

МОДИФИКАЦИЯ РАДИАЦИОННЫХ ЭФФЕКТОВ

УДК 615:599.323.4:57.084.1:591.51:621.3.038.628:539.1.047

СОЧЕТАННОЕ ДЕЙСТВИЕ ЗАЩИТНЫХ АГЕНТОВ И УСКОРЕННЫХ ИОНОВ УГЛЕРОДА НА ПОВЕДЕНИЕ МЫШЕЙ

© 2022 г. С. С. Сорокина^{1,*}, С. И. Паскевич¹, С. И. Заичкина¹, А. Е. Мальков¹, В. А. Пикалов²

¹ Институт теоретической и экспериментальной биофизики РАН, Пущино, Россия

² Институт физики высоких энергий им. А.А. Логунова
Национального исследовательского центра “Курчатовский институт”, Протвино, Россия

*E-mail: sorokinasvetlana.iteb@gmail.com

Поступила в редакцию 07.04.2021 г.

После доработки 09.07.2021 г.

Принята к публикации 01.09.2021 г.

Проведено исследование сочетанного действия защитных агентов (гелий-неоновый лазер, ибупрофен, мексидол) и ускоренных ионов углерода (¹²C) в дозе 3 Гр на поведение мышей. Было показано, что облученные животные не проявляют измененную модель поведения: уровень тревожности не увеличен, наблюдается более медленная по сравнению с контролем положительная динамика обучения и не наблюдается изменений в гиппокамповозависимой памяти. Дисперсионный анализ кривых обучения выявил разные коэффициенты приобретения навыка внутри экспериментальных групп, при этом самый низкий характерен для группы, облученной в дозе 3 Гр ¹²C без защитных агентов. Кроме того, анализ предпочтения новизны при тестировании на распознавание нового объекта показал, что у этой группы животных наблюдается нарушение непространственной гиппокамповосредованной кратковременной памяти.

Ключевые слова: ионы углерода, адронная радиотерапия, нейропротекторы, когнитивные нарушения, мыши

DOI: 10.31857/S0869803121060102

Необходимость изучения последствий воздействия плотноионизирующей радиации на ЦНС и поиска способов защиты обусловлена важными практическими задачами, стоящими перед современной наукой: развитием новых ядерных технологий в медицине, связанных с переходом от стандартных γ- и рентгеновской терапии к облучению ускоренными ионами, увеличением риска техногенных катастроф и увеличением дальности космических полетов, в том числе подготовкой экспедиции на Марс, во время которых организм подвергается воздействию тяжелых ионов в составе галактических космических лучей. Лучевая терапия широко используется в клинической практике для лечения различных опухолей, в том числе головного мозга. После продолжительных исследований таких пациентов стало известно, что на фоне курса проведенной лучевой терапии развивается значительный когнитивный дефицит [1, 2]. В модельных экспериментах на мышах было показано, что при облучении в дозах 2–10 Гр рентгеновского излучения развиваются когнитивные дефициты, которые сопровождаются резким угнетением взрослого нейрогенеза [3]. Данные по влиянию тяжелых заряженных частиц на структуры мозга, поведение и память противоре-

чивы и немногочисленны [4–11], поскольку подобное моделирование эффектов тяжелых ионов на ЦНС возможно при однократном облучении животных только на ускорителях заряженных частиц. По сравнению со многими тяжелыми частицами (¹H, ⁴He, ¹⁶O, ²⁸Si, ⁴⁸Ti, ⁵⁶Fe), входящими в состав космического излучения, ионам углерода до настоящего времени было уделено гораздо меньше внимания, в частности, что касается его влияния на нейрогенез. Этот факт довольно удивителен, поскольку в настоящее время облучение ионами углерода становится перспективным средством в радиационной терапии опухолей. На сегодняшний день основной целью современной терапии нейродегенеративных последствий радиационного лечения рака является активный поиск средств, способных остановить или замедлить дегенерацию и гибель предрасположенных к патологическому процессу клеток. В качестве наиболее перспективных средств защиты рассматриваются антиоксиданты, противовоспалительные соединения, нейропротекторы, а также инфракрасное и лазерное медицинское оборудование [12–16]. Ранее нами при исследовании сочетанного действия ускоренных ионов углерода с энергией 450 МэВ/н в расширенном пике Брэгга

