

ВЛИЯНИЕ СРЕДНИХ И МАЛЫХ ДОЗ ИОНИЗИРУЮЩЕГО ИЗЛУЧЕНИЯ НА ВЫСШУЮ НЕРВНУЮ ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ ЧЕЛОВЕКА И ЖИВОТНЫХ

Н. И. Атаманюк ✉

Уральский научно-практический центр радиационной медицины Федерального медико-биологического агентства, Челябинск, Россия

Данные о влиянии высоких доз ионизирующего излучения на центральную нервную систему человека указывают на развитие когнитивной дисфункции и повышение риска развития злокачественных новообразований. При этом нарастает обеспокоенность по поводу возможного воздействия низких и умеренных доз ионизирующего излучения, действия хронического облучения на когнитивные функции и отдаленные эффекты в виде развития нейродегенеративных заболеваний. Имеются как эпидемиологические, так и экспериментальные свидетельства когнитивных эффектов низких и средних доз ионизирующего излучения. Механизмы, лежащие в их основе, касаются нарушения нормального нейрогенеза в области гиппокампа, развития длительно поддерживающегося нейровоспаления, нарушения синаптической пластичности, энергетического обмена и оксидативного статуса. Наибольшую чувствительность к радиационным эффектам со стороны центральной нервной системы организм проявляет в период активного формирования мозга. Последствия облучения в наиболее чувствительном периоде могут сохраняться в течение нескольких месяцев и лет или же проявиться только со временем, в пожилом возрасте. В целях повышения радиационной безопасности, для разработки средств профилактики и лечения радиационно-индуцированных нарушений со стороны ЦНС дальнейшие исследования должны быть направлены на установление причинно-следственных связей между хроническим радиационным воздействием и облучением в малых дозах и неблагоприятными эффектами со стороны ЦНС в течение длительного периода времени после облучения.

Ключевые слова: высшая нервная деятельность, центральная нервная система, когнитивные функции, нейрогенез, нейровоспаление, ионизирующее излучение, малые дозы, хроническое радиационное воздействие

✉ **Для корреспонденции:** Наталья Игоревна Атаманюк
ул. Воровского, д. 68 А, г. Челябинск, 454141, Россия; vita_pulhra@mail.ru

Статья получена: 24.06.2023 **Статья принята к печати:** 07.08.2023 **Опубликована онлайн:** 25.09.2023

DOI: 10.47183/mes.2023.029

THE EFFECT OF MODERATE AND LOW DOSES OF IONIZING RADIATION ON HIGHER NERVOUS ACTIVITY OF HUMANS AND ANIMALS

Atamanyuk NI ✉

Urals Research Center for Radiation Medicine of Federal Medical and Biological Agency, Chelyabinsk, Russia

According to the available data, the effect of high doses of ionizing radiation on the human central nervous system (CNS) takes form of cognitive dysfunction and increased risk of development of malignant neoplasms. At the same time, there is a growing concern about the possible effects of low, moderate doses of ionizing radiation and chronic irradiation, on cognitive functions, as well as their potential long-term consequences manifesting as neurodegenerative diseases. There is both epidemiological and experimental evidence confirming that low and moderate doses of ionizing radiation affect cognitive abilities. The underlying mechanisms include disruption of normal neurogenesis in the hippocampus, development of long-term sustained neuroinflammation, disorders of synaptic plasticity, energy metabolism, and oxidative status. On the part of CNS, the body is most sensitive to radiation during the period of active formation of the brain. Irradiated at that time, people may suffer consequences thereof for several months and years, or have them manifesting only much later, in old age. Improvement of radiation safety and development of means and ways of prevention and treatment of radiation-induced CNS disorders require further research efforts aimed at establishing causal relationships between chronic exposure to radiation and low-dose irradiation and their adverse effects on the part of CNS in the long term post-exposure.

Keywords: higher nervous activity, central nervous system, cognitive functions, neurogenesis, neuroinflammation, ionizing radiation, low doses, chronic radiation exposure

✉ **Correspondence should be addressed:** Natalia I. Atamanyuk
Vorovskogo, 68A, Chelyabinsk, 454141, Russia; vita_pulhra@mail.ru

Received: 24.06.2023 **Accepted:** 07.08.2023 **Published online:** 25.09.2023

DOI: 10.47183/mes.2023.029

Проблема радиационной защиты человека в настоящее время определяется все более широким внедрением ядерных технологий, планированием программ межпланетных перелетов, резко возросшим риском применения ядерного оружия и «грязных» бомб, необходимостью защиты здоровых органов и тканей пациентов при проведении лучевой терапии и применении технологий ядерной медицины.

