine in the presence of L-cysteine // *J. Med. Chem*. 1996. V. 39. № 10. P. 2018–2029.
<https://doi.org/10.1021/jm960016t>
 161. *Sheng M., Kim M.J.* Postsynaptic signaling and plasticity mechanisms // *Science*. 2002. V. 298. № 5594. P. 776–780.
 162. *Shinder M.E., Taube J.S.* Differentiating ascending vestibular pathways to the cortex involved in spatial cognition // *J. Vestib. Res*. 2010. V. 20. № 1. P. 3–23.
<https://doi.org/10.3233/VES-2010-0344>
 163. *Shors T.J., Townsend D.A., Zhao M., Kozorovitskiy Y., Gould E.* Neurogenesis may relate to some but not all types of hippocampal-dependent learning // *Hippocampus*. 2002. V. 12. № 5. P. 578–584.
 164. *Shukitt-Hale B., Casadesus G., McEwen J.J., Rabin B.M., Joseph J.A.* Spatial learning and memory deficits induced by exposure to iron-56-particle radiation // *Radiat. Res*. 2000. V. 154. № 1. P. 28–33.
 165. *Schultz W.* Predictive reward signal of dopamine neurons // *J. Neurophysiol*. 1998. V. 80. № 1. P. 1–27.
 166. *Schultz W., Dickinson A.* Neuronal coding of prediction errors // *Annu. Rev. Neurosci*. 2000. V. 23. 473–500.
 167. *Shumake J., Ilango A., Scheich H., Wetzel W., Ohl F.W.* Differential neuromodulation of acquisition and retrieval of avoidance learning by the lateral habenula and ventral tegmental area // *J. Neurosci*. 2010. V. 30. № 17. P. 5876–5883
 168. *Smith P.F., Darlington C.L., Zheng Y.* Move it or lose it is stimulation of the vestibular system necessary for normal spatial memory? // *Hippocampus*. 2010. V. 20. № 1. P. 36–43.
<https://doi.org/10.1002/hipo.20588>
 169. *Smith K.S., Berridge K.C., Aldridge J.W.* Disentangling pleasure from incentive salience and learning signals in brain reward circuitry // *PNAS. USA*. 2011. V. 108. № 27. P. 255–264.
 170. *Smith P.F.* Dyscalculia and vestibular function // *Med. Hypotheses*. 2012. V. 79. № 4. P. 493–496.
<https://doi.org/10.1016/j.mehy.2012.06.032>
 171. *Song I., Haganir R.L.* Regulation of AMPA receptors during synaptic plasticity // *Trends Neurosci*. 2002. V. 25. № 11. P. 578–588.
 172. *Stella F., Cerasti E., Si B., Jezek K., Treves A.* Self-organization of multiple spatial and context memories in the hippocampus // *Neurosci. Biobehav. Rev*. 2012. V. 36. № 7. P. 1609–1625.
 173. *Szerb J.C., Issekutz B.* Increase in the stimulation-induced overflow of glutamate by fluoroacetate, a selective inhibitor of the glial tricarboxylic cycle // *Brain Res*. 1987. V. 410. № 1. P. 116–120.
 174. *Sayeg J.A., Birge A.A., Beam C.A., Tobias C.A.* The effects of accelerated carbon nuclei and other radiations on the survival of haploid yeast. II. Biological experiments // *Radiat. Res*. 1959. V. 10. № 4. 449–461.
<https://doi.org/10.2307/3570836>
 175. *Schwarzkopf S.B., Mitra T., Bruno J.P.* Sensory gating in rats depleted of dopamine as neonates: Potential relevance to findings in schizophrenic patients // *Biological Psychiatry*. 1992. V. 31. № 8. P. 759–773.
 176. *Swerdlow N.R., Braff D.L., Geyer M.A.* GABAergic projection from nucleus accumbens to ventral pallidum mediates dopamine-induced sensorimotor gating deficits of acoustic startle in rats // *Brain Res*. 1990. V. 532. № 1–2. P. 146–150.