в дозе 1.5 Гр и таких агентов как инфракрасное излучение, гелий-неоновый лазер (HeNe), голодание, CaCl₂ и ибупрофен было показано их радиозащитное действие по уровню цитогенетических повреждений в костном мозге, клеточности лимфоидных органов (тимус и селезенка) и продукции АФК в цельной крови у тотально облученных мышей [17]. Кроме того, при исследовании ранних отсроченных эффектов воздействия ускоренных ионов углерода и протонов в дозах 1.5 и 1.8 Гр на когнитивные функции мышей было показано, что облученные животные не проявляют измененную модель поведения: уровень тревожности не увеличен, ярко выражена исследовательская модель поведения, не наблюдается дефицит гиппокамповозависимой памяти. Однако в тесте долговременной памяти группа животных, локально облученная протонами, совершает меньшее число ошибок в нахождении скрытой норки-мишени, что может свидетельствовать о лучшем сохранении следов памяти [18].

Целью настоящей работы было исследование сочетанного действия защитных агентов (гелий-неоновый лазер, ибупрофен, мексидол) и ускоренных ионов углерода в дозе 3 Гр на поведение мышей.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДИКА

Двухмесячных самцов белых беспородных мышей колонии SHK (29–32 г, $n = 70$) содержали в клетках по 10 особей в виварии ИТЭБ РАН (режим освещенности – 12 ч/12 ч, свободный доступ к воде и пище). Мыши были разделены на группы: 1) облученные ионами углерода в дозе 3 Гр без защитных веществ; 2) с введением в/б раствора мексидола (10 мг/кг, один раз в сутки, 5 дней) после облучения [19]; 3) с введением в/б раствора ибупрофена (10 мг/кг, дважды в течение суток) до или после облучения [20]; 4) обработанные гелий-неоновым лазером в область носа в течение 15 с (632.8 нм, 0.7 мВт, 0.16 мВт/см²) до или после облучения; и 5) контрольные животные, подвергнутые всем тем же манипуляциям при выключенном источнике облучения. Исследование было одобрено Комиссией по биологической безопасности и биоэтике ИТЭБ РАН (протокол №23/2019). Эксперименты проводили в соответствии с требованиями Федерации европейских научных ассоциаций по содержанию и использованию лабораторных животных в научных исследованиях (FELASA).

Мышей наркотизировали ксилазин-золетиловой смесью и подвергали тотальному облучению ускоренными ионами углерода с энергией 450 МэВ/н в модифицированном пике Брэгга шириной 30 мм в дозе 3 Гр (1.6 Гр/мин) в однородном пучке, сформированным “воблер” магнитом, в помещении временного радиобиологи-

ческого стенда ускорительного комплекса У-70 (ИФВЭ НИЦ “Курчатовский институт”, Протвино). Сеанс облучения сопровождался дозиметрической пленкой “ЕВТЗ” (Gafchromic®film), закрепленной на торце контейнера с мышами со стороны падающего пучка, и контролировался при помощи нейтронного монитора.

