

УДК 616-092.9

## Влияние острого гамма-облучения головы на поведенческие и когнитивные функции мышей линии C57BL/6 SPF категории

Белкова Д.С., Игнатова О.М., Трашков А.П., Копеева М.Ю.

Национальный исследовательский центр «Курчатовский институт»  
123182, Москва, пл. Академика Курчатова, д. 1

Лучевая терапия широко используется для лечения первичных и метастатических опухолей головного мозга. При этом у пациентов могут возникать побочные эффекты, среди которых особенно выделяются неврологические расстройства. Для поиска веществ с потенциальной радиопротекторной и нейропротекторной активностью необходима разработка моделей пострадиационных нарушений, включающих поведенческие тесты, позволяющие выявить когнитивный дефицит у облученных лабораторных животных.

**Целью** настоящей работы стало выявление эффектов острого гамма-облучения головы на поведенческие и когнитивные функции мышей линии C57BL/6 SPF (Specific Pathogen Free) категории.

**Методы:** острое гамма-облучение головы мышей линии C57BL/6 в дозе 8,5 Гр от источника  $^{60}\text{Co}$ ; измерение массы тела; тесты: «Открытое поле», «Приподнятый крестообразный лабиринт», «Водный лабиринт Морриса» (ВЛМ), модель выработки условного рефлекса замирания; общий анализ крови.

**Результаты.** Облучение не оказало влияния на динамику массы тела мышей в течение 45 дней наблюдения. Не было выявлено ухудшения показателей крови. Воздействие излучения на головной мозг не привело к изменению двигательной и исследовательской активности, тревожности, ухудшению ассоциативной памяти. Оно не оказало существенного влияния на скорость обучения в пространственной задаче ВЛМ, однако повлияло на динамику переобучения животных. ВЛМ оказался наиболее чувствительным из батареи поведенческих тестов, использованной в нашем исследовании, и позволил выявить радиационно-индуцированный когнитивный дефицит у мышей.

**Заключение.** Полученные результаты могут служить экспериментальной основой для дальнейших исследований патогенеза радиационно-индуцированных повреждений головного мозга у пациентов после лучевой терапии и поиска веществ с потенциальной нейропротекторной активностью.

**Ключевые слова:** острое гамма-облучение головы; тест «Открытое поле»; «Приподнятый крестообразный лабиринт»; «Водный лабиринт Морриса»; исследовательская активность; радиационно-индуцированный когнитивный дефицит.

**Для цитирования:** Белкова Д.С., Игнатова О.М., Трашков А.П., Копеева М.Ю. Влияние острого гамма-облучения головы на поведенческие и когнитивные функции мышей линии C57BL/6 SPF категории. Патогенез. 2025; 23(2): 36–43

DOI: 10.48612/path/2310-0435.2025.02.36-43

**Для корреспонденции:** Копеева Марина Юрьевна, e-mail: m.kopeeva@mail.ru

**Финансирование.** Работа проведена в рамках выполнения государственного задания НИЦ «Курчатовский институт».

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Благодарности.** Авторы выражают глубокую признательность начальнику лаборатории клеточной биологии, молекулярной медицины и иммунологии КК НБИКС-пт НИЦ «Курчатовский институт» Жирнику Александру Сергеевичу за помощь в проведении исследования.

**Поступила:** 12.05.2025.

## Effect of acute gamma irradiation of the head on the behavioral and cognitive functions of SPF C57BL/6 mice

Belkova D.S., Ignatova O.M., Trashkov A.P., Kopeeva M.Yu.

National Research Center «Kurchatov Institute»

Plushchad' Akademika Kurchatova 1, Moscow 123182, Russian Federation

Radiation therapy is widely used to treat primary and metastatic brain tumors. At the same time, patients may experience side effects, among which neurological disorders are particularly prominent. To search for substances with potential radioprotective and neuroprotective activity, it is necessary to develop models of radiation disturbances, including behavioral tests that can detect cognitive deficits in irradiated laboratory animals.

**The aim** of this study was to identify the effects of acute gamma radiation of the head on the behavioral and cognitive functions of SPF C57BL/6 mice.

**Methods:** acute gamma irradiation of the head of C57BL/6 mice in a dose of 8.5 Gy from a  $^{60}\text{Co}$  source; body weight measurement; Open field test; Elevated plus maze; Morris water maze (MWM); Contextual fear conditioning; complete blood count.

**Results.** The irradiation had no effect on the body weight dynamics of the mice during the 45 days of follow-up. There was no deterioration in blood parameters. The exposure of radiation on the brain did not lead to changes in motor and exploratory activity, anxiety, and deterioration of associative memory. It did not have a significant effect on the learning rate in the spatial task of MWM, however, it affected the dynamics of animal retraining. MWM turned out to be the most sensitive of the battery of behavioral tests used in our study, and allowed us to identify radiation-induced cognitive deficits in mice.

**Conclusion.** The results obtained can serve as an experimental basis for further studies of the pathogenesis of radiation-induced brain injury in patients after radiation therapy and the search for substances with potential neuroprotective activity.

**Key words:** acute gamma irradiation of the head; Open field test; Elevated plus maze; Morris water maze; exploratory activity; radiation-induced cognitive deficit.

**For citation:** Belkova D.S., Ignatova O.M., Trashkov A.P., Kopaeva M.Yu. [Effect of acute gamma irradiation of the head on the behavioral and cognitive functions of SPF C57BL/6 mice]. *Patogenez [Pathogenesis]*. 2025; 23(2): 36–43 (in Russian)

**DOI:** 10.48612/path/2310-0435.2025.02.36-43

**For correspondence:** Kopaeva Marina Yurievna, e-mail: m.kopaeva@mail.ru

**Funding.** The work was carried out within the state assignment of the National Research Center "Kurchatov Institute".

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Acknowledgments.** The authors express their deep gratitude to A.S. Zhirnik, Head of the Laboratory of Cell Biology, Molecular Medicine and Immunology at the KC NBICS-nt at the National Research Center "Kurchatov Institute", for his assistance in implementing the study.