Головной мозг традиционно считали довольно радиоустойчивым органом. Однако к настоящему времени накоплен массив данных, демонстрирующих молекулярно-генетические, морфофункциональные, физиологические изменения в головном мозге, а также изменения высшей нервной деятельности (главным образом когнитивная дисфункция, развитие тревожных и депрессивных расстройств) после облучения в умеренных и в ряде

случаев в малых дозах у экспериментальных животных и людей [1–3]. Согласно отчету НКДАР ООН от 2012 г., малыми считают дозы менее 0,1 Гр, а умеренными, или средними — дозы от 0,1 до 1 Гр для редкоионизирующих излучений, дозы более 1 Гр являются большими [4].

Анализ реакции центральной нервной системы на радиационное воздействие проведен в отчетах МКРЗ и НКДАР ООН [5, 6], рассматривающих как риски возникновения злокачественных новообразований головного мозга, так и когнитивные дисфункции у людей, облученных в ходе медицинских процедур, радиационных аварий или работы с источниками ионизирующего излучения. Наиболее полно информация о влиянии ионизирующего излучения на центральную нервную систему обобщена в отчете Национального совета по радиационной защите и измерениям (США) 2019 г. [7],

цель которого состоит в рассмотрении всех возможных аспектов влияния космического излучения на головной мозг и высшую нервную деятельность астронавтов.

Понимание когнитивных и поведенческих последствий воздействия на мозг низких доз ионизирующего излучения имеет большое значение для обеспечения радиационной безопасности человека при медицинском облучении, профессиональном облучении, в том числе при выполнении космических миссий вне магнитного поля Земли, при радиоактивном загрязнении окружающей среды. Эпидемиологические и экспериментальные данные о действии малых доз, возможном пороговом значении дозы хронического воздействия на функции центральной нервной системы остаются довольно ограниченными и противоречивыми. Это позволяет сформулировать научную проблему о наличии причинно-следственных связей между радиационным воздействием и развитием ранних и отдаленных неблагоприятных последствий со стороны ЦНС (нарушения психических функций, нейродегенеративные заболевания, новообразования головного мозга). Настоящий обзор представляет собой обобщение имеющихся современных научных данных по этой проблеме.

Эпидемиологические данные

В целом, воздействие на мозг больших доз ионизирующего излучения является установленным фактором риска развития новообразований и когнитивных нарушений. Когнитивная дисфункция, как правило, связана с дефицитом гиппокамп-зависимых процессов: вербально-семантической и пространственной памяти, обучения, обработки пространственной информации, развивается в отдаленные сроки после облучения [8]. В основе механизмов этих длительно сохраняющихся нарушений лежат нарушение нейрогенеза и олигодендрогенеза в субэпендимальной и гиппокампальной областях; нарушение гематоэнцефалического барьера; абляция капилляров и повреждение микрососудистого эндотелия [9], устойчивая активация иммунокомпетентных клеток микроглии и повышенный уровень провоспалительных цитокинов [10].

Согласно публикации 118 Международной комиссии по радиологической защите [5], порогом для развития когнитивных эффектов считают 1–2 Гр острого облучения для взрослых и дозы более 0,1 Гр для детей, облученных в возрасте до 18 месяцев. Влияние малых доз ионизирующего излучения в раннем возрасте на последующее снижение когнитивных способностей впервые было показано на шведской когорте детей, получивших облучение головного мозга в дозах 100–250 мГр в связи с лечением кожной гемангиомы [11], было выявлено зависимое от дозы нарушение способности к обучению и логическому мышлению во взрослом возрасте. Исследования людей, подвергшихся облучению в период антенатального развития в результате радиоактивного загрязнения реки Теча, выявили достоверно большую, чем в контрольной группе, долю лиц с непсихотическими психическими расстройствами, с преобладанием органических психических нарушений (когнитивные и астенические). При этом дозовая нагрузка в группе облученных лиц составляла в среднем 0,09 Гр на красный костный мозг плода [12]. Однако в систематическом обзоре [13], включающим эпидемиологические исследования, опубликованные до 2018 г., сделан вывод о недостаточности данных для

обоснованного заключения о возможном влиянии малых и средних доз ионизирующего излучения, полученных во время беременности, в детском или подростковом возрасте, на какие-либо особенности развития нервной системы, хотя отмечаются ограниченные доказательства связи между малыми и умеренными дозами и снижением общих когнитивных и языковых способностей.

Неоднозначным вопросом является также влияние ионизирующего излучения на риск развития деменций и нейродегенеративных заболеваний. На когорте работников предприятия ядерного производственного цикла ПО «Маяк» (г. Озерск, Челябинская область) была обнаружена линейная связь между заболеваемостью болезнью Паркинсона и кумулятивной дозой гамма-облучения после корректировки на пол и достигнутый возраст [14]. Анализ когорты работников атомной отрасли во Франции выявил статистически значимую связь риска развития деменций и болезни Альцгеймера с дозой ионизирующего излучения, однако авторы указывают, что эти результаты следует интерпретировать с осторожностью [15]. В японской когорте выживших после бомбардировки Хиросимы и Нагасаки у лиц, в детстве получивших дозы облучения от 0 до 4 Гр, снижение нейрокогнитивных функций коррелировало с возрастом, однако явной связи с дозой облучения показано не было [16], повышения частоты деменций также выявлено не было [17]. В метаанализе, выполненном в 2022 г., показано дозозависимое увеличение риска заболеваемости и смертности от цереброваскулярных заболеваний и болезни Паркинсона при облучении взрослых в диапазоне от низких до умеренных доз [18].