Через 2 мес. после облучения, что соответствует срокам ранних отсроченных повреждений, для оценки общей активности и уровня тревожности, пространственного обучения, кратковременной и долговременной гиппокамповозависимой памяти использовали тест открытого поля, лабиринт Барнс и тест на распознавание нового объекта. Испытания в тесте открытого поля проводились по стандартной методике, описанной [21]. Установка представляла собой белую квадратную коробку размером 60 × 40 см, с видеокамерой, установленной на высоте 1.5 м для записи испытаний. Животные были индивидуально размещены в центре открытой арены, где для создания некомфортных условий использовали яркий свет и вентилятор. Активность животного регистрировалась в течение 4 мин. Были проанализированы такие параметры, как частота выхода и продолжительность нахождения в центре и углах установки, скорость перемещения и пройденное расстояние. Эмоциональное состояние оценивали по таким критериям, как частота и продолжительность груминга, а также количество актов урикации и дефекации. Лабиринт Барнс используется для оценки пространственного обучения и памяти. Установка, описанная [22], представляет собой круглый стол диаметром 110 см и с 20 лунками по краям. Этот тест состоит из двух фаз – обучения в течение 3 дней по три сессии в сутки и тестирования на 3-й и 9-й дни после обучения с одной сессией в сутки. Мышей приучают находить убежище под одной из лунок в течение 3 мин наблюдения, после чего мышь, самостоятельно или принудительно, помещается в норку на 2 мин. Регистрируются пройденное расстояние, скорость и время, проведенное как в “правильном” секторе, так и в других секторах в течение сессии, а также время задержки до нахождения убежища. Умеренные отрицательные подкрепления (яркий свет, вентилятор) обеспечивают дополнительную мотивацию по поиску убежища. Будучи менее стрессогенным, он служит хорошей альтернативой тесту Морриса. Для исследования нарушений функций непространственной гиппокамповозависимой кратковременной памяти был применен тест распознавания нового объекта, который основан на запоминании знакомых объектов и естественном для грызунов предпочтении новизны, что позволяет выявить избирательное действие на внимание и эпизодическую память. В ходе эксперимента на этапах обучения и тестирования регистрируется совокупное время исследу-

Таблица 1. Изменение ориентировочно-исследовательского поведения в тесте “открытое поле” у мышей, подвергнутых воздействию ускоренных ионов углерода в присутствии и в отсутствие защитных агентов
Table 1. Changes in exploratory behavior in the open field test in mice exposed to accelerated carbon ions in the presence and absence of protective agents

Группа мышей	Скорость, см/с	Расстояние, см	Частота выхода в центр	Суммарное время в центре, с
Контроль	5.32 ± 0.72	1057.67 ± 143.82	7.1 ± 2.08	6.79 ± 2.94
3 Гр ¹² С	6.32 ± 0.43	1256.28 ± 86.15	7.4 ± 1.19	4.92 ± 0.94
3 Гр ¹² С + ибупрофен	8.43 ± 0.85*	1070.41 ± 121.30	7.44 ± 2.63	6.49 ± 3.15
Ибупрофен + 3 Гр ¹² С	9.83 ± 1.53*	1301.62 ± 116.15	6.5 ± 0.93	7.26 ± 1.34
3 Гр ¹² С + гелий-неоновый лазер	8.9 ± 1.63*	1363.12 ± 152.24	8.3 ± 3.16	5.72 ± 2.48
Гелий-неоновый лазер + 3 Гр ¹² С	10.13 ± 2.04*	1376.24 ± 204.12	7 ± 1.41	8.25 ± 2.01
3 Гр ¹² С + мексидол	5.08 ± 1.02	1010.24 ± 102.34	4.33 ± 1.25	4.49 ± 0.47

дования знакомого и нового объектов и высчитывается коэффициент дискриминации (КД). Тестирование проводилось в установке “открытое поле”, с которой животные уже были знакомы. Время наблюдения занимало 5 мин с интервалом между этапами в 15–20 мин. Все поведенческие тесты сопровождалось автоматическим видеотрекингом мышей с применением специального программного обеспечения.

Анализ достоверности отличий между группами проводили с помощью *U*-критерия Манна–Уитни (уровень значимости $p < 0.05$). Статистическое сравнение кривых обучения проводили с использованием дисперсионного анализа ANOVA в программном пакете для статистического анализа IgorPro 8.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Как видно из табл. 1, у животных, облученных ускоренными ионами углерода в дозе 3 Гр в присутствии гелий-неонового лазера и ибупрофена, как до облучения, так и после, скорость перемещения выше по сравнению с контрольными мышами ($p < 0.05$). Животные из всех групп выходят в центр открытого поля с той же частотой и проводят там столько же времени, что и контроль. Для оценки исследовательской активности дополнительно анализировали вертикальную активность по числу стоек, а для оценки эмоционального состояния учитывали количество актов груминга, дефекации и уринации. Эти наблюдения необходимы для корректной оценки наличия стресса. Низкий уровень дефекации/уринации на фоне высокой локомоторной активности свидетельствует об отсутствии тревожности у экспериментальных групп по сравнению с контролем (данные не проиллюстрированы).