**Received:** 12.05.2025

## Введение

Лучевая терапия представляет собой один из наиболее эффективных методов лечения многих онкологических заболеваний и позволяет значительно увеличить шансы пациентов на выздоровление. Основная задача метода состоит в разрушении клеток опухоли с минимальным повреждающим воздействием на окружающие здоровые ткани. С этой целью в зависимости от локализации опухоли и стадии заболевания используют различные источники ионизирующего излучения: волновое (рентгеновское, гамма-излучение) и корпускулярное (альфа- и бета-частицы, нейтроны, протоны, электроны). Терапевтическое облучение может быть высокодозным однократным или фракционированным, при котором ткани более эффективно успевают восстанавливать повреждения.

Лучевая терапия широко используется для лечения первичных и метастатических опухолей головного мозга у взрослых и детей [1]. Однако, у больных могут возникать побочные эффекты, среди которых особенно выделяются неврологические расстройства [2]. Когнитивный дефицит является вторым после выживаемости по значимости фактором, влияющим на качество жизни пациента, прошедшего курс лучевой терапии [3]. Диапазон реакций на излучение определяется источником, полученной дозой облучения, продолжительностью воздействия, генетическими особенностями и индивидуальной чувствительностью организма [4].

Лучевое повреждение головного мозга – это сложный многофакторный процесс, который характеризуется целым рядом молекулярных, клеточных, тканевых и поведенческих изменений. Для поиска веществ с потенциальной радиопротекторной и нейропротекторной активностью необходима разработка моделей пострадиационных нарушений, включающих поведенческие тесты, позволяющие выявить когнитивный дефицит у облученных лабораторных животных. В настоящее время в исследованиях широко используют грызунов (крыс и мышей), подвергая облучению гиппокамп, целый мозг животных или воздействуя тотально на организм [5, 6].

**Целью** данного исследования стало выявление эффектов острого гамма-облучения головы на поведенче-

ские и когнитивные функции мышей линии C57BL/6 SPF (Specific Pathogen Free) категории.

## Материалы и методы исследования

Исследование выполнено на 2-2,5-месячных самцах мышей линии C57BL/6 SPF-категории ( $n = 29$ , НИЦ «Курчатовский институт», Москва, Россия) массой 20-26 г. Все манипуляции с животными проводили в соответствии с требованиями Локального этического комитета по вопросам биомедицинских исследований НИЦ «Курчатовский институт» (протокол № 02-9 от 19.11.2024).

Мыши в случайном порядке были разделены на две группы по характеру воздействия: опытные (Облучение,  $n = 15$ ) и контрольные (Контроль,  $n = 14$ ). Облучение головы животных из опытной группы проводили на установке ГУТ-200М от источника  $^{60}\text{Co}$  (НИЦ «Курчатовский институт») до средней поглощенной дозы 8,5 Гр. Для этого каждую мышь иммобилизовали с помощью фиксирующего устройства (НПК Открытая Наука, Россия), тело экранировали свинцовой защитой. Доза была выбрана на основании данных литературы и результатов наших предыдущих исследований [7, 8], которые показали её эффективность в индуцировании пострадиационных изменений. Контрольные животные были ложно облучены.

Массу тела мышей измеряли каждые три дня. Оценку влияния облучения на поведенческие и когнитивные функции проводили с использованием тестов «Открытое поле» (ОП), «Приподнятый крестообразный лабиринт» (ПКЛ), «Водный лабиринт Морриса» (ВЛМ) и модели выработки условного рефлекса замирания (УРЗ) начиная с 30-го дня после воздействия. В тестах ОП, ПКЛ и ВЛМ поведение животных регистрировали при помощи видеокамеры WV-CP500G (Panasonic, Япония) и системы видеорегистрации EthoVision XT 8.5 (Noldus Information Technology, Нидерланды).

В тесте ОП мышей высаживали в центр арены ( $d = 120$  см) и давали 5 мин для свободного обследования. В арене выделяли следующие зоны: пристеночную (кольцо шириной 10 см от стенки арены), центральную (непосредственный центр,  $d = 60$  см), промежуточную (между центральной и пристеночной). Более подробно метод описан

ранее [8, 9]. На основе треков рассчитывали длину пройденного пути (общую и в каждой зоне), подсчитывали количество стоек.

В тесте ПКЛ использовали лабиринт, приподнятый над полом на высоту 50 см, имеющий два открытых (30×5 см) и два закрытых (30×5×15 см) рукава, которые отходили от центральной платформы (5×5 см) под углом 90°. Каждое животное высаживали на центральную платформу мордочкой к открытому рукаву и давали 5 мин для свободного обследования. На основе треков рассчитывали длину пройденного пути (общую, в закрытых и открытых рукавах, в центре). Время, проведенное в открытых рукавах, количество стоек и свешиваний (когда животное опускает голову к полу с открытых рукавов) регистрировали вручную. Заход в рукав считался выполненным, когда все четыре лапы животного оказывались в этом рукаве [10].

В тесте ВЛМ использовали круглый пластиковый бассейн ( $d = 120$  см), наполненный непрозрачной водой (температура 23–24°C, белый пищевой краситель диоксид титана), в который помещали скрытую платформу ( $d = 10$  см), находящуюся на 0,5 см ниже поверхности. На стенах комнаты, окружающих бассейн, были размещены контрастные визуальные ориентиры. В течение последовательных 5 дней (по 5 попыток в день с максимальной продолжительностью 60 с, интервалом 40 мин) мышей обучали находить платформу, положение которой оставалось постоянным. На 6-ой день проводили тестирование пространственной памяти в отсутствие платформы. Через 2 ч начинали переобучение животных, переместив скрытую платформу в сектор, противоположный первоначальному. Животные изучали новое положение платформы еще два дня (7-ой и 8-ой). На 9-ый день проводили повторное тестирование. Поведение регистрировали при помощи видеокамеры, установленной над бассейном, и системы видеорегистрации EthoVision XT 8.5 (как в ОП и ПКЛ). Из видео были извлечены следующие поведенческие параметры: латентное время – время достижения платформы или зоны платформы (в тестах); доля времени, проведенного в каждом из 4 квадрантов (в %) и средняя скорость при тестировании.

