

РАННИЕ ЭФФЕКТЫ ИОНИЗИРУЮЩЕГО ВОЗДЕЙСТВИЯ ПРОТОНОВ ВЫСОКИХ ЭНЕРГИЙ НА ЗРИТЕЛЬНО-МОТОРНОЕ ПОВЕДЕНИЕ ОБЕЗЬЯН

© 2022 г. Л.В. Терещенко*, И.Д. Шамсиев**, М.А. Кадочникова*,
Е.А. Красавин***, А.В. Латанов*

*Биологический факультет Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова,
119234, Москва, Ленинские горы, 1/12

**Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН, 117485, Москва, ул. Бутлерова, 5а

***Объединенный институт ядерных исследований, 141980, Дубна Московской области, ул. Жолио-Кюри, 6

E-mail: latanov@neurobiology.ru

Поступила в редакцию 29.11.2021 г.

После доработки 29.11.2021 г.

Принята к публикации 06.12.2021 г.

В условиях дальних космических полетов радиационные воздействия галактических космических лучей на организм человека приводят к риску ранних поражений центральной нервной системы и, как следствие, нарушениям операторской деятельности космонавтов. У трех обезьян *Macaca mulatta* исследовано выполнение зрительно-моторной инструментальной условнорефлекторной задачи, включающей зрительно-вызванные саккады и мануальные реакции. Двух обезьян подвергли однократному краниальному облучению протонами (170 МэВ, 3 Гр), у третьей – однократно облучали протонами (155 МэВ, 3 Гр) теменную кору. В течение трех месяцев после облучения инструментальный рефлекс упрочивался у всех обезьян. Через 20–30 суток после облучения у всех обезьян увеличивались латентные периоды саккад и мануальных инструментальных реакций, которые высоко коррелировали. Такие эффекты сохранялись в последующие два месяца. Облучение теменной коры оказывало более выраженные эффекты на латентные периоды саккад и мануальных реакций. Полученные результаты свидетельствуют об устойчивости системных механизмов условнорефлекторной деятельности к радиационному воздействию протонами. Однако при этом возможны нарушения функционирования систем внимания и исполнительного контроля, что отразилось на временных характеристиках движений глаз и рук.

Ключевые слова: ионизирующая радиация, протоны, обезьяны, инструментальный рефлекс, саккады, латентные периоды.

DOI: 10.31857/S0006302922020168

Во время продолжительных космических полетов за пределами магнитосферы Земли радиационные воздействия галактических космических лучей на организм человека становятся основным лимитирующим фактором, который может привести к нарушениям жизненно важных функций, включая функции центральной нервной системы [1–4]. Значительное число работ по эффектам воздействия различных ионизирующих излучений на поведение и когнитивную деятельность животных выполнено на лабораторных грызунах [1, 5–10]. Такие исследования при всей их масштабности и значимости не отражают эффекты радиационных воздействий на централь-

ную нервную систему и, как следствие, на поведение человека, в частности, на двигательные реакции, которые определяют эффективность операторской деятельности. Для таких исследований необходимы модельные эксперименты на обезьянах. Исследования на обезьянах в мировой литературе встречаются значительно реже, чем исследования на других животных, весьма далеких по развитию центральной нервной системы от таковой у приматов. Первые исследования воздействий различных типов радиационных излучений с разными дозами на состояние и поведение приматов датируются 1970–1980-ми годами. Так, в работе [11] исследовали снижение эффективности выполнения когнитивной задачи задержанного выбора по образцу (англ.: *delayed match-to-sample*) у обезьян в зависимости от дозы гамма-

Сокращения: ПС – периферический стимул, ЦС – центральный стимул, ЛП – латентный период.

облучения, испускаемого ядрами ^{60}Co . В результате исследований показано, что уже при дозе около 500 рад (5 Гр) в расчете на среднюю часть тела отмечались ранние когнитивные нарушения.

Исследования радиационных воздействий на организм млекопитающих, включая человека, широко представлены в мировой литературе (см. обзоры [6–8, 12]). В этих исследованиях освещаются поведенческие, когнитивные, клеточные и молекулярные эффекты различных видов ионизирующей радиации, также различающейся по энергии и временным схемам облучения. В соответствии с задачами нашей работы мы ограничились анализом публикаций, в которых представлены исследования по моделированию влияния радиационных излучений на организм млекопитающих в космическом пространстве, где в составе галактических и солнечных космических лучей доминируют протоны (85–92%) и альфа-частицы (7–14%) [13]. Кроме того, мы также ограничились рассмотрением только поведенческих и когнитивных эффектов ионизирующей радиации на приматов. Таких работ в мировой литературе немного, в то время как на других представителях млекопитающих (главным образом, грызунах) проведено множество исследований. Однако результаты исследований различных форм поведения грызунов при воздействии ионизирующей радиации практически невозможно транслировать на поведение приматов. Для моделирования на обезьянах элементов операторской деятельности человека необходимо исследовать зрительно опосредованные когнитивные действия, включающие тонкие манипуляции с вовлечением глаз [14] и рук [15, 16]. Зрительная система приматов существенно сложнее по сравнению с таковой у грызунов, а регуляция тонких автоматических движений глаз и рук у приматов происходит с участием высоко развитой (по сравнению с грызунами) экстрапирамидной системы.

В работе [17] у обезьян исследовали эффективность выполнения когнитивной задачи задержанного выбора по образцу в зависимости от дозы протонного облучения. По результатам этой работы впервые была установлена суммарная доза протонного излучения 3 Гр, вызывавшая нарушения когнитивной деятельности у 81% тестируемых животных. Доза 3 Гр оказалась адекватной для моделирования радиационного воздействия протонов на поведение приматов, поскольку она соответствовала интенсивности протонного излучения за пределами магнитосферы Земли, измеренной после солнечных вспышек во время полетов беспилотных аппаратов [18].

В недавней работе [19] у обезьян исследовали выполнение зрительно-моторной задачи, состоящей в мануальном сопровождении зрительной

цели на мониторе джойстиком, связанным с курсором. В работе оценивали общие показатели зрительно-моторного поведения — количество инициированных самими же животными проб и долю успешных проб при совмещении курсора джойстика с целью. Оказалось, что однократное краниальное облучение протонами (170 МэВ, доза 3 Гр) в течение последующих 40 дней не вызвало каких-либо системных нарушений зрительно-моторного поведения животных. В дальнейшем эти же животные были подвергнуты облучению ионами углерода ^{12}C (160 МэВ, доза 1 Гр). В отличие от протонного облучения ионами ^{12}C приводило к снижению эффективности выполнения задачи по прослеживанию. Задача по прослеживанию цели обезьянами имитирует некоторые элементы операторской деятельности. К сожалению, в данном исследовании не было проведено какого-либо анализа количественных показателей мануального сопровождения цели — траекторий, длины трека, точности слежения и временных характеристик.

До настоящего времени в работах по изучению когнитивных нарушений у обезьян, вызванных ионизирующей радиацией, использовали экспериментальные задачи, не позволяющие раскрыть количественные показатели ключевых компонентов операторской активности, а именно, амплитудно-временные характеристики движений глаз и рук, обеспечивающих зрительно-моторную деятельность. Используя инструментальные задачи с вовлечением движений глаз и рук, у обезьян возможно исследовать глазодвигательные и мануальные составляющие операторской деятельности [14, 15]. Амплитудно-временные характеристики движений глаз и рук отражают эффективность когнитивных процессов, обеспечивающих пилотирование космических аппаратов и манипуляции разнообразным бортовым оборудованием, таких как поиск и восприятие зрительных объектов, ресурсы внимания и его переключение, а также различные формы высокоточных манипуляций [20]. Таким образом, в экспериментах на обезьянах при воздействии на их мозг различных ионизирующих излучений с определенными дозами могут быть оценены радиационные риски, приводящие к нарушениям операторской деятельности у человека в дальних космических экспедициях.

С целью моделирования эффектов ионизирующей радиации на операторскую деятельность человека в настоящей работе поставлена цель исследовать влияние краниального облучения протонами высоких энергий на временные характеристики зрительно вызванных саккад и мануальных реакций у обезьян при осуществлении зрительного инструментального рефлекса.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование выполнено на трех самцах *Macaca mulatta* – O1, O2 и O3 в возрасте 16, 13 и 8 лет соответственно и массой 6–7 кг.

В экспериментах обезьян обучали выполнению зрительно вызванных саккад в направлении периферических стимулов (ПС), предъявляемых на мониторе в пределах зрительного поля размерностью $39^\circ \times 26^\circ$. После фиксации взором ПС животные выполняли мануальные реакции для получения подкрепления. Такие условия зрительной стимуляции с выполнением саккад и мануальных инструментальных реакций имитируют зрительно опосредованную деятельность человека-оператора.

Стимулы предъявляли на ЭЛТ-мониторе Mitsubishi Diamond Pro 2070SB диагональю 22" (режим VGA Mode, разрешение 640×480 пикселей, частота вертикальной развертки 160 Гц), располагаемом на расстоянии 51 см от глаз животного. Освещенность экрана монитора темно-зеленого цвета составляла 0.25 Лк на уровне глаз. В экспериментах в начале каждой пробы обезьян обучали фиксировать взгляд на центральном стимуле (ЦС), а затем выполнять зрительно-вызванные саккады в направлении ПС и фиксировать на нем взгляд. Оба стимула (ЦС и ПС) белого цвета и квадратной формы (со стороной 0.38°) составляли контраст с фоном 0.96. Обезьяны фиксировали взор на ПС, чтобы уловить его незначительное потемнение («пригасание»), уменьшающее его контраст с фоном до 0.90.

Животных обучали совершать двигательную реакцию ипсилатеральной рукой (левым или правым рычагом «на себя») в ответ на «пригасание» ПС, который предъявляли слева или справа центральной вертикальной оси. При предъявлении ПС по этой оси подкрепляли движения любой рукой. Корректные мануальные ответы (на «пригасание» ипсилатеральных стимулов и любой рукой на стимулы по центральной вертикальной оси) подкрепляли фруктовым соком в объеме 0.2 мл. ЦС предъявляли в течение 500–800 мс, ПС – в течение 800–1000 мс, ПС уменьшенной яркости – 1200 мс. ПС включали синхронно с выключением ЦС. Временной интервал между пробами составлял 500–800 мс при выключении всех стимулов (рис. 1а). Все переменные интервалы варьировали в случайном порядке с дискретностью 100 мс. Движения рычага оцифровывали с частотой 100 Гц. Эксперименты проводили в автоматическом режиме с использованием оригинального аппаратно-программного комплекса [14, 15]. Вся процедура адаптации обезьяны к установке с последующим обучением детально описана в работах [16, 21].

Движения левого глаза регистрировали с использованием высокоскоростной цифровой ка-

меры FastVideo-250 (НПО «Астек», Россия) с частотой 200 Гц (O1) и 500 Гц (O2, O3) [22]. Видеорегистрацию осуществляли в условиях ИК-подсветки глаза с использованием матрицы из 28 ИК-светодиодов (L-53SF6C, $\lambda_{\text{пик}} = 860$ нм), расположенных радиально для равномерного освещения. Видеокамеру располагали с левой стороны монитора на уровне его полувывсоты, а главная оптическая ось ее объектива образовывала угол 25° с оптической осью глаза животного. Во время экспериментов голову животных полужестко фиксировали с использованием пластикового шлема, изготовленного по индивидуальной форме головы. Видеопоток синхронизировали со стимулами посредством двух инфракрасных светодиодов, состояние которых (включено/выключено) синхронно включению/выключению ЦС и ПС. ПС предъявляли в 34-х положениях с различным эксцентриситетом симметрично относительно ЦС (рис. 1б).

Однократное краниальное облучение протонами O1 и O2 проводили на фазотроне Лаборатории ядерных исследований Объединенного института ядерных исследований (Дубна, Московская обл.). Энергия протонов составляла 170 МэВ, сечение пучка – 8×8 см, длительность облучения – 5 мин, а суммарная доза – 3 Гр. У O3 однократно облучали протонами в пике Брэгга (155 МэВ, 3 Гр, 5 мин) теменную кору (билатерально), локализацию которой определяли по результатам компьютерной томографии (описание подготовки и процедуры облучения приведено в работе [16]. С обезьяной O2 за 100 суток перед облучением протонами там же также было проведено ложное (контрольное) облучение, то есть с животным были проведены такие же манипуляции, как и при облучении протонами, за исключением собственно облучения.

Для обработки видеоизображений глаза с целью выделения саккад использовали оригинальное программное обеспечение [22, 23]. В зарегистрированных траекториях движений глаза выделяли саккады с использованием комбинации методов дисперсионного и скоростного критериев с дальнейшим нахождением момента начала (латентного периода, ЛП) целенаправленной саккады к ПС. ЛП движений рук определяли по моменту превышения заданной амплитуды хода активного рычага.

ЛП саккад и мануальных реакций усредняли по всем корректным реакциям в течение одного экспериментального дня (сессии). Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета программ Minitab 17. Для оценки линейной связи между долями корректных проб и последовательными экспериментальными сессиями, а также между ЛП саккад и мануальных реакций использовали коэффициент Пирсона (r).

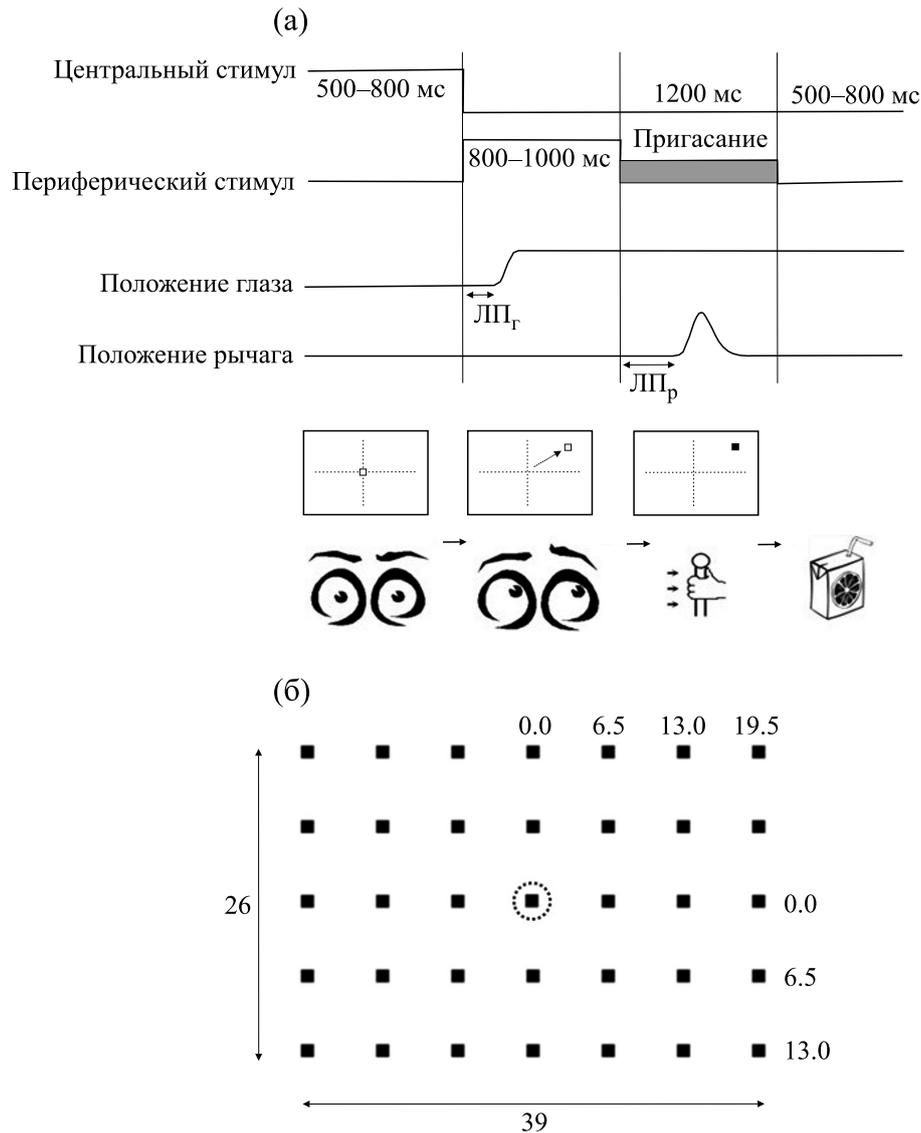


Рис. 1. (а) – Временная схема предъявления стимулов. $ЛП_r$ – ЛП саккады на ПС, $ЛП_p$ – ЛП движения руки. (б) – Пространственная схема предъявления стимулов. Окружностью отмечено положение ЦС, квадратами отмечены возможные положения ПС. Указаны угловые расстояния ПС от ЦС и общий размер поля предъявления стимулов в градусах.

Для сравнения ЛП саккад и мануальных реакций использовали t -критерий Стьюдента. Для оценки динамики параметров использовали метод линейного регрессионного анализа. Разброс параметров представлен стандартной ошибкой среднего.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Эффективность инструментальной условнорефлекторной деятельности. В течение всего периода экспериментов три обезьяны продемонстрировали относительно стабильный уровень выполнения инструментального условного рефлекса. Доли корректных реакций (в ответ на «пригаса-

ние» ПС), рассчитанные для каждого дня наблюдений, варьировали в относительно узких диапазонах – 75–90% у обезьян О1 и О3 и 80–95% у обезьяны О2 (рис. 2). В остальных случаях животные либо совершали реакцию в ответ на ПС, не дожидаясь его «пригасания» (опережающие движения), либо совершали «запаздывающие» ответы (по истечении времени экспозиции ПС уменьшенной яркости), либо не совершали никакого движения («отказы»). Эффективность инструментальной деятельности незначительно увеличивалась в течение трех месяцев после ложного облучения у обезьяны О2 (рис. 2а), что объясняется монотонным упрочением условного рефлекса в течение длительного периода времени. Облу-

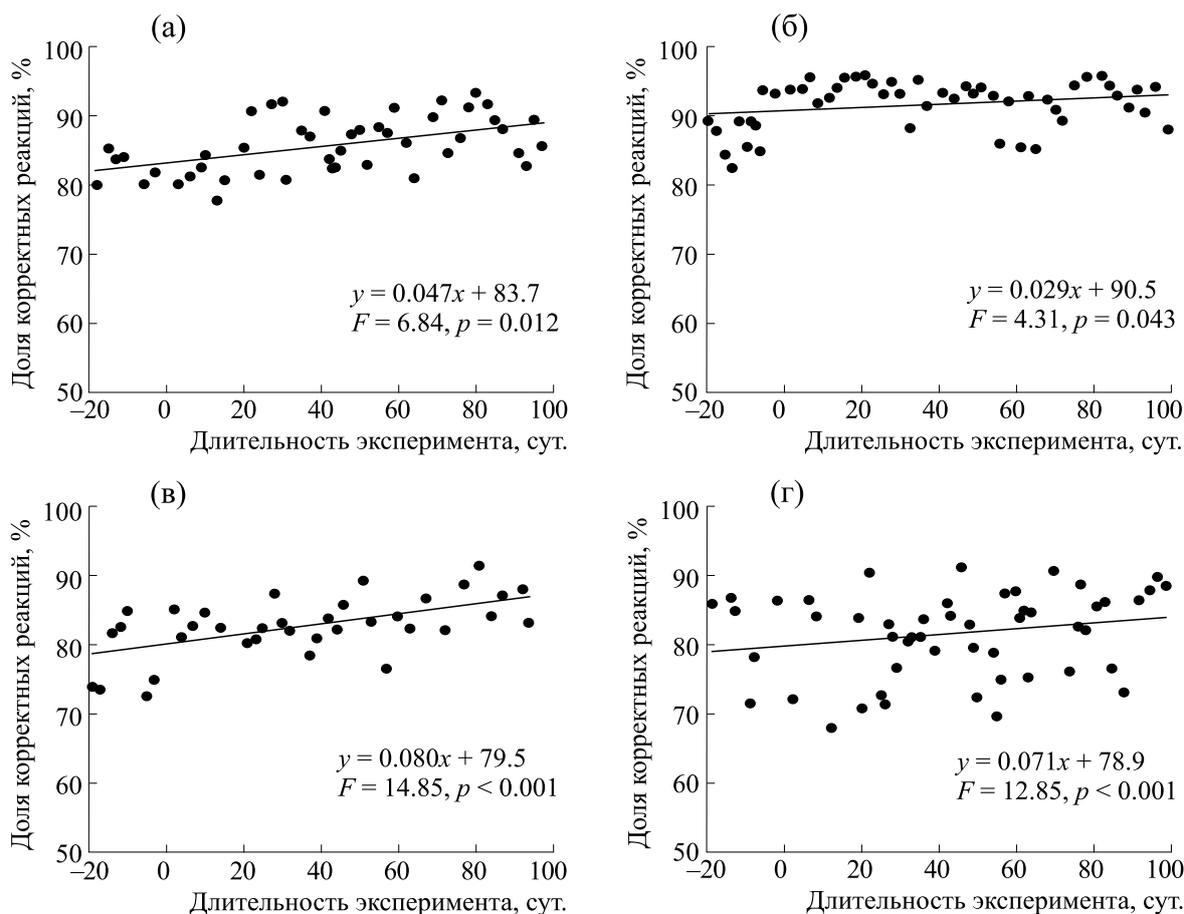


Рис. 2. Динамика долей корректных реакций у обезьян: (а) — ложное облучение обезьяны О2; (б), (в) и (г) — краниальное облучение обезьян О2, О1 и О3 соответственно; «0» — день проведения ложного/протонного облучения.

чение протонами не оказало негативного действия на эффективность инструментального поведения у всех обезьян, тем более, что доли успешных реакций у них даже незначительно, но достоверно возрастали в течение периода наблюдений, о чем свидетельствуют статистически значимые показатели уравнений линейной регрессии. Следует отметить высокую вариабельность доли корректных инструментальных реакций у обезьяны О3, у которой селективно (в пике Брэгга) облучали теменную кору. Такие результаты свидетельствуют об устойчивости инструментальной условнорефлекторной деятельности обезьян к радиационному воздействию протонов и, вероятно, отражают упрочение рефлекса в результате длительного периода тренировок.

Необходимо отметить, что обезьяны существенно различались по работоспособности, что можно объяснить их индивидуальными особенностями, в частности, различиями уровня мотивации в экспериментах. Так, обезьяна О1 совершала в течение одной сессии в среднем 1105 ± 56 , а обезьяны О2 и О3 — соответственно 624 ± 28 и

561 ± 32 успешных проб, что составляло высоко достоверные различия ($t = 7.62, df = 43, p < 0.001$ — между обезьянами О1 и О2; $t = 8.41, df = 47, p < 0.001$ — между обезьянами О1 и О3). Среднее число успешных проб у обезьян О2 и О3 статистически не различались ($t = 1.47, df = 81, p = 0.145$). Следует отметить, что у обезьяны О2 после ложного облучения среднее число успешных проб составляло 483 ± 29 , что оказалось высоко достоверно меньше, чем после облучения протонами ($t = -3.46, df = 82, p < 0.001$). В течение всего периода наблюдений у всех обезьян число успешных проб незначительно уменьшалось, однако коэффициенты корреляций между этим параметром и днем экспериментальной сессии имели низкие значения и оказались либо квазидостоверными ($r = -0.344, p = 0.062$; $r = -0.312, p = 0.053$ для обезьян О1 и О2 соответственно), либо недостоверным ($r = -0.104, p = 0.495$ для обезьяны О3). При ложном облучении у обезьяны О2 декремента числа успешных проб по мере сессий не наблюдалось ($r = -0.063, p = 0.679$).

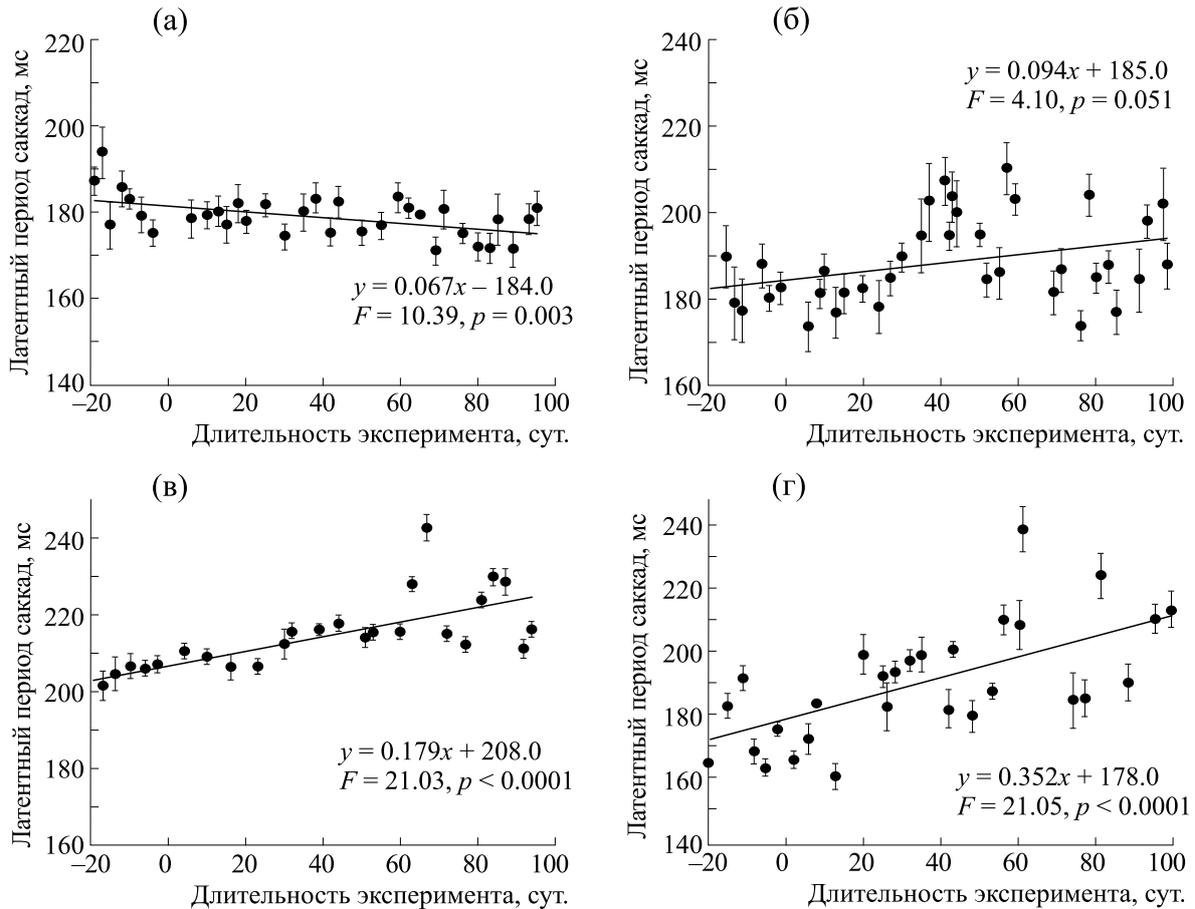


Рис. 3. Динамика ЛП саккад у обезьян в зависимости от времени эксперимента. Линии отражают графики линейных регрессий. Приведены линейные уравнения регрессий и статистические показатели их значимости. Остальные обозначения как на рис. 2.

Латентные периоды саккад и мануальных реакций. Временные характеристики движений глаз и рук являются ключевыми для обеспечения успешной зрительно опосредованной операторской деятельности у человека, включающей перцептивные, интегративные и исполнительные процессы. В связи с этим мы исследовали ЛП саккад и корректных мануальных инструментальных реакций в течение 20 суток до облучения у обезьян О1 и О3, в течение трех месяцев после ложного (контрольного) облучения у обезьяны О2 и в течение трех месяцев после облучения протонами у всех обезьян.

После ложного облучения ЛП саккад у обезьяны О2 незначительно, но достоверно уменьшались в течение 3-х месяцев, свидетельствуя о некотором улучшении глазодвигательной деятельности (рис. 3а). После облучения протонами у обезьян О1 и О3 отмечалось существенное монотонное возрастание ЛП саккад (рис. 3в,г). Следует отметить, что крайние значения линии регрессии у обезьяны О3 различались на 45 мс (рис. 3г),

а у обезьяны О1 — на 25 мс (рис. 3в). Кроме того, в целом положительная динамика ЛП саккад у обезьяны О3 характеризуется высокой вариабельностью их значений. По-видимому, это свидетельствует о более выраженном эффекте облучения теменной коры в пике Брэгга на ЛП саккад. У обезьяны О2 такое увеличение носило нерегулярный характер, и положительная динамика ЛП саккад оказалась квазидостоверной (рис. 3б).

Аналогичные результаты получены для ЛП мануальных реакций у обезьян О1 и О3 (рис. 4в,г), у которых ЛП рук увеличивались в течение всего периода наблюдений. Крайние значения линии регрессии у обезьяны О3 различались почти на 60 мс (рис. 4г), а у обезьяны О1 — только на 30 мс (рис. 4в). Это свидетельствует о более выраженном эффекте облучения теменной коры в пике Брэгга не только на ЛП саккад, но и на ЛП мануальных реакций. По истечении трех месяцев у обезьяны О1 ЛП рук уменьшились почти до референсных значений, свидетельствуя об ослаблении эффектов радиации. Следует отметить высокую

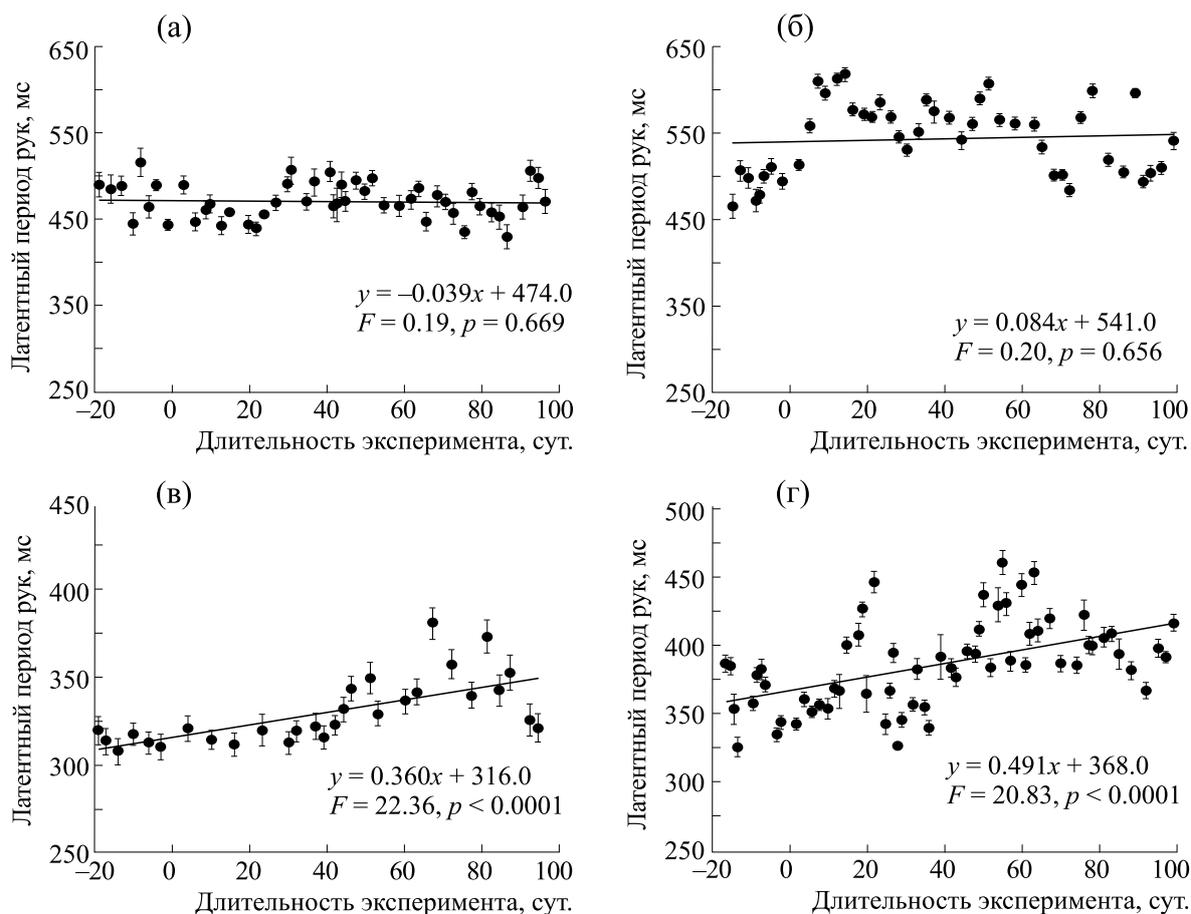


Рис. 4. Динамика ЛП мануальных реакций у обезьян в зависимости от времени эксперимента. Обозначения как на рис. 3.

вариабельность ЛП рук у обезьяны О3 в течение всего периода наблюдений и их устойчивую положительную динамику. У обезьяны О2 после ложного обучения ЛП рук не изменялись, а после облучения протонами скачкообразно увеличивались в среднем на 90 мс в период 7–58 суток, а в последующий месяц снижались в среднем на 45 мс. Это свидетельствует об некотором ослаблении эффекта облучения на ЛП рук после двух месяцев.

Кроме того, нами выявлена высокая корреляция между ЛП саккад и рук у всех обезьян: $r = 0.756$ ($p < 0.0001$), $r = 0.614$ ($p = 0.015$) и $r = 0.594$ ($p = 0.006$) для обезьян О1, О2 и О3 соответственно.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

В мировой научной литературе по воздействию ионизирующей радиации на поведение обезьян отсутствуют работы, в которых исследованы амплитудно-временные характеристики движений глаз и рук при выполнении зрительно-моторных задач. В нашей работе мы исследовали

ЛП двигательных реакций — зрительно вызванных саккад и движений рук при выполнении зрительно-моторной инструментальной задачи. Аналогичные движения совершает человек-оператор при выполнении разнообразной зрительно-моторной деятельности.

Абсолютное большинство работ по исследованию влияния высокоэнергетических протонов, составляющих существенную часть спектра космического излучения, на различные формы поведения (научение, когнитивное поведение) проведены на лабораторных крысах. Так, в работах научной группы Б.Р. Рабина изучали воздействие облучения всего тела крыс протонами высоких энергий (250 МэВ) с различными дозами (1.5–4.0 Гр) на показатели пищедобывательного оперантного поведения [9] и условнорефлекторной вкусовой аверсии [24], а также на пространственное обучение в тесте Морриса [24]. По данным этих авторов, протонное облучение не оказало влияния на показатели как оперантного, так и рефлекторного поведения в течение последующих нескольких дней.

Безусловный интерес представляют и отечественные работы, проведенные в ИМБП РАН. В противоположность предыдущим исследованиям в работе [25] у лабораторных крыс показано ухудшение пространственной дискриминации стимулов с пищевым подкреплением в Т-образном лабиринте после краниального облучения протонами в пике Брэгга (170 МэВ, дозы 1 и 2 Гр). В то же время такое облучение не повлияло на выработку и воспроизведение условной реакции пассивного избегания. Различия в результатах процитированных работ, по-видимому, определяются тем, что краниальное облучение в пике Брэгга оказывает больший ионизирующий эффект из-за большего коэффициента линейной передачи энергии [26].

При несомненной ценности исследований влияния радиационных воздействий на поведенческие параметры грызунов их результаты некорректно транслировать на более сложное поведение приматов, включая человека. Поэтому аналогичные исследования на приматах имеют принципиальное значение для дальнейших шагов по проблемам безопасности космических полетов, касающихся оценки радиационных рисков для здоровья человека и возможных когнитивных нарушений, а также обоснования приемлемых средств защиты от ионизирующей радиации. В мировой литературе таких исследований значительно меньше, что обуславливает их особую ценность.

Для изучения поведенческих нарушений при радиационных воздействиях, моделирующих такие условия в дальнем космосе, у приматов чаще всего исследуют когнитивное поведение с вовлечением различных составляющих высших мозговых процессов, таких как восприятие, рабочая память и др. [10, 11, 17, 19]. При обосновании выбора для исследования когнитивных аспектов поведения исследователи справедливо полагают, что различные виды условных рефлексов являются универсальной и простой формой поведения, и условнорефлекторные эффекты доступнее изучать у грызунов. На протяжении многих лет с целью исследования устойчивости когнитивных процессов к радиации часто используют когнитивную задачу задержанного выбора по образцу, выполнение которой вовлекает перцептивные и мнемические процессы [10, 11]. Необходимо отметить, что подобных работ крайне мало, и они различаются по видам, способам и временным схемам облучения. Результаты этих исследований свидетельствуют, что эффективность выполнения такой задачи снижается как при однократном гамма-облучении всего тела животного в дозе 5 Гр [11], так и при краниальном хроническом рентгеновском облучении (40 Гр, восемь сеансов по 5 Гр в течение четырех месяцев) [10]. В последней ра-

боте радиационный эффект прямо зависел от сложности задачи (от двух до шести альтернатив при выборе), и эффективность выполнения задачи монотонно снижалась на протяжении семи месяцев наблюдений после последнего сеанса облучения. Исследования влияния протонного облучения с интенсивностью сравнимой с таковой в космическом пространстве за пределами магнитосферы Земли (3 Гр и меньше) [18] на когнитивную деятельность обезьян встречаются редко. Так, в работе [19] после облучения протонами в дозе 3 Гр не было выявлено каких-либо нарушений выполнения когнитивной задачи по мануальному прослеживанию цели с использованием джойстика.

В соответствии с целями нашей работы мы исследовали влияние протонного облучения на условнорефлекторное инструментальное поведение обезьян. Исходя из литературных сведений об отсутствии каких-либо эффектов радиации при краниальном облучении протонами на когнитивное поведение обезьян [19] и условнорефлекторное поведение крыс [9, 24] мы ожидали получить такие же результаты. Действительно, мы не выявили негативного эффекта протонного облучения в дозе 3 Гр на условнорефлекторное инструментальное поведение у всех обезьян (рис. 2). Напротив, доли корректных реакций увеличивались после облучения, что свидетельствует об устойчивости простых форм поведения к таким дозам радиации.

В литературе отсутствуют работы, в которых исследованы тонкие движения глаз и рук приматов при выполнении зрительно-моторных задач, составляющих базовые компоненты операторской зрительно-моторной деятельности. В нашей работе у двух обезьян (О1 и О2) при краниальном облучении протонами мы выявили увеличение ЛП зрительно-вызванных саккад и мануальных реакций спустя один месяц после облучения. Такие эффекты у обезьяны О1 сохранялись в последующие два месяца (рис. 3в), а у обезьяны О2 ослаблялись после двух месяцев (рис. 3б). Эти обезьяны отличались по динамике исследуемых параметров. Так, у обезьяны О1 ЛП рук увеличивались на одну неделю позже (рис. 4в), чем ЛП саккад, а у обезьяны О2 ЛП рук увеличивались спустя неделю (рис. 4б), а ЛП саккад – спустя месяц после облучения. Краниальное облучение влияет на все области мозга, обеспечивающие выполнение обезьянами зрительно-моторной задачи, поэтому замедление ЛП глазодвигательных и мануальных реакций происходило параллельно, что подтверждается высокими корреляциями между этими параметрами. Это свидетельствует об общих механизмах воздействия ионизирующей протонной радиации на зрительно-опосредованные двигательные процессы.

Негативные эффекты протонов на ЛП саккад и рук напоминали таковые при развитии у обезьян метилфенилтетрагидропиридин-вызванного паркинсоноподобного синдрома на предсимптомной стадии [27]. Можно предположить, что сходство эффектов протонов и нейротоксина метилфенилтетрагидропиридина на ЛП двигательных реакций частично заключается в дисфункции базальных ганглиев, которые вовлечены в осуществление произвольных движений глаз и рук [28].

Теменная кора вовлечена в осуществление пространственной задачи – совершение зрительно-вызванной саккады в определенную позицию, поэтому при ее селективном облучении в пике Брэгга мы ожидали обнаружить наиболее выраженные отличия в изменении ЛП зрительно-вызванных движений (саккад и рук). При таком способе облучения повреждающий эффект протонов существенно увеличивается при их замедлении (в пике Брэгга) в теменной коре [26]. Действительно у обезьяны ОЗ такое облучение вызвало более выраженную положительную динамику как ЛП саккад (рис. 3г), так и ЛП рук (рис. 4г). У обезьяны ОЗ кроме положительной динамики ЛП саккад и рук также отмечались существенные вариации не только этих параметров, но и долей корректных реакций (рис. 2г). Предположительно, такие результаты свидетельствуют о нестабильности процессов пространственной обработки в результате облучения теменной коры в пике Брэгга. Это свидетельствует о существенной роли этой области коры в обеспечении пространственного анализа зрительной сцены в зрительномоторном поведении.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные результаты свидетельствуют об устойчивости условнорефлекторного инструментального поведения обезьян к протонам высоких энергий используемой дозы. При этом мы выявили ранние негативные эффекты протонной радиации на временные характеристики зрительно вызванных саккад и мануальных реакций. Предположительно, такие эффекты могут проявиться в ухудшении временных параметров операторских действий человека, что может быть критично для сложной и разнообразной деятельности человека в условиях дальних космических экспедиций.

ФИНАНСИРОВАНИЕ РАБОТЫ

Исследование выполнено при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант № 17-29-01027офи_м), в рамках Государственного задания МГУ имени М.В. Ломоносова (научный проект № 121032500080-8), и ча-

стично при поддержке Междисциплинарной научно-образовательной школы Московского университета «Мозг, когнитивные системы, искусственный интеллект».

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Все действия с животными выполняли в соответствии с требованиями Директивы Европейского парламента и Совета Европейского Союза (2010/63/EU) об использовании животных для экспериментальных исследований.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. А. И. Григорьев, Е. А. Красавин и М. А. Островский, Вестн. РАН **87** (1), 65 (2017).
2. J. C. Chancellor, R. S. Blue, K. A. Cengel, et al., *NPJ Microgravity*, **4** (8) (2018).
3. F. Cucinotta, M. Alp, F. Sulzman, et al., *Life Sciences in Space Research* **2**, 54 (2014).
4. G. A. Nelson, *Radiat. Res.* **185** (4), 349 (2016).
5. M. J. Pecaut, P. Haerich, C. N. Zuccarelli, et al., *Cognitive, Affective, Behav. Neurosci.* **2** (4), 329 (2002).
6. V. S. Kokhan, M. I. Matveeva, A. Mukhametov, et al., *Neurosci. Biobehav. Rev.* **71**, 621 (2016).
7. V. K. Parihar, B. D. Allen, C. Caressi, et al., *Sci. Rep.* **6**, 34774 (2016).
8. F. Kiffer, M. Boerma, and A. Allen, *Life Sciences in Space Research* **21**, 1 (2019).
9. B. M. Rabin, L. L. Buhler, J. A. Joseph, et al., *J. Radiat. Res.*, **43** Suppl., 225 (2002).
10. M. E. Robbins, J. D. Bourland, J. M. Cline, et al., *Radiat. Res.* **175** (4), 519 (2011).
11. A. Bruner, V. Bogo, R. K. Jones, *Radiat. Res.* **63** (1), 83 (1975).
12. D. Hladik and S. Tapio, *Mutation Research/Reviews in Mutation Research* **770** (B), 219 (2016).
13. K. Lidders, *Astrophys. J.* **591**, 1220 (2003).
14. Л. В. Терещенко, С. А. Молчанов, О. В. Колесникова и др., *Журн. высш. нерв. деятельности им. И.П. Павлова* **55** (5), 639 (2005).
15. Л. В. Терещенко, С. А. Молчанов, О. В. Колесникова и др., *Журн. высш. нерв. деятельности им. И.П. Павлова* **62** (4), 431 (2012).
16. И. В. Бондарь, Л. Н. Васильева, Л. В. Терещенко и др., *Радиационная биология. Радиоэкология* **60** (4), 352 (2020).
17. V. Bogo, *Toxicology*, **49**, 299 (1988).
18. E. E. Kovalev, *Aviation, space, and environmental medicine*, **54** (12), 16 (1983).

19. А. Г. Беляева, А. С. Штемберг, А. М. Носовский и др., *Нейрохимия* **34** (2), 168 (2017).
20. P. König, N. Wilming, T. C. Kietzmann, et al., *J. Eye Mov. Res.* **9** (5), 1 (2016).
21. И. В. Бондарь, Л. Н. Васильева, Л. В. Терещенко и др., *Журн. высш. нерв. деятельности им. И.П. Павлова* **68** (4), 459 (2018).
22. В. Н. Анисимов, А. В. Краснопёров, Ф. Л. Серженко и др., в сб. *Айтрекинг в психологической науке и практике*, под ред. В.А. Барабанщикова (Когито-Центр, М., 2015), сс. 24–33.
23. А. В. Латанов, В. Н. Анисимов, Патент №2696042 (2019).
24. B. Shukitt-Hale, A. Szprengiel, J. Pluhar, et al., *Adv. Space Res.* **33** (8), 1334 (2004).
25. А. С. Штемберг, В. С. Кохан, В. С. Кудрин и др., *Нейрохимия* **32** (1), 78 (2015).
26. А. В. Агапов, В. Н. Гаевский, И. А. Гулидов и др., *Письма в ЭЧАЯ* **2**, 6 (129), 80 (2005).
27. Л. В. Терещенко и А. В. Латанов, *Журн. высш. нерв. деятельности им. И.П. Павлова* **68** (4), 496 (2018).
28. C. M. Davis, K. L. DeCicco-Skinner, R. D. Hienz, *PLoS One* **10** (12), e0144556 (2015).

Early Effects of Cranial Irradiation by High Energy Proton Beams on Oculomotor Behavior in Nonhuman Primates

L.V. Tereshchenko*, I.D. Shamsiev**, M.A. Kadochnikova*, E.A. Krasavin***, and A.V. Latanov*

**Faculty of Biology, Lomonosov Moscow State University, Leninskie Gory 1/12, Moscow, 119234 Russia*

***Institute of Higher Nervous Activity and Neurophysiology, Russian Academy of Sciences, ul. Butlerova 5a, Moscow, 117485 Russia*

****Joint Institute for Nuclear Research, ul. Joliot-Curie, Dubna, Moscow Region, 141980 Russia*

During long-term space missions, exposure to galactic cosmic radiation may place astronauts at risk of early forms of radiation-induced central nervous system damage and, as a result, influence hand and arm movements of the astronauts. Three monkeys (*Macaca mulatta*) were trained to perform an oculomotor instrumental operant conditioning task consisting of initiation of saccades towards visual stimuli and arm movements. Two monkeys were exposed to a single dose of 3 Gy from 170 MeV protons and the third monkey underwent 3 Gy of parietal cortex irradiation by the 155 MeV proton beam. For three months after the exposure, instrumental task performance got into the habit. 20–30 days after irradiation, all irradiated animals exhibited increased saccade latency and delayed feedforward activity of muscles during arm movements, there were high correlations between these functions. These effects persisted over the next two months. Exposure of rodent parietal cortex to radiation caused more pronounced effects on saccade latency and delayed feedforward activity of muscles. Our results suggest that systemic mechanisms of operant behavior are resistant to irradiation by proton beams although oculomotor function deficits and arm movement disorder may occur contributing to temporal features of eye and arm movements.

Keywords: ionizing radiation, protons, monkeys, instrumental conditioning, saccades, latency