На рис. 1 представлены кривые обучения мышей, демонстрирующие изменение времени до нахождения убежища в лабиринте Барнс при уве-

личении времени обучения в лабиринте. Все экспериментальные группы продемонстрировали обучение в течение девяти сессий, однако наклон кривых свидетельствует о том, что они делают это медленнее контрольных. Кроме того, дисперсионный анализ кривых обучения выявил, что для животных, облученных в дозе 3 Гр ¹²С, а также в аналогичной дозе с применением мексидола или гелий-неонового лазера характерен самый низкий коэффициент обучения ($p < 0.05$) с наиболее медленной динамикой приобретения навыка у группы мышей, облученной ионами углерода в отсутствие защитных веществ.

При проведении теста на долговременную память на 2-й (проба 1) и 9-й дни (проба 2) после обучения достоверных отличий по сравнению с контрольной группой не выявлено (рис. 2). Увеличение среднего времени поиска убежища в группе мышей, облученных ионами углерода и обработанных мексидолом, было связано с возросшей долей животных, не выполнивших задачу (33 и 66% в 1-й и 2-й пробе соответственно), в то время как животные, выполнившие задачу, находили норку в те же сроки, что и контроль.

Анализ предпочтения новизны при тестировании на распознавание нового объекта показал, что коэффициент дискриминации (КД) для контрольных мышей, а также групп: 3 Гр ¹²С, 3 Гр ¹²С + мексидол, гелий-неоновый лазер + 3 Гр ¹²С, ибупрофен + 3 Гр ¹²С, 3 Гр ¹²С+гелий-неоновый лазер и 3 Гр ¹²С + ибупрофен составил 0.06, –0.09, 0.02, 0.34, 0.72, 0.27 и 0.16 соответственно. Следовательно, через 2 мес. после облучения только в группе мышей, облученной в дозе 3 Гр углерода в отсутствие защитных веществ, выявлено нарушение непространственной гиппокампопосредованной кратковременной памяти, при этом у мышей в контрольной группе и группе 3 Гр ¹²С + мексидол, предпочтение новизны наименее выражено.