Обучение УРЗ на комплексные условные сигналы и тестирование ассоциативной памяти проводили при помощи установки Video Fear Conditioning System (MED Associates Inc.) и компьютерной программы Video Freeze v 2.5.5.0 (MED Associates Inc.). Мышей каждой группы (Облучение и Контроль) разделили на две подгруппы: «Без стимула» ( $n = 5$ ,  $n = 5$ ) и «Стимул» ( $n = 10$ ,  $n = 9$ ). Животных подгрупп «Стимул» помещали на 6 мин в экспериментальную камеру: 3 мин на исследование обстановки, 3 электрокожных раздражения (стимулы; интервал 1 мин, сила 1 мА, длительность 2 сек), 1 мин на запоминание обстановки. Животные подгрупп «Без стимула» исследовали обстановку 6 мин без электрокожного раздражения. Через 24 ч после обучения мышей тестировали на сохранность памяти, помещая на 3 мин в экспериментальную камеру без электрокожного раздражения. Автоматически рассчитывали процент замирания как отношение общей длитель-

ности актов замирания в интервале к суммарной длительности интервала.

После проведения батареи поведенческих тестов животных анестезировали внутримышечным введением телазола (Zoetis, Испания) и рометара (Bioveta, Чешская Республика), брали кровь из сердца. Общий анализ крови проводили с помощью автоматического гематологического анализатора URIT-3020 (URIT Medical Electronic Co., Ltd, Китай). Измерения включали количество лейкоцитов, эритроцитов и тромбоцитов, а также уровень гемоглобина.

Статистическую обработку данных проводили в программном пакете GraphPad Prism 8.0.1 (La Jolla, США). Применяли *t*-критерий Стьюдента для независимых выборок, парный *t*-критерий Стьюдента, *U*-критерий Манна-Уитни. Различия считали значимыми при  $p < 0,05$ . Данные представлены в виде средних значений и стандартной ошибки среднего.

## Результаты исследования

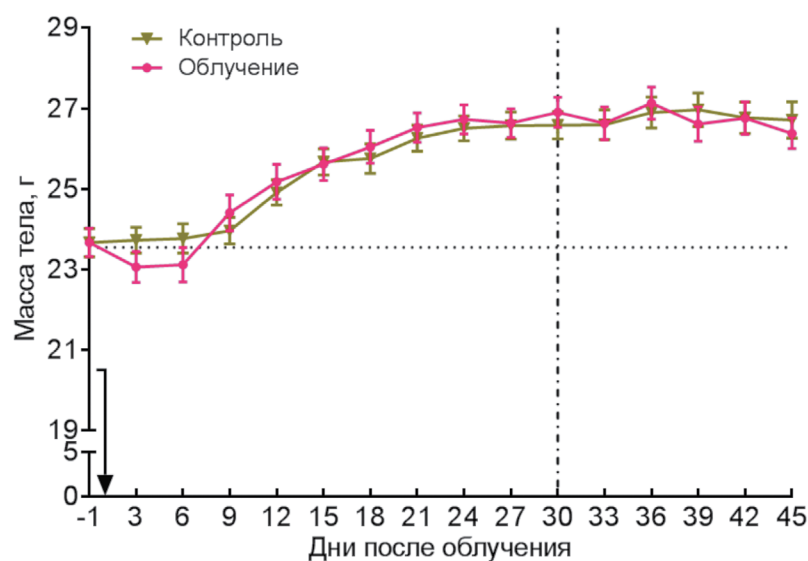
В ходе эксперимента установлено, что облучение не оказало значительного влияния на динамику массы тела мышей в течение 45 дней наблюдения (рис. 1).

Облучение не привело к изменению двигательной и исследовательской активности мышей в тесте ОП (рис. 2). Длина общего пройденного пути и пути, пройденного в пристеночной, промежуточной и центральной зонах арены (рис. 2, А), а также количество стоек (рис. 2, Б) животных обеих групп были сходными.

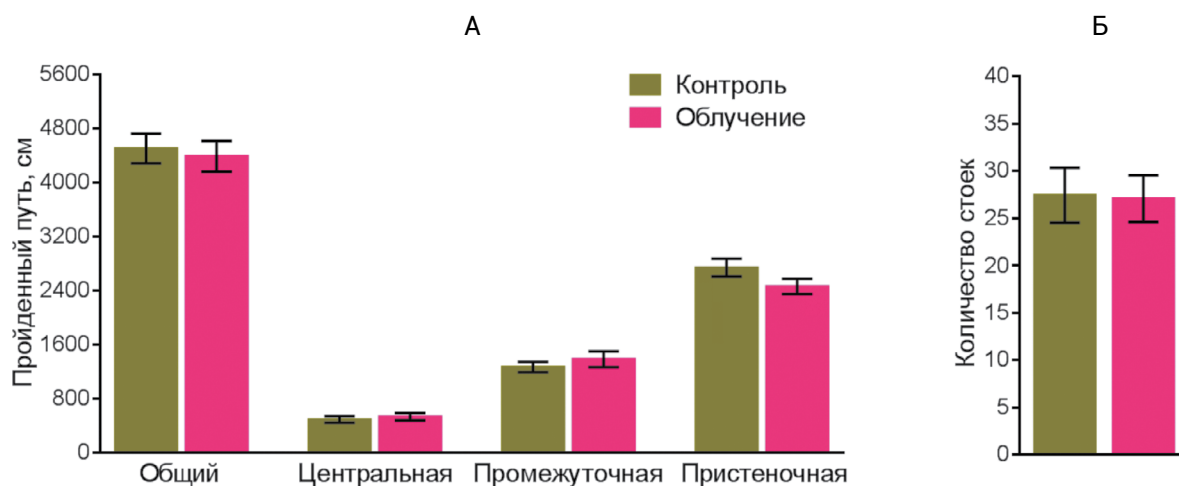
Данные, полученные в тесте ПКЛ, также не выявили различий между группами в степени тревожности, двигательной и исследовательской активности (табл. 1).