У ликвидаторов Чернобыльской аварии, по данным Логановского и соавторов, отмечается высокая распространенность цереброваскулярных заболеваний, органических психических и депрессивных расстройств, когнитивных нарушений и деменций, которые увеличиваются с увеличением дозы облучения, некоторые эффекты отмечались при дозах от 50 мЗв [19]. При анализе данных о радиационных эффектах у населения, облученного в результате радиационных инцидентов, следует учитывать, что стресс, связанный с самим фактом радиационного воздействия, независимо от того, имело ли место превышение фоновых доз на самом деле, может быть причиной повышения частоты психических расстройств [20]. Также при анализе эпидемиологических данных имеется ряд сложностей при установлении причинно-следственных связей между радиационным воздействием и психоневрологическими эффектами: при анализе данных, полученных в когортах облученного населения, важно иметь сопоставимый по уровню жизни, качеству и частоте медицинского обслуживания контроль; в когортах профессионалов необходимо учитывать условия отбора по состоянию здоровья для допуска к работе с источниками ионизирующего излучения; при диагностике заболеваний и интерпретации симптомов необходимо руководствоваться едиными стандартизованными подходами.

Что касается возможности малых доз ионизирующего излучения увеличивать риск развития новообразований, метаанализ, выполненный по результатам исследований, проведенных до 2022 г., не выявил связи между воздействием низких и умеренных доз ионизирующего излучения и риском опухолей ЦНС у взрослых [21]. Однако опубликованная в 2022 г. работа по обобщению результатов оценки риска развития рака и доброкачественных новообразований ЦНС после рентгеновского или гамма-

облучения от тех или иных источников внутриутробно или в детском возрасте в диапазоне малых и средних доз показала наличие избыточного риска развития новообразований при облучении в дозах менее 0,1 Гр, а для определенных групп, подвергшихся естественному фоновому излучению от радиоактивных осадков и медицинскому рентгеновскому излучению внутриутробно, при облучении в дозах около 0,02 Гр [22].

Экспериментальные данные

Гораздо больше данных имеется для экспериментальных животных, с использованием которых предпринимаются попытки установить причинно-следственные связи и молекулярно-клеточные механизмы радиационных эффектов со стороны ЦНС. Мыши рассматриваются как репрезентативная модель для изучения радиационно-индуцированных эффектов со стороны головного мозга и нарушения его развития при облучении в клинически значимых дозах, хотя и нельзя утверждать, что животные полностью воспроизводят когнитивные изменения, выявленные у людей [23].

У животных однократное воздействие ионизирующего рентгеновского или гамма-излучения, моделирующего космическую радиацию протонного излучения и тяжелых ионов вызывает когнитивные дисфункции, связанные с нарушением обучаемости и пространственной памяти, исследовательской активности, повышение тревожности [2, 3, 24, 25]. Для оценки этих параметров разработан широкий набор поведенческих тестов.

Центральную роль в рассмотрении механизмов радиационно-индуцированных нарушений психических функций отводят гибели нейрональных стволовых клеток и нарушению нейрогенеза [26–29], а также процессам провоспалительной активации микроглии [26, 30]. Высвобождаются провоспалительные цитокины IL1 β , ФНО- α и IL6, повышается экспрессия генов макрофагального хемоаттрактанта CCL2 и количества CD68 $^{+}$ макрофагов [31]. Сниженный из-за мутации гена рецептора CCR2 воспалительный ответ способствует сохранению фонового количества нейрональных BrdU $^{+}$ клеток-предшественников [31].

В норме во взрослом организме нейрогенез происходит в трех зонах головного мозга: в зубчатой извилине гиппокампа, в субвентрикулярной области и в коре мозжечка. Реакция нейрональных клеток-предшественников на излучение и измененный нейрогенез в области гиппокампа играет способствующую, если не причинную роль в радиационно-индуцированных нарушениях памяти и когнитивных нарушениях, сохраняющихся в течение некоторого времени после облучения. Различные животные модели использовались для изучения радиационно-индуцированных изменений нейрогенеза в зависимости от дозы, режима фракционирования, времени после облучения и возраста на момент облучения [27]. При прицельном облучении зубчатой извилины новорожденных мышей в дозе 1 Гр, в отличие от общего облучения всего тела в той же дозе, отмечается изменение дифференцировки клеток через 3 месяца после облучения (снижается доля BrdU $^{+}$ /NeuN $^{+}$ клеток, увеличивается доля BrdU $^{+}$ /GFAP $^{+}$ клеток) и некоторое ухудшение пространственной памяти у животных [28].