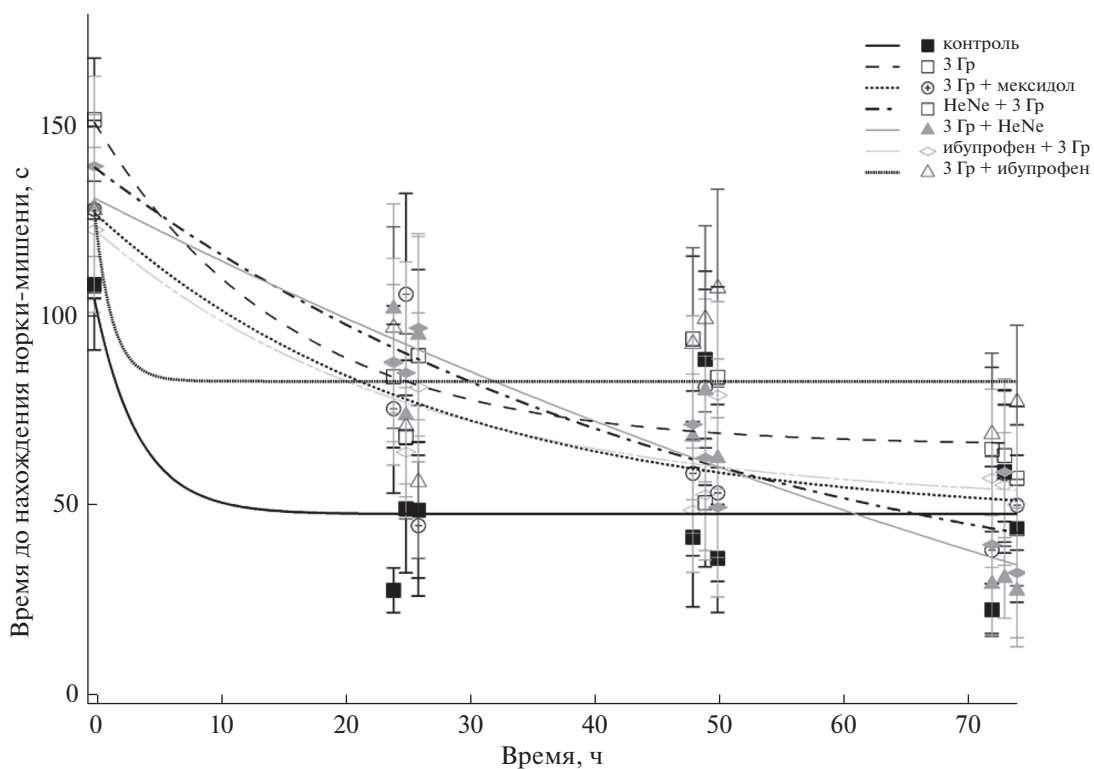


Рис. 1. Динамика обучения мышей, подвергнутых воздействию ускоренных ионов углерода в присутствии и в отсутствие защитных агентов, в лабиринте Барнс.

Fig. 1. Dynamics of learning outcomes of mice exposed to accelerated carbon ions in the presence and absence of protective agents in the Barnes maze.

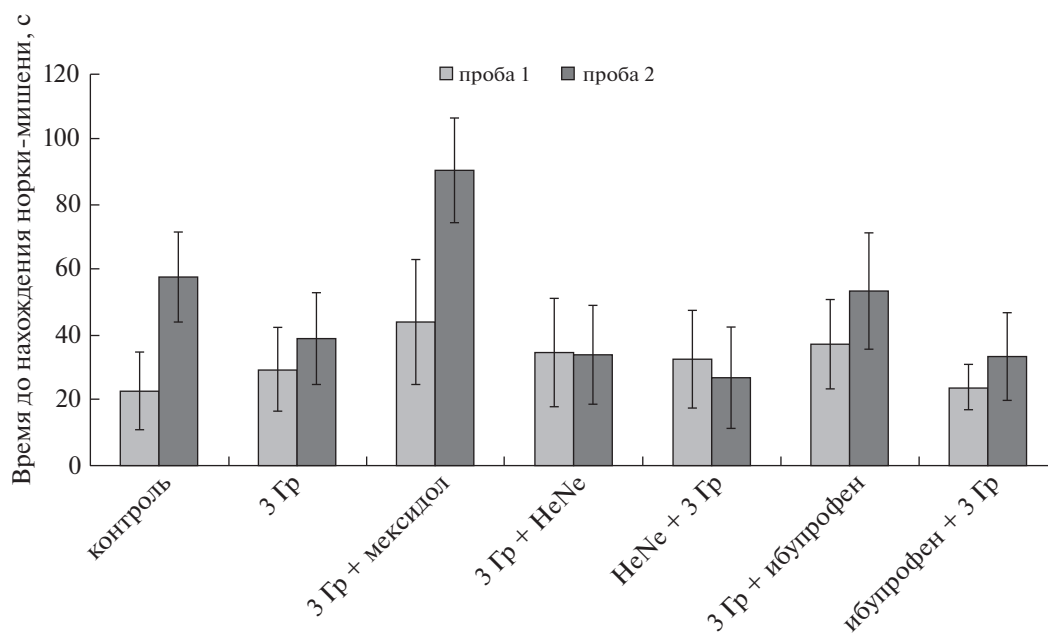


Рис. 2. Влияние ускоренных ионов углерода в присутствии защитных агентов на пространственную память мышей в лабиринте Барнс: проба 1 – тестирование животных в лабиринте на 3-й день после облучения; проба 2 – тестирование животных в лабиринте на 9-й день после облучения.