Мыши обеих групп успешно обучились в пространственной задаче ВЛМ (рис. 3), о чём свидетельствовало снижение латентного времени нахождения скрытой платформы к концу обучения (5-й день;  $p < 0,001$ ) (рис. 3, А) и превышение времени нахождения в целевом секторе над случайным (25%) во время теста (6-й день;  $p < 0,001$ ) (рис. 3, Б). Воздействие излучения на головной мозг не оказало существенного влияния на скорость обучения животных. Однако облучение повлияло на динамику переобучения (рис. 3, А). Латентное время нахождения скрытой перемещенной платформы облученными мышами было больше по сравнению с контролем на 2-ой день переобучения (7-й день в ВЛМ;  $p = 0,033$ ). Животные успешно переобучились, о чём свидетельствовало снижение латентного времени к концу переобучения (8-й день;  $p < 0,001$ ) (рис. 3, А) и превышение времени нахождения в новом целевом секторе во время теста над случайным (9-й день;  $p < 0,001$ ) (рис. 3, Б). По скорости плавания во время тестовых сессий облученные животные не отличались от контрольных (рис. 3, Г).

Обучение в модели УРЗ привело к изменению поведения мышей обеих групп. Во время свободного обследования экспериментальной камеры (первые 3 мин обучения) мыши всех подгрупп («стимул», «без стимула») практически не демонстрировали поведение замирания (рис. 4). По-



**Рис. 1.** Динамика массы тела мышей после острого гамма-облучения головы в дозе 8,5 Гр в течение эксперимента. Стрелка указывает день, когда было проведено облучение. Вертикальная пунктирная линия – день начала батареи поведенческих тестов.



**Рис. 2.** Поведение мышей после острого гамма-облучения головы в дозе 8,5 Гр в тесте «Открытое поле». А – пройденный путь; Б – количество стоек.

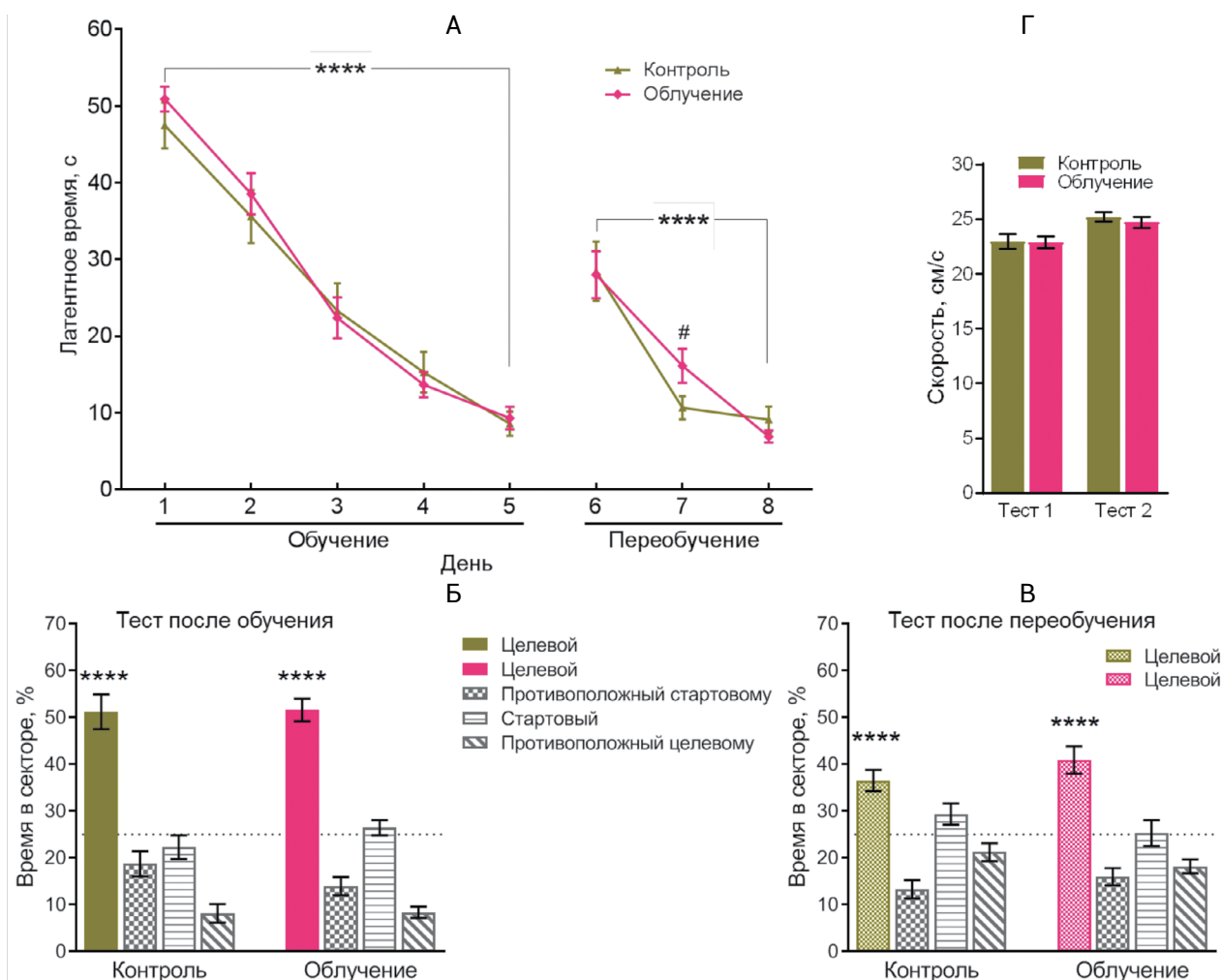
Таблица 1.