При облучении во время эмбрионального развития или в период новорожденности отмечаются наиболее

выраженные эффекты. Развитие мозга включает критические для нормального созревания периоды. У многих видов млекопитающих этот период длится во время перинатального развития, но у мышей и крыс охватывает также первые 3–4 недели жизни. У мышей особенно уязвимый период для эффектов, вызванных облучением, составляет 3–10 дней после рождения [29, 32].

Однократное облучение мышей и крыс во время эмбрионального развития или в период новорожденности в диапазоне умеренных доз приводило к появлению у животных во взрослом состоянии стойких изменений спонтанного поведения в новой домашней обстановке, что свидетельствовало о нарушении способности мышей интегрировать сенсорную информацию в моторную продукцию [26, 32], нарушении обучения и пространственной памяти, усилении тревоги [33, 34], изменении социального поведения [34], способности к узнаванию и привыканию к новой обстановке [26, 35]; нарушались двигательная активность и координация движений [34]. Возраст, в котором были описаны такие поведенческие изменения, в разных работах составлял от 4 до 15 месяцев.

Изменения когнитивных функций в отдаленный период после облучения сопровождаются сохранением дефектов нейрогенеза гиппокампа [26]. Изменяется соотношение пулов созревающих нейронов: в ранние сроки растёт доля радиальных глиалоподобных GFAP $^{+}$ клеток и снижается доля пролиферирующих PCNA $^{+}$ -клеток-предшественников, затем следует компенсаторное увеличение PCNA $^{+}$ -клеток и клеток-предшественников 2-го типа Sox2 $^{+}$, приводящее далее к уменьшению плотности зрелых гранулярных нейронов NeuN $^{+}$ и пролиферирующих PCNA $^{+}$ клеток до 6 месяцев после облучения [29]. Также отмечается повышенный уровень активности микроглии: повышается число Iba1 $^{+}$ -клеток и GFAP $^{+}$ -астроцитов, изменяется их морфология; увеличивается содержание синаптических белков PSD-95 и MAP-2 из-за нарушений сигнального пути Rac1-кофилина в гиппокампе и коре головного мозга [26, 29], растёт уровень тау-белка в коре головного мозга [35], уменьшается количество и сложность миелинизированных аксонов [36]; изменяется плотность микрососудов, нарушается функция митохондрий из-за снижения активности большинства белков, необходимых для выработки АТФ [29]. По некоторым данным изменения нейрогенеза и нейровоспаление могут исчезать раньше, чем изменения в поведении животных [33]. Описана и обратная ситуация, когда увеличение количества клеток активированной микроглии в гиппокампе и уменьшение количества астроцитов сохраняются до 24 месяцев, когда уже не регистрируются поведенческие отклонения [30].

Для большинства описанных эффектов пороговой дозой острого облучения в раннем возрасте считают 0,3–0,5 Гр [32, 34]. Однако ряд изменений отмечается и при воздействии более низких доз. При остром облучении в дозе 0,1 Гр отмечалось повышение экспрессии провоспалительных цитокинов в области гиппокампа [31]. При остром внутриутробном облучении мыши в возрасте 4–15 недель показали более активное социальное поведение в тестах на оценку социальной памяти и общительности, дозозависимые изменения стратегий поведения в водном лабиринте Морриса, указывающие на нарушения пространственной памяти при облучении в дозах от 0,1 Гр [34]. Облучение в дозе 0,1 Гр на 10 сутки после рождения у мышей вызывало небольшое, но сохраняющееся в течение 6 месяцев истощение пула пролиферирующих

клеток в зубчатой извилине гиппокампа: увеличивалось количество клеток 2-го типа Sox2⁺ через неделю после облучения и уменьшалось количество пролиферирующих PCNA⁺-клеток через 6 месяцев, тогда как облучение взрослых мышей в той же дозе приводило к повышению плотности зрелых NeuN⁺-нейронов через 6 месяцев. При этом отмечались изменения гомеостаза митохондрий в сторону повышения их активности, более выраженные у животных, облученных в возрасте 10 недель, а также уменьшение площади микрососудов в гиппокампе, что свидетельствует о возможном защитном, протективном действии облучения в дозе 0,1 Гр в зависимости от возраста на момент облучения [29].

При однократном гамма-облучении мышей в возрасте 10 дней в дозе 1 Гр у взрослых животных отмечалось значительное сокращение популяции стволовых клеток GFAP⁺ 1-го типа с радиальной глиалоподобной морфологией в субгранулярной зоне зубчатой извилины, дозозависимое снижение пролиферирующих PCNA⁺-клеток после облучения в дозах от 0,5 Гр, дозозависимое снижение пролиферирующих Ki67⁺-предшественников после облучения в дозах от 0,1 Гр, что свидетельствует о нарушении взрослого нейрогенеза в этой области мозга [26]. Описанные изменения стволовых и пролиферирующих клеток приводили к дозозависимому снижению числа зрелых нейронов в зубчатой извилине: при дозе 0,1 Гр сокращение на 21%, 0,5 Гр — на 26%, 1 Гр — на 37% [26].