177. Swerdlow N.R., Geyer M.A. Neurophysiology and neuropharmacology of short lead interval startle modification. In Dawson M.E., Schell A.M., Boehmelt A.H. (Eds.), *Startle modification: Implications for neuroscience, cognitive science, and clinical science* Cambridge: Cambridge University Press. 1999. P. 111–133.
178. Thornton E.W., Murray M., Connors-Eckenrode T., Haun F. Dissociation of behavioral changes in rats resulting from lesions of the habenula versus fasciculus retroflexus and their possible anatomical substrates // *Beh. Neurosci.* 1994. V. 108. № 6. P. 1150–1162.
179. Tobler P.N., Dickinson A., Schultz W. Coding of predicted reward omission by dopamine neurons in a conditioned inhibition paradigm // *J. Neurosci.* 2003. V. 23. № 32. P. 10402–10410.
180. Trotti D., Rossi D., Gjesdal O., Levy L.M., Racagni G., Danbolt N.C., Volterra A. Peroxynitrite inhibits glutamate transporter subtypes // *J. Biol. Chem.* 1996. V. 271. № 11. P. 5976–5979.
181. Tulving E. Episodic and semantic memory // In *Organization of Memory*. ed. Tulving E., Donaldson W. (Eds). New York: Academic. 1972. P. 381–403.
182. Ullman M.T. Contributions of memory circuits to language: the declarative/procedural model // *Cognition*. 2004. V. 92. № 1–2. P. 231–270.
183. Volicer L., Chen J.C., Crino P.B., Vogt B.A., Fishman J., Rubins J., Schenepfer P.W., Wolfe N. Neurotoxic properties of a serotonin oxidation product: possible role in Alzheimer's disease // *Prog. Clin. Biol. Res.* 1989. V. 317. P. 453–465.
184. Weyrather W.K., Ritter S., Scholz M., Kraft G. RBE for carbon track-segment irradiation in cell lines of differing repair capacity // *Int. J. Radiat. Biol.* 1999. V. 75. № 11. P. 1357–1364.
<https://doi.org/10.1080/095530099139232>
185. Wong-Ekkabut J., Xu Z., Triampo W., Tang I-M., Tieleman D.P., Monticelli L. Effect of lipid peroxidation on the properties of lipid bilayers: a molecular dynamics study // *Biophys. J.* 2007. V. 93. № 12. P. 4225–436.
<https://doi.org/10.1529/biophysj.107.112565>
186. Wrona M.Z., Dryhurst G. Oxidation of serotonin by superoxide radical: Implications to neurodegenerative brain disorders // *Chem. Res. Toxicol.* 1998. V. 11. № 6. P. 639–650.
<https://doi.org/10.1021/tx970185w>
187. Zheng Y., Darlington C.L., Smith P.F. Bilateral labyrinthectomy causes long-term deficit in object recognition in rat // *Neuroreport*. 2004. V. 15. № 12. P. 1913–1916.
<https://doi.org/10.1097/00001756-200408260-00016>
188. Zheng Y., Darlington C.L., Smith P.F. Impairment and recovery on a food foraging task following unilateral vestibular deafferentation in rat // *Hippocampus*. 2006. V. 16. P. 368–378.
<https://doi.org/10.1002/hipo.20149>
189. Zheng Y., Goddard M., Darlington C.L., Smith P.F. Long-term deficits on a foraging task after bilateral vestibular deafferentation in rats // *Hippocampus* 2009. V. 19. № 5. P. 480–486.
<https://doi.org/10.1002/hipo.20533>
190. Zhou Y., Danbolt N.C. GABA and Glutamate Transporters in Brain // *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2013. V. 11(4). Art. 165.

On Molecular and Cellular Mechanisms of Radiation-Induced Damage to Physiological Functions Associated with the Central Nervous System

O. V. Belov^{1,2}, K. V. Belokopytova^{1,3}, and A. S. Bazyan^{4,*}

¹Joint Institute for Nuclear Research, Dubna, Russia

²Dubna State University, Dubna, Russia

³Moldova State University, Chişinău, Moldova

⁴Institute of Higher Nervous Activity and Neurophysiology, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia

*e-mail: bazyan@mail.ru

The review addresses the mechanisms associated with the radiation-induced damage to the central nervous system (CNS) and their relationship with the physical characteristics of the affecting ionizing radiations. Possible relationships are described of physiological changes at the level of CNS with the primary events of energy deposition to the sensitive structures of neurons. A general description is given of the effect of ionizing radiation on the morpho-functional state of the ionotropic glutamate NMDA receptors. The roles of the functional change in glutamate receptors as well as of the neuroglial interactions and of the brain neuromodulatory systems arising in response to ionizing radiation are discussed. Particular attention is paid to comparing various molecular mechanisms in conjunction with functional changes at the level of behavior. The conclusions are formulated on the most general patterns of CNS response to exposure of ionizing radiations of different quality. In this context, the initial mechanisms forming physiological functions of CNS are described. The mechanisms of targeted emotionally motivated behavior in mammals are taken as the basis for the formation of the physiological functions of CNS.

Keywords: central nervous system, ionizing radiation, molecular and system mechanisms, targeted behavior and disorders