Показатели поведения мышей в тесте «Приподнятый крестообразный лабиринт» после острого гамма-облучения головы в дозе 8,5 Гр. Mean  $\pm$  SEM

| Показатели                  |                 | Группы        |               |
|-----------------------------|-----------------|---------------|---------------|
|                             |                 | Контроль      | Облучение     |
| Пройденный путь, см         | Общий           | 1421 $\pm$ 79 | 1305 $\pm$ 61 |
|                             | Центр           | 334 $\pm$ 20  | 298 $\pm$ 13  |
|                             | Открытые рукава | 226 $\pm$ 31  | 250 $\pm$ 39  |
|                             | Закрытые рукава | 835 $\pm$ 56  | 729 $\pm$ 50  |
| Время в открытых рукавах, % |                 | 24 $\pm$ 3    | 27 $\pm$ 4    |
| Количество стоек            |                 | 15 $\pm$ 2    | 17 $\pm$ 2    |
| Количество свешиваний       |                 | 26 $\pm$ 2    | 30 $\pm$ 2    |

сле трёхкратного предъявления стимула длительность эпизодов замирания как контрольных, так и облученных животных значительно увеличилась (подгруппы «стимул») (табл. 2). В ходе тестирования памяти через 24 ч мыши обеих групп, получившие электрокожное раздражение во вре-

мя обучения (подгруппы «стимул»), демонстрировали достоверно большее время замирания, по сравнению с подгруппами «без стимула» (Контроль:  $p = 0,001$ ; Облучение:  $p = 0,004$ ) (рис. 4, табл. 2). Межгрупповых различий выявлено не было.



**Рис. 3.** Поведение мышей после острого гамма-облучения головы в дозе 8,5 Гр в тесте «Водный лабиринт Морриса». А – динамика латентного времени нахождения животными скрытой платформы в процессе обучения и переобучения. \*\*\*\* –  $p < 0,001$  – на 5-й день по сравнению с 1-м днем (обучение) и на 8-й день по сравнению с 6-м днем (переобучение) для каждой группы, # –  $p < 0,05$  – отличия от контрольной группы в тот же (7-й) день. Б – время нахождения в секторах во время теста после обучения. \*\*\*\* –  $p < 0,001$  – по сравнению со случайным (25%). В – время нахождения в секторах во время теста после переобучения. \*\*\*\* –  $p < 0,001$  – по сравнению со случайным (25%). Г – скорость плавания в Тесте 1 (после обучения) и в Тесте 2 (после переобучения).

У облученных мышей выявлен повышенный уровень гемоглобина и выраженная тенденция к увеличению количества эритроцитов в крови на 45-й день после воздействия (табл. 3). По количеству лейкоцитов и тромбоцитов животные не отличались от контрольных.

### Обсуждение

Радиационно-индуцированная травма головного мозга может привести к молекулярным, клеточным и функциональным нарушениям в его работе [11, 12]. Острые реакции возникают во время проведения лучевой терапии и в ближайшие недели после неё. Пациенты могут испытывать эмоциональное напряжение, тревожность, страх, головную боль, депрессию. Позже возможно развитие отсроченных реакций – сонливости, чувства усталости, сосудистых аномалий, когнитивных нарушений [12].

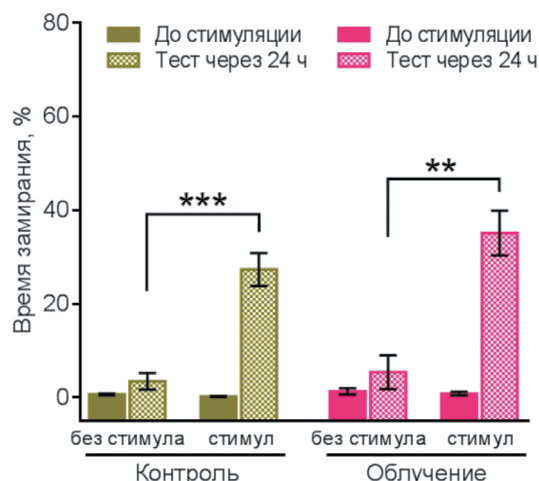
В настоящем исследовании для оценки степени воздействия излучения на мозг лабораторных грызунов мы подвергли молодых взрослых мышей облучению головы в дозе 8,5 Гр, а затем использовали батарею поведенческих и когнитивных тестов.

Облучение не оказало влияния на динамику массы тела мышей в течение 45 дней наблюдения (рис. 1). Не было выявлено ухудшений показателей крови на 45-й день после воздействия, при этом уровень гемоглобина у облученных животных был несколько повышен (табл. 3). Это может указывать на то, что в примененном режиме облучение не вызывало явных метаболических нарушений, что важно для дальнейшего анализа когнитивных функций животных. Облучение не привело к изменению двигательной и исследовательской активности, тревожности мышей в тестах ОП и ПКЛ (рис. 2, табл. 1). Эти данные согласуются с результатами, полученными другими авторами. Так, было показано, что через 1 и 2 месяца после гамма-облуче-

ния головы в дозе 8 Гр мыши не отличались от контроля как по массе тела, так и по показателям двигательной и исследовательской активности, полученным в тесте ОП [7]. Фракционированное гамма-облучение головы мышей (5 фракций по 4 Гр/день) не вызывало существенных различий в показателях у облученной и необлученной групп как при проведении анализа в ОП, так и в ПКЛ через 1 и 5 месяцев после воздействия [13].