При исследовании протеома гиппокампа и коры головного мозга через 7 месяцев после облучения новорожденных мышей описано дозозависимое увеличение числа дерегулированных белков в диапазоне доз от 0,02 до 1 Гр, причем профиль белков с нарушенной регуляцией при облучении в дозах 0,5 и 1 Гр отличался от таковых при облучении в более низких дозах [26].

При однократном гамма-облучении мышей в возрасте 10 недель в дозах 0,063 Гр, 0,125 Гр и 0,5 Гр и последующем двухлетнем наблюдении за животными выявлялись изменения сенсомоторных и локомоторных показателей: после облучения в дозе 0,5 Гр в возрасте 4 месяцев у животных было снижено предимпульсное торможение акустического рефлекса испуга, в возрасте 12–18 месяцев снижалась скорость движения и общая пройденная дистанция в тесте «открытое поле», тогда как облучение в дозе 0,063 Гр напротив, привело к небольшому улучшению сенсомоторной реакции и исследовательского поведения в возрасте 18 месяцев [30]. При этом в возрасте 24 месяцев у животных были обнаружены количественные и морфологические признаки повышенной иммунной активности при дозах 0,125 Гр и 0,5 Гр, но не 0,063 Гр. Морфологический анализ показал, что после облучения в дозах 0,125 и 0,5 Гр в зубчатой извилине гиппокампа снижено число GFAP⁺ астроцитов, астроциты имеют меньше окончаний и узлов, меньше длина ответвлений. После облучения в дозе 0,5 Гр повышается число Iba1⁺-клеток микроглии, при этом клетки имеют амебоподобную форму, снижено число окончаний, узлов, пересечений и длины ответвлений. Напротив, доза 0,063 Гр через 24 месяца показала нейропротективный эффект: отмечалось гиперразветвление клеток микроглии и астроцитов [30].

В другой работе отмечено, напротив, существенное увеличение числа GFAP⁺-астроцитов в области хилуса гиппокампа через 6 месяцев после облучения новорожденных мышей в дозах от 0,1 Гр, тогда как рост числа CD11b⁺ клеток активированной микроглии и повышение концентрации провоспалительного цитокина

ФНО α в гиппокампе наблюдались только после облучения в дозе 1 Гр [26].

При гамма-облучении в диапазоне 0,05–0,5 Гр наблюдалась линейная зависимость от дозы числа апоптотических клеток, но остановка пролиферации нейробластов требовала пороговой дозы 0,2 Гр (причем с увеличением дозы и снижалось число Ki67⁺ клеток, и увеличивалось время остановки пролиферации), а снижение доли незрелых Dcx⁺-нейронов отмечалось при облучении в дозе 0,5 Гр [37]. Облучение в дозе 0,01 Гр приводило к слабовыраженному снижению экспрессии транслокаторного белка TSPO в эндотелиальных клетках сосудов области гиппокампа и в клетках эпандимы в ранние сроки после облучения без заметных изменений после более высоких доз (до 2 Гр) [38].

При облучении в малых дозах важную роль могут сыграть другие неблагоприятные факторы при их сочетанном действии: так, однократное воздействие на 10-дневных мышей ионизирующего излучения в дозах 0,1–0,2 Гр и кетамина приводило к когнитивным нарушениям у взрослых животных, не обнаруживаемых при действии одного только излучения [39].

В целом результаты экспериментальных и эпидемиологических работ, обобщенные в обзоре [3], подтверждают возможность негативного влияния малых доз ионизирующего излучения на когнитивную функцию. Важно учитывать как возраст на момент облучения, так и возраст на момент обследования, поскольку одни эффекты проявляются сразу после облучения и постепенно угасают, а другие развиваются со временем.

Много работ посвящено эффектам космического излучения, моделируемого с использованием тяжелых частиц. Показано, что при облучении ²⁸Si или ⁵⁶Fe в диапазоне доз от 0,01 до 0,1 Гр вероятность изменения когнитивных функций является дозозависимой [40]. При облучении потоком тяжелых частиц и нейтронов выявляются эффекты, сходные с описанными выше эффектами гамма-облучения: подавляется нейрогенез в области гиппокампа [41], длительно сохраняются признаки активации микроглии [42], нарушается синаптическая передача в области гиппокампа [43] и функциональные связи между гиппокампом и периферической корой [42], происходит снижение функции митохондрий и изменение экспрессии ряда белков [44]. В результате у животных как в ранние, так и в отдаленные сроки после облучения в диапазоне доз 0,05–0,6 Гр выявляются те или иные когнитивные дисфункции, проявляющиеся в нарушении способности к распознаванию и переключению внимания, пространственной памяти, эпизодической памяти, дефиците исполнительной функции, усилении тревожности [45]. Поведенческие изменения в ряде случаев выявлялись через 12–15 месяцев после облучения [42].