Fig. 2. The effect of accelerated carbon ions in the presence and absence of protective agents on the spatial memory of mice in the Barnes maze.

ОБСУЖДЕНИЕ

В результате проведенных экспериментов было показано, что через 2 мес. после тотального облучения мышей ускоренными ионами углерода в дозе 3 Гр как в присутствии, так и в отсутствие исследованных защитных средств (гелий-неоновый лазер, ибупрофен, мексидол) уровень тревожности не увеличен, наблюдается более медленная по сравнению с контролем положительная динамика обучения и отсутствует дефицит пространственной гиппокамповозависимой памяти, при этом в группе мышей, подвергнутых облучению без защитных агентов, наблюдаются самый низкий коэффициент обучения и нарушение непространственной гиппокамповозависимой кратковременной памяти. Литературных данных по влиянию аналогичных доз тяжелых заряженных ионов в отдаленные сроки после облучения животных не много и они противоречивы. Так, часть работ свидетельствует о том, что тяжелые заряженные частицы приводят к нарушению контекстной и пространственной памяти, влияя на процессы обучения [4, 5], в то время как другие исследователи сообщают об отсутствии влияния радиации на когнитивные способности [6]. В работе [7] на мышах было показано, что через 2 ч после тотального облучения ионами углерода в дозе 1 Гр наблюдается пониженный уровень пролиферации нейронов в зубчатой извилине, однако, через 3 мес. количество незрелых нейронов и уровень пролиферации не отличаются от контроля, свидетельствуя о способности нейрогенеза мыши восстанавливаться после негативного влияния облучения. При исследовании комбинированного тотального хронического облучения крыс γ -лучами в дозе 0.4 Гр и краниального острого облучения ионами углерода в дозе 0.14 Гр были показаны долгосрочное изменение психоэмоционального статуса и повышение эффективности пространственного обучения [8]. В работе [9] было исследовано сочетанное действие облучения протонами в дозах 1.5 и 3 Гр и антиортостатического вывешивания на крыс и показано его незначительное влияние на высшие интегративные функции ЦНС, что соотносилось со слабо выраженной модификацией концентрации моноаминов в когнитивных и эмоционально-мотивационных структурах мозга. Однако при облучении крыс ионами углерода отмечаются существенные изменения в обмене моноаминов в мозге, причем наиболее чувствительными структурами являются префронтальная кора, nucleus accumbens и гиппокамп. Стоит отметить, что исследователи при оценке влияния тяжелых ионов на поведение лабораторных животных анализируют последствия как в острый период воздействия, так и отсроченный. Так, в работе [10] показано, что через 3 мес. после облучения ионами ^{56}Fe наблюдается нарушение поведения, связан-

ного с функцией дофаминовой системы: моторного поведения, амфетамин-опосредованного теста аверсивного обучения, оперантного обусловливания. В другом исследовании было показано, что при облучении ионами ^{56}Fe даже в очень низкой дозе 0.5 Гр нарушается пространственная память, связанная с функцией гиппокампа, что было выявлено через 3 мес. после воздействия при тестировании животных в лабиринте Барнс [11].

Приведенное обсуждение показывает, что при тотальном облучении мышей ионами углерода в дозе 3 Гр можно было ожидать существенное влияние на когнитивные и эмоциональные реакции мышей с развитием негативного воздействия со временем. Полученные результаты, однако, показали, что облученные животные в ранние отдаленные сроки (2 мес.) не проявляют измененную модель поведения в тесте открытого поля и поддаются, хоть и более медленно, обучению в лабиринте Барнс, при этом отмечается нарушение непространственной гиппокамповозависимой кратковременной памяти в тесте на распознавание нового объекта. Находится ли исследуемая доза 3 Гр ниже порога воздействия, приводящего к стойким изменениям в поведении облученных мышей, или же к 2 мес. наблюдается частичное восстановление нейрогенеза — задача дальнейших исследований влияния ионов углерода в разные сроки после воздействия в присутствии и в отсутствие исследуемых агентов.

БЛАГОДАРНОСТИ

Авторы выражают благодарность Е.Н. Смирновой и А.Е. Шемякову — сотрудникам лаборатории клеточной инженерии ИТЭБ РАН (Пушино) за помощь в организации и проведении эксперимента по облучению ускоренными ионами углерода на оборудовании ускорительного комплекса У-70 (ИФВЭ НИЦ “Курчатовский институт”, Протвино).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Monje M.* Cranial radiation therapy and damage to hippocampal neurogenesis // *Develop. Disabil. Res. Rev.* 2008. V. 14. № 3. P. 238–242.
2. *Padovani L., Andre N., Constine L.S., Muracciole X.* Neurocognitive function after radiotherapy for paediatric brain tumours // *Nat. Rev. Neurol.* 2012. V. 8. № 10. P. 578–588.
3. *Rola R., Raber J., Rizk A. et al.* Radiation-induced cognitive impairments are associated with changes in indicators of hippocampal neurogenesis // *Exp. Neurol.* 2004. V. 188. № 2. P. 316–330.
4. *Cherry J.D., Liu B., Frost J.L. et al.* Galactic cosmic radiation leads to cognitive impairment and increased plaque accumulation in a mouse model of Alzheimer's disease // *PLoS One.* 2012. V. 7. № 12: e53275.
5. *Cacao E., Cucinotta F.A.* Modeling heavy-ion impairment of hippocampal neurogenesis after acute and fractionated irradiation // *Radiat. Res.* 2016. V. 186. № 6. P. 624–637.

6. *Pecaut M.J., Haerich P., Miller C.N. et al.* The effects of low-dose, high-LET radiation exposure on three models of behavior in C57BL/6 mice // *Radiat. Res.* 2004. V. 162. № 2. P. 148–156.
7. *Zanni G., Deutsch H.M., Rivera P.D. et al.* Whole-body ^{12}C irradiation transiently decreases mouse hippocampal dentate gyrus proliferation and immature neuron number, but does not change new neuron survival rate // *Int. J. Mol. Sci.* 2018. V. 19. 3078.
8. *Kokhan V.S., Shakhbazian E.V., Markov N.A.* Psycho-emotional status but not cognition is changed under the combined effect of ionizing radiations at doses related to deep space missions // *Behav. Brain Res.* 2019. V. 362. P. 311–318.
9. *Ушаков И.Б., Штемберг А.С., Красавин Е.А. и др.* Эффекты космической радиации, комбинированного воздействия радиации и других факторов космического полета на функции ЦНС в модельных экспериментах на животных // *Успехи совр. биологии.* 2018. Т. 138. № 4. С. 323–335. [*Ushakov I.B., Shtemberg A.S., Krasavin E.A. i dr.* Effekty kosmicheskoy radiatsii, kombinirovannogo vozdejstviya radiatsii i drugih faktorov kosmicheskogo poleta na funktsii CNS v model'nykh eksperimentah na zhivotnykh // *Uspekhi sovremennoy biologii.* 2018. Т. 138. № 4. С. 323–335 (In Russ.)]
10. *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.
11. *Britten R.A., Davis L.K., Johnson A.M. et al.* 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. P. 146–151.
12. *Chen H., Jacobs E., Schwarzschild M.A. et al.* Nonsteroidal antiinflammatory drug use and the risk for Parkinson's disease // *Ann. Neurol.* 2005. V. 58. P. 963–967.
13. *Asanuma M. and Miyazaki I.* Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in Parkinson's disease: possible involvement of quinone formation // *Exp. Neurol.* 2007. V. 206. P. 172–178.
14. *Xuan W., Vatansever F., Huang L. et al.* Transcranial low-level laser therapy improves neurological performance in traumatic brain injury in mice: Effect of treatment repetition regimen // *PLoS ONE.* 2013. V. 8. № 1: e53454.
15. *Johnstone D.M., Moro C., Stone J. et al.* Turning on lights to stop neurodegeneration: the potential of near infrared light therapy in Alzheimer's and Parkinson's disease // *Front. Neurosci.* 2016. V. 9: 500.
16. *Громова О.А., Торшин И.Ю., Стаховская Л.В. и др.* Опыт применения мексидола в неврологической практике // *Журн. неврологии и психиатрии.* 2018. Т. 118. № 10. С. 97–107. [*Gromova O.A., Torshin I.Yu., Stakhovskaya L.V. i dr.* Opyt primeneniya meksidola v nevrologicheskoy praktike // *Zhurnal nevrologii i psikiatrii.* 2018. Т. 118. № 10. С. 97–107 (In Russ.)]
17. *Dyukina A.R., Zaichkina S.I., Rozanova O.M. et al.* Activation of the body's natural defenses reserve of mice treated with various physico-chemical agents // *IOP Conf. Ser.: Mater. Sci. Eng.* 2019. V. 487. № 1. P. 1–6.
18. *Сорокина С.С., Заичкина С.И., Розанова О.М. и др.* Ранние отсроченные эффекты воздействия ускоренных ионов углерода и протонов на когнитивные функции мышей // *Радиационная биология. Радиоэкология.* 2020. Т. 60. № 3. С. 270–278. [*Sorokina S.S., Zaichkina S.I., Rozanova O.M. i dr.* Early delayed effect of accelerated carbon ions and protons on the cognitive functions of mice // *Radiatsionnaya biologiya. Radioekologiya.* 2020. V. 60. № 3. С. 270–278 (In Russ.)]
19. *Гребенюк А.Н., Башарин В.А., Тарумов Р.А. и др.* Сравнительное изучение эффективности генистеина, мексидола, литана и цитохрома С как средств профилактики и ранней терапии радиационных поражений // *Вестн. Рос. воен.-мед. акад.* 2013. Т. 1. № 41. С. 102–106. [*Grebenyuk A.N., Basharin V.A., Tarumov R.A. i dr.* Sravnitel'noe izuchenie effektivnosti genisteina, meksidola, litana i citohroma C kak sredstv profilaktiki i rannej terapii radiatsionnykh porazhenij // *Vestnik Rossiyskoy Voenno-meditsinskoy Akademii.* 2013. V. 1. № 41. С. 102–106 (In Russ.)]
20. *Świątkiewicz M., Zaremba M., Joniec I. et al.* Potential neuroprotective effect of ibuprofen, insights from the mice model of Parkinson's disease // *Pharmacol. Rep.* 2013. V. 65. P. 1227–1236.
21. *Christmas A.J. and Maxwell D.R.* A comparison of the effects of some benzodiazepines and other drugs on aggressive and exploratory behaviour in mice and rats // *Neuropharmacol.* 1970. V. 9. № 1. P. 17–29.
22. *Barnes D.* Stimulus equivalence and relational frame theory // *Psychol. Rec.* 1994. V. 44. P. 91–124.

Combined Effect of Protective Agents and Accelerated Carbon Ions on the Behavior of Mice

S. S. Sorokina^{a, #}, S. I. Paskevich^a, S. I. Zaichkina^a, A. E. Malkov^a, and V. A. Pikalov^b

^a Institute of Theoretical and Experimental Biophysics, Russian Academy of Sciences, Pushchino, Russia

^b Institute of High Energy Physics, National Research Center Kurchatov Institute, Protvino, Russia

[#]E-mail: sorokinasvetlana.iteb@gmail.com

The combined effect of protective agents (helium-neon laser, ibuprofen, mexidol) and 3 Gy of accelerated carbon ions (^{12}C) on the cognitive abilities of mice was studied. It was shown that the irradiated animals did not exhibit an altered behavior pattern: the level of anxiety was not increased, there was a slower positive dynamics of learning compared to the control, and there was no deficit in hippocampus-dependent memory. Analysis of variance of learning curves revealed different coefficients of skill acquisition within the experimental groups, with the lowest characteristic for the group irradiated with a dose of 3 Gy ^{12}C without protective agents. In addition, the analysis of the preference for novelty when testing for recognition of a new object showed that this group of animals has a violation of the nonspatial hippocampus-mediated short-term memory.

Keywords: carbon ions, hadron radiotherapy, neuroprotectors, cognitive impairment, mice