Задачи пространственной навигации используют для изучения процессов обучения, памяти и целенаправленного поведения животных. Одной из популярных методик является ВЛМ, в котором грызуны запоминают местоположение скрытой платформы, позволяющей выбраться из бассейна с водой [14]. Воздействие излучения на головной мозг не оказало существенного влияния на скорость обучения животных в нашем исследовании (рис. 3, А, Б). Однако облучение повлияло на динамику переобучения (рис. 3, А). Обнаруженный когнитивный дефицит был временным и не препятствовал последующему формированию памяти (рис. 3, В). Сходный эффект наблюдали через 6 недель (но не через 1 или 4 недели) после тотального гамма-облучения в дозе 5 Гр [15]. Радиационное воздействие даже в небольших дозах приводило к значительному ухудшению когнитивных функций животных. Показано, что тотальное облучение  $^{56}\text{Fe}$  в дозах 0,5, 1 или 2 Гр вызывало нарушение пространственного обучения и памяти в ВЛМ [16].

Метод выработки условного рефлекса замирания широко используют для изучения ассоциативного обучения и памяти у грызунов [17-19]. Облучение в нашей модели не вызвало нарушений этих процессов. Об этом свидетельствовало отсутствие межгрупповых различий в увеличенной длительности эпизодов замирания животных во время тестирования через 24 ч после обучения (рис. 4, табл. 2).



**Рис. 4.** Поведение мышей после острого гамма-облучения головы в дозе 8,5 Гр в модели выработки условного рефлекса замирания. Длительность эпизодов замирания (%) при обучении и тестировании памяти через 24 ч. Обозначение статистической значимости различий между подгруппами: \*\* –  $p < 0,01$ , \*\*\* –  $p < 0,001$  (U-критерий Манна-Уитни).

Наши данные находятся в соответствии с результатами, полученными другими авторами. Гамма-облучение головы в дозе 8 Гр не приводило к ухудшению ассоциативной памяти мышей, тестируемой через 1 или 2 месяца после воздействия [7].

Таким образом, ВЛМ оказался наиболее чувствительным из батареи поведенческих тестов, использованной в нашем исследовании, и позволил выявить радиационно-индуцированный когнитивный дефицит у животных. Нарушения проявились только в сложной задаче переобучения, что говорит о том, что воздействие излучения снизило когнитивную гибкость.

Таблица 2.

**Поведение мышей после острого гамма-облучения головы в дозе 8,5 Гр в модели выработки условного рефлекса замирания. Длительность эпизодов замирания подгрупп «стимул» во время обучения и тестирования через 24 ч (%). Mean  $\pm$  SEM**

| Показатели   |               | Группы         |                |
|--------------|---------------|----------------|----------------|
|              |               | Контроль       | Облучение      |
| Обучение     | До стимула    | 0,2 $\pm$ 0,1  | 0,9 $\pm$ 0,4  |
|              | После стимула | 47,0 $\pm$ 5,6 | 53,5 $\pm$ 4,7 |
| Тестирование |               | 27,3 $\pm$ 3,5 | 35,1 $\pm$ 4,8 |

Таблица 3.

**Показатели крови мышей на 45-й день после острого гамма-облучения головы в дозе 8,5 Гр. Mean  $\pm$  SEM**

| Параметры                                | Группы            |                    | $p^*$ |
|------------------------------------------|-------------------|--------------------|-------|
|                                          | Контроль          | Облучение          |       |
| Лейкоциты ( $\times 10^9/\text{л}$ )     | 1,72 $\pm$ 0,14   | 1,63 $\pm$ 0,14    | 0,649 |
| Эритроциты ( $\times 10^{12}/\text{л}$ ) | 8,05 $\pm$ 0,08   | 8,45 $\pm$ 0,18    | 0,061 |
| Тромбоциты ( $\times 10^9/\text{л}$ )    | 850,90 $\pm$ 5,24 | 829,20 $\pm$ 47,27 | 0,671 |
| Гемоглобин (г/л)                         | 164,30 $\pm$ 1,73 | 175,40 $\pm$ 3,93  | 0,024 |

Примечание: \* t-критерий Стьюдента.

## Заключение

Полученные результаты демонстрируют временное ухудшение когнитивных функций облученных мышей, которое не препятствует последующему формированию памяти. Эти данные могут служить экспериментальной основой для дальнейших исследований патогенеза радиационно-индуцированных повреждений головного мозга у пациентов после лучевой терапии и поиска веществ с потенциальной нейропротекторной активностью.

## Авторский вклад

Белкова Д.С. – анализ литературы по теме исследования, проведение экспериментов, статистический анализ данных. Игнатова О.М. – проведение экспериментов, редактирование текста статьи. Трашков А.П. – концепция и дизайн исследования, общее руководство исследованием, редактирование текста статьи. Копаева М.Ю. – анализ литературы по теме исследования, проведение экспериментов, статистический анализ данных, подготовка иллюстративного материала, интерпретация полученных данных, написание и редактирование текста статьи. Все авторы утвердили окончательную версию публикации.