Разные когнитивные функции опосредованы разными структурами мозга и могут демонстрировать разную чувствительность к облучению. Так, например, облучение частицами ⁵⁶Fe улучшает успешность мышей-самцов C57Bl при решении задачи, зависящей от гиппокампа (обучение различению), без изменения эффективности в задаче, зависящей от полосатого тела (обучение на основе правил) [46].

Гораздо меньше экспериментальных данных об эффектах хронического или фракционированного излучения. Большинство исследований проводилось с использованием однократного острого облучения, в то время как клинически и экологически значимые ситуации

происходят преимущественно в режиме хронического или фракционированного воздействия.

При хроническом нейтронно-фотонном облучении в дозе 0,18 Гр (мощность дозы 1 мГр/сутки) у мышей выявлялось снижение возбудимости нейронов гиппокампа и нарушение долговременной потенциации гиппокампа и коры головного мозга, нарушения в обучении и памяти [47], а также нарушение синаптической пластичности в гиппокампально-кортикальной цепи [48]. При фракционированном рентгеновском облучении в кумулятивной дозе 0,5 Гр выявляются более тревожное поведение и изменения двигательной активности [49], как и при остром облучении.

Вероятно, развитие эффектов хронического и фракционированного облучения в целом основано также на нарушении нейрогенеза (при остром облучении в дозе 2 Гр или фракционированном облучении в той же кумулятивной дозе) [50], нарушении синаптической передачи, снижении числа синапсов и изменениях электрофизиологических показателей нейронов гиппокампа и коры [47, 48, 51], активации микроглии [52]. Показано, что фракционированное воздействие низких доз ионизирующего излучения вызывает дозоспецифические изменения глобального геномного метилирования разных областей мозга мыши на фоне изменения эмоционального состояния и повышения тревожности, нарушения координации движений при ходьбе [49]. Острое гамма-облучение в дозе 2 Гр привело к более выраженному повышению количества клеток активированной микроглии и снижению нейрональных клеток-предшественников, чем фракционированное облучение в той же дозе (20 фракций по 0,1 Гр) [52]. Однако хроническое облучение в дозах 0,4–0,5 Гр тяжелыми частицами, моделирующее галактическое космическое излучение, оказало более выраженное влияние на изменение электрофизиологических свойств пирамидальных клеток гиппокампа у мышей, чем острое облучение [51]. Фракционированное гамма-облучение приводило к постоянному повышению уровня повреждения ДНК в тканях фронтальной коры и мозжечка после каждой фракции, тогда как в ткани гиппокампа этот показатель повысился только после первой фракции облучения [49].

В доступной литературе экспериментов по оценке влияния хронического или фракционированного облучения в малых дозах (кумулятивная доза до 0,1 Гр) не обнаружено. Наличие эффектов малых доз острого облучения с одной стороны и данные о сопоставимых эффектах фракционированного и острого облучения в средних дозах с другой стороны не исключают возможности эффектов со стороны ЦНС при хроническом облучении в малых дозах. Как представлено в отчете НКДАР ООН [53], при хроническом воздействии малых доз радиации отмечаются изменения в системе регуляции работы иммунной системы, а со стороны нервной системы провоспалительная активация микроглии является одним из описанных эффектов ионизирующего излучения. Также к известным эффектам малых доз на клеточном уровне относят повреждение ДНК, нестабильные хромосомные aberrации, апоптоз наиболее радиочувствительных клеток [54], что потенциально может оказывать влияние на нейрогенез, особенно в наиболее чувствительные периоды развития мозга.

Экспериментальные работы показывают, что в ряде случаев выявляются половые отличия эффектов облучения, например, воздействие излучения ^{28}Si вызывало долгосрочное снижение образования новых нейронов у самцов, но не у самок [41]. При моделировании

острого или хронического галактического излучения в тесте «объект в новом месте» выявлены стойкие нарушения в формировании и реконсолидации памяти, зависящей от гиппокампа, у самок мышей, но не у самцов, при этом облученные самцы, но не самки, хуже распознавали новые объекты; только хронически облученные самцы демонстрировали повышенную агрессивность в тесте на доминирование [51].

Некоторые экспериментальные данные поддерживают гипотезу о возможной способности ионизирующего излучения повышать риск развития нейродегенеративных изменений. Неадекватная хроническая активация микроглии наблюдается как после облучения, так и при таких заболеваниях, как депрессия, болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона [55]. Ионизирующее излучение в малых и средних дозах может запускать молекулярные механизмы, способствующие развитию болезни Альцгеймера, связанные с развитием окислительного стресса [29], увеличением количества амилоидных бляшек в головном мозге [24], накоплением тау-белка [35]. У мышей с дефицитом ApoE, используемых в качестве модели болезни Альцгеймера, хроническое облучение в течение 300 дней с кумулятивными дозами 0,3 Гр и 6,0 Гр вызывало изменения количества белков, связанных с контролем синаптической пластичности, кальций-зависимой передачи сигналов и метаболизма мозга при обоих использованных уровнях мощности дозы [56]. Однако были выявлены и отличия: передача сигналов пути Ras1-кофилина была активирована только при более низкой мощности дозы 0,1 мГр/день, при этом же уровне воздействия происходило снижение количества активированной микроглии в гиппокампе и снижение уровня экспрессии ФНО α и перекисного окисления липидов. Таким образом, несколько молекулярных мишеней, индуцированных хроническим излучением с низкой мощностью дозы, перекрываются с таковыми при патологии Альцгеймера [56].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время имеется обширный объем информации о влиянии ионизирующего излучения на головной мозг и показатели высшей нервной деятельности. Большие дозы ионизирующего излучения являются установленным фактором риска когнитивных нарушений, в то время как результаты эпидемиологических исследований по оценке влияния средних и малых доз радиации на нервную систему человека являются неоднозначными.

В экспериментальных исследованиях на животных выявлены такие эффекты облучения, как нарушения обучаемости и памяти, повышение тревожности, нарушение локомоции. Установлено, что основными причинами развития радиационно-индуцированных эффектов со стороны ЦНС при облучении в дозах более 0,5 Гр редкоионизирующего излучения являются нарушение нормального нейрогенеза и подавление пролиферации нейрональных стволовых клеток, а также провоспалительная активация микроглии. Также выявляются нарушения проницаемости гематоэнцефалического барьера, изменения синаптической передачи, нарушения баланса нейромедиаторов и др. Период активного формирования мозга во время внутриутробного и раннего постнатального развития является наиболее чувствительным к действию ионизирующего излучения. В этот период для острого гамма-облучения уровень пороговых доз составляет 0,2–0,3 Гр.

Данных о влиянии малых доз облучения, эффектах фракционированного и хронического облучения

существенно меньше. Имеющиеся данные показывают, что острое облучение в дозах порядка 0,1 Гр может оказывать разнонаправленное действие, вызывая как слабые неблагоприятные эффекты на высшую нервную деятельность и головной мозг, так и нейропротективное действие, в зависимости от возраста на момент облучения, времени после облучения и других факторов. Фракционированное рентгеновское облучение в дозах от 0,5–2 Гр также способно приводить к изменениям высшей нервной деятельности, экспериментальных данных о возможном влиянии малых доз ионизирующего излучения в режиме протрагированного воздействия нет.

Для целей повышения радиационной безопасности, а также для разработки патогенетических средств профилактики и лечения радиационно-индуцированных нарушений со стороны ЦНС дальнейшие исследования должны быть направлены на изучение хронического воздействия и оценку как функций высшей нервной деятельности, так и морфофункциональных показателей головного мозга, установление причинно-следственных связей между хроническим радиационным воздействием и неблагоприятными эффектами со стороны ЦНС в течение длительного периода времени после облучения.

Литература

- Kovalchuk A, Kolb B. Low dose radiation effects on the brain — from mechanisms and behavioral outcomes to mitigation strategies. *Cell Cycle*. 2017; 16 (13): 1266–70. PubMed PMID: 28656797.
- Britten RA, Wellman LL, Sanford LD. Progressive increase in the complexity and translatability of rodent testing to assess space-radiation induced cognitive impairment. *Neurosci Biobehav Rev*. 2021; 126: 159–74. PubMed PMID: 33766676.
- Pasqual E, Boussin F, Bazyka D, Nordenskjold A, Yamada M, Ozasa K, et al. Cognitive effects of low dose of ionizing radiation — Lessons learned and research gaps from epidemiological and biological studies. *Environ Int*. 2021; 147: 106295. PubMed PMID: 33341586.
- Sources, effects and risks of ionizing radiation. UNSCEAR 2012 Report. United Nations sales publication E.16.IX.1. 2015. Available from: https://www.unscear.org/docs/reports/2012/UNSCEAR2012Report_15-08936_eBook_website.pdf.
- Stewart FA, Akleyev AV, Hauer-Jensen M, Hendry JH, Kleiman NJ, Macvittie TJ, et al. ICRP publication 118: ICRP statement on tissue reactions and early and late effects of radiation in normal tissues and organs—threshold doses for tissue reactions in a radiation protection context. *Ann ICRP*. 2012; (1-2): 1–322. DOI: 10.1016/j.icrp.2012.02.001.
- Sources, effects and risks of ionizing radiation. Volume II: Scientific annex B. UNSCEAR 2013 Report. United Nations sales publication E.14.IX.2. 2013. Available from: https://www.unscear.org/docs/publications/2013/UNSCEAR_2013_Report_Vol.II.pdf.
- Report № 183. Radiation exposure in space and the potential for central nervous system effects: Phase II. 2019. Available from: https://www.researchgate.net/publication/337440807_Radiation_Exposure_in_Space_and_the_Potential_for_Central_Nervous_System_Effects_Phase_II
- Tanguturi SK, Alexander BM. Neurologic complications of radiation therapy. *Neurol Clin*. 2018; 36 (3): 599–625. PubMed PMID: 30072073.
- Gorbunov NV, Kiang JG. brain damage and patterns of neurovascular disorder after ionizing irradiation. Complications in radiotherapy and radiation combined injury. *Radiat Res*. 2021; 196 (1): 1–16. PubMed PMID: 33979447.
- Sultana N, Sun C, Katsube T, Wang B. Biomarkers of brain damage induced by radiotherapy. dose response. 2020; 18 (3): 1559325820938279. PubMed PMID: 32694960.
- Hall P, Adami HO, Trichopoulos D, Pedersen NL, Lagiou P, Ekblom A et al. Effect of low doses of ionising radiation in infancy on cognitive function in adulthood: Swedish population based cohort study. *BMJ*. 2004; 328 (7430): 19. PubMed PMID.
- Буртовая Е. Ю., Кантина Т. Э., Белова М. В., Аклев А. В. Когнитивные нарушения у лиц, подвергшихся радиационному воздействию в период пренатального развития. *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова*. 2015; 115 (4): 20–23.
- Pasqual E, Bosch de Basea M, López-Vicente M, Thierry-Chef I, Cardis E. Neurodevelopmental effects of low dose ionizing radiation exposure: A systematic review of the epidemiological evidence. *Environ Int*. 2020; 136: 105371. PubMed PMID: 32007921.
- Azizova TV, Bannikova MV, Grigoryeva ES, Rybkina VL, Hamada N. Occupational exposure to chronic ionizing radiation increases risk of Parkinson's disease incidence in Russian Mayak workers. *Int J Epidemiol*. 2020; 49 (2): 435–47. PubMed PMID: 31722376.
- Laurent O, Samson E, Caër-Lorho S, Fournier L, Laurier D, Leuraud K. Updated Mortality Analysis of SELTINE, the French Cohort of Nuclear Workers, 1968–2014. *Cancers (Basel)*. 2022; 15 (1): 79. PubMed PMID: 36612076.
- Ishihara K, Kato N, Misumi M, Kitamura H, Hida A, Yamada M. Radiation effects on late-life neurocognitive function in childhood atomic bomb survivors: a radiation effects research foundation adult health study. *Radiat Res*. 2022; 197 (4): 403–7. PubMed PMID: 35042238.
- Kinoshita H, Tanaka K, Nakao R, Iso F, Honda S, Tanaka G, et al. Comparison of mental cognitive function of A-bomb survivors and non-A-bomb survivors in Nagasaki. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2019; 73 (9): 594. PubMed PMID: 31206900.
- Lopes J, Leuraud K, Klokov D, Durand C, Bernier MO, Baudin C. Risk of developing non-cancerous central nervous system diseases due to ionizing radiation exposure during adulthood: systematic review and meta-analyses. *Brain Sci*. 2022; 12 (8): 984. PubMed PMID: 35892428.
- Loganovsky K, Marazziti D. Mental health and neuropsychiatric aftermath 35 years after the chernobyl catastrophe: current state and future perspectives. *Clin Neuropsychiatry*. 2021; 18 (2): 101–6. PubMed PMID.
- Collett G, Craenen K, Young W, Gilhooly M, Anderson RM. The psychological consequences of (perceived) ionizing radiation exposure: a review on its role in radiation-induced cognitive dysfunction. *Int J Radiat Biol*. 2020; 96 (9): 1104–18. PubMed PMID: 32716221.
- Lopes J, Baudin C, Leuraud K, Klokov D, Bernier MO. Ionizing radiation exposure during adulthood and risk of developing central nervous system tumors: systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2022; 12 (1): 16209. PubMed PMID: 36171442.
- Little MP, Wakeford R, Bouffler SD, Abalo K, Hauptmann M, Hamada N, et al. Review of the risk of cancer following low and moderate doses of sparsely ionising radiation received in early life in groups with individually estimated doses. *Environ Int*. 2022; 159: 106983. PubMed PMID.
- Perez WD, Perez-Torres CJ. Neurocognitive and radiological changes after cranial radiation therapy in humans and rodents: a systematic review. *Int J Radiat Biol*. 2023; 99 (2): 119–37. PubMed PMID: 35511499.
- Severyukhin YS, Lalkovičová M, Utina DM, Lyakhova KN, Kolesnikova IA, Ermolaeva ME, et al. Comparative