## Список литературы

1. Turnquist C., Harris B.T., Harris C.C. Radiation-induced brain injury: current concepts and therapeutic strategies targeting neuroinflammation. *Neurooncol. Adv.* 2020; 2(1): vdaa057. DOI: 10.1093/noajnl/vdaa057
2. Pazzaglia S., Briganti G., Mancuso M., Saran A. Neurocognitive decline following radiotherapy: mechanisms and therapeutic implications. *Cancers (Basel)*. 2020; 12(1): 146. DOI: 10.3390/cancers12010146
3. Liu R., Page M., Solheim K., Fox S., Chang S.M. Quality of life in adults with brain tumors: current knowledge and future directions. *Neuro Oncol.* 2009; 11(3): 330–339. DOI: 10.1215/15228517-2008-093
4. Roberts S.A., Spreadborough A.R., Bulman B., Barber J.B., Evans D.G., Scott D. Heritability of cellular radiosensitivity a marker of low penetrance predisposition genes in breast cancer? *Am. J. Hum. Genet.* 1999; 65(3): 784–794. DOI: 10.1086/302544
5. Yang L., Yang J., Li G., Li Y., Wu R., Cheng J., Tang Y. Pathophysiological responses in rat and mouse models of radiation-induced brain injury. *Mol. Neurobiol.* 2017; 54(2): 1022–1032. DOI: 10.1007/s12035-015-9628-x
6. Копаева М.Ю., Черепов А.Б., Зарайская И.Ю. Лактоферрин имеет защитное действие на клетки головного мозга после острой гамма-облучения. *Булл. Эксп. Биол. Мед.* 2023; 176(2): 246–252. DOI: 10.1007/s10517-024-06004-3
7. Жирник А.С., Смирнова О.Д., Семочкина Ю.П., Шибеева К.Д., Родина А.В., Ратушняк М.Г., Москалева Е.Ю. Нарушение когнитивных функций и развитие нейровоспаления в отдаленный период после однократного гамма-облучения головы мышей. *Радиационная биология. Радиоэкология.* 2021; 61(1): 32–43. DOI: 10.31857/S0869803121010112
8. Копаева М.Ю., Алчинова И.Б., Нестеренко М.В., Черепов А.Б., Зарайская И.Ю., Крганов М.Ю. Лактоферрин положительно влияет на динамику восстановления физиологических и поведенческих показателей мышей при остром гамма-облучении. *Патогенез.* 2020; 18(1): 29–33. DOI: 10.25557/2310-0435.2020.01.29-33
9. Копаева М.Ю., Алчинова И.Б., Черепов А.Б., Деморзхи М.С., Нестеренко М.В., Зарайская И.Ю., Крганов М.Ю. Новые свойства хорошо известного антиоксиданта: плеiotропные эффекты человеческого лактоферрина у мышей, облученных гамма-облучением в сублетальной дозе. *Antioxidants.* 2022; 11(9): 1833. DOI: 10.3390/antiox11091833
10. Bekal M., Sun L., Ueno S., Moritake T. Neurobehavioral effects of acute low-dose whole-body irradiation. *J. Radiat. Res.* 2021; 62(5): 804–811. DOI: 10.1093/jrr/rrab026

11. Balentova S., Adamkov M. Molecular, cellular and functional effects of radiation-induced brain injury: a review. *Int. J. Mol. Sci.* 2015; 16(11): 27796–27815. DOI: 10.3390/ijms161126068
12. Greene-Schloesser D., Robbins M.E., Peiffer A.M., Shaw E.G., Wheeler K.T., Chan M.D. Radiation-induced brain injury: a review. *Front. Oncol.* 2012; 2: 73. DOI: 10.3389/fonc.2012.00073
13. Rao A.A., Ye H., Decker P.A., Howe C.L., Wetmore C. Therapeutic doses of cranial irradiation induce hippocampus-dependent cognitive deficits in young mice. *J. Neurooncol.* 2011; 105(2): 191–198. DOI: 10.1007/s11060-011-0582-9
14. Cooke M.B., O'Leary T.P., Harris P., Ma R., Brown R.E., Snyder J.S. Pathfinder: open-source software for analyzing spatial navigation search strategies. *F1000Res.* 2019; 8: 1521. DOI: 10.12688/f1000research.20352.2
15. Amelchenko E.M., Bezriadnov D.V., Chekhov O.A., Ivanova A.A., Kedrov A.V., Anokhin K.V., Lazutkin A.A., Enikolopov G. Cognitive flexibility is selectively impaired by radiation and is associated with differential recruitment of adult-born neurons. *J. Neurosci.* 2023; 43(34): 6061–6083. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.0161-22.2023
16. Yan J., Liu Y., Zhao Q., Li J., Mao A., Li H., Di C., Zhang H. <sup>56</sup>Fe irradiation-induced cognitive deficits through oxidative stress in mice. *Toxicol. Res. (Camb)*. 2016; 5(6): 1672–1679. DOI: 10.1039/c6tx00282j
17. Curzon P., Rustay N.R., Browman K.E. *Cued and contextual fear conditioning for rodents*. In: Buccafusco J.J. (Ed.) *Methods of Behavior Analysis in Neuroscience*. 2nd ed. Boca Raton (FL): CRC Press/Taylor & Francis; 2009. Chapter 2.
18. Ko H.G., Jang D.J., Son J., Kwak C., Choi J.H., Ji Y.H., Lee Y.S., Son H., Kaang B.K. Effect of ablated hippocampal neurogenesis on the formation and extinction of contextual fear memory. *Mol. Brain.* 2009; 2:1. DOI: 10.1186/1756-6606-2-1
19. Hernández-Mercado K., Zepeda A. Morris water maze and contextual fear conditioning tasks to evaluate cognitive functions associated with adult hippocampal neurogenesis. *Front. Neurosci.* 2022; 15: 782947. DOI: 10.3389/fnins.2021.782947

## References

1. Turnquist C., Harris B.T., Harris C.C. Radiation-induced brain injury: current concepts and therapeutic strategies targeting neuroinflammation. *Neurooncol. Adv.* 2020; 2(1): vdaa057. DOI: 10.1093/noajnl/vdaa057
2. Pazzaglia S., Briganti G., Mancuso M., Saran A. Neurocognitive decline following radiotherapy: mechanisms and therapeutic implications. *Cancers (Basel)*. 2020; 12(1): 146. DOI: 10.3390/cancers12010146
3. Liu R., Page M., Solheim K., Fox S., Chang S.M. Quality of life in adults with brain tumors: current knowledge and future directions. *Neuro Oncol.* 2009; 11(3): 330–339. DOI: 10.1215/15228517-2008-093
4. Roberts S.A., Spreadborough A.R., Bulman B., Barber J.B., Evans D.G., Scott D. Heritability of cellular radiosensitivity a marker of low penetrance predisposition genes in breast cancer? *Am. J. Hum. Genet.* 1999; 65(3): 784–794. DOI: 10.1086/302544
5. Yang L., Yang J., Li G., Li Y., Wu R., Cheng J., Tang Y. Pathophysiological responses in rat and mouse models of radiation-induced brain injury. *Mol. Neurobiol.* 2017; 54(2): 1022–1032. DOI: 10.1007/s12035-015-9628-x
6. Kopayeva M.Y., Cherepov A.B., Zarayskaya I.Y. Lactoferrin has a protective effect on mouse brain cells after acute gamma irradiation of the head. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2023; 176(2): 246–252. DOI: 10.1007/s10517-024-06004-3
7. Zhirnik A.S., Smirnova O.D., Semochkina Y.P., Shibaeva K.D., Rodina A.V., Ratushnjak M.G., Moskalova E.Y. [Cognitive impairment and induction of neuroinflammation in the late period after single whole brain γ-irradiation of mice]. *Radiatsionnaya biologiya. Radioekologiya [Radiation biology. Radioecology]*. 2021; 61(1): 32–43. DOI: 10.31857/S0869803121010112 (in Russian)
8. Kopayeva M.Yu., Alchinova I.B., Nesterenko M.V., Cherepov A.B., Zarayskaya I.Yu., Karganov M.Yu. [Lactoferrin beneficially influences the recovery of physiological and behavioral indexes in mice exposed to acute gamma-irradiation]. *Patogenez. [Pathogenesis]*. 2020; 18(1): 29–33. DOI: 10.25557/2310-0435.2020.01.29-33 (in Russian)
9. Kopayeva M.Y., Alchinova I.B., Cherepov A.B., Demorzhii M.S., Nesterenko M.V., Zarayskaya I.Y., Karganov M.Y. New properties of a well-known antioxidant: pleiotropic effects of human lactoferrin in mice exposed to gamma irradiation in a sublethal dose. *Antioxidants.* 2022; 11(9): 1833. DOI: 10.3390/antiox11091833
10. Bekal M., Sun L., Ueno S., Moritake T. Neurobehavioral effects of acute low-dose whole-body irradiation. *J. Radiat. Res.* 2021; 62(5): 804–811. DOI: 10.1093/jrr/rrab026

11. Balentova S., Adamkov M. Molecular, cellular and functional effects of radiation-induced brain injury: a review. *Int. J. Mol. Sci.* 2015; 16(11): 27796–27815. DOI: 10.3390/ijms161126068
12. Greene-Schloesser D., Robbins M.E., Peiffer A.M., Shaw E.G., Wheeler K.T., Chan M.D. Radiation-induced brain injury: a review. *Front. Oncol.* 2012; 2: 73. DOI: 10.3389/fonc.2012.00073
13. Rao A.A., Ye H., Decker P.A., Howe C.L., Wetmore C. Therapeutic doses of cranial irradiation induce hippocampus-dependent cognitive deficits in young mice. *J. Neurooncol.* 2011; 105(2): 191–198. DOI: 10.1007/s11060-011-0582-9
14. Cooke M.B., O'Leary T.P., Harris P., Ma R., Brown R.E., Snyder J.S. Pathfinder: open-source software for analyzing spatial navigation search strategies. *F1000Res.* 2019; 8: 1521. DOI: 10.12688/f1000research.20352.2
15. Amelchenko E.M., Bezriadnov D.V., Chekhov O.A., Ivanova A.A., Kedrov A.V., Anokhin K.V., Lazutkin A.A., Enikolopov G. Cognitive flexibility is selectively impaired by radiation and is associated with differential recruitment of adult-born neurons. *J. Neurosci.* 2023; 43(34): 6061–6083. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.0161-22.2023
16. Yan J., Liu Y., Zhao Q., Li J., Mao A., Li H., Di C., Zhang H. <sup>56</sup>Fe irradiation-induced cognitive deficits through oxidative stress in mice. *Toxicol. Res. (Camb)*. 2016; 5(6): 1672–1679. DOI: 10.1039/c6tx00282j
17. Curzon P., Rustay N.R., Browman K.E. *Cued and contextual fear conditioning for rodents*. In: Buccafusco J.J. (Ed.) *Methods of Behavior Analysis in Neuroscience*. 2nd ed. Boca Raton (FL): CRC Press/Taylor & Francis; 2009. Chapter 2.
18. Ko H.G., Jang D.J., Son J., Kwak C., Choi J.H., Ji Y.H., Lee Y.S., Son H., Kaang B.K. Effect of ablated hippocampal neurogenesis on the formation and extinction of contextual fear memory. *Mol. Brain.* 2009; 2:1. DOI: 10.1186/1756-6606-2-1
19. Hernández-Mercado K., Zepeda A. Morris water maze and contextual fear conditioning tasks to evaluate cognitive functions associated with adult hippocampal neurogenesis. *Front. Neurosci.* 2022; 15: 782947. DOI: 10.3389/fnins.2021.782947

### **Сведения об авторах**

**Белкова Дарья Сергеевна** – лаборант-исследователь экспериментально-биологической клиники Курчатовского комплекса НБИКС (нано-, био-, инфо-, когно-, социо-) природоподобных технологий Национального исследовательского центра «Курчатовский институт»

**Игнатова Ольга Михайловна** – кандидат биологических наук, начальник СОК экспериментально-биологической клиники Курчатовского комплекса НБИКС (нано-, био-, инфо-, когно-, социо-) природоподобных технологий Национального исследовательского центра «Курчатовский институт»; <https://orcid.org/0000-0003-2763-3935>

**Трашков Александр Петрович** — кандидат медицинских наук, заместитель руководителя Курчатовского комплекса НБИКС (нано-, био-, инфо-, когно-, социо-) природоподобных технологий по научной работе Национального исследовательского центра «Курчатовский институт»; <https://orcid.org/0000-0002-3441-0388>

**Копеева Марина Юрьевна** — кандидат биологических наук, старший научный сотрудник экспериментально-биологической клиники Курчатовского комплекса НБИКС (нано-, био-, инфо-, когно-, социо-) природоподобных технологий Национального исследовательского центра «Курчатовский институт»; <https://orcid.org/0000-0002-6100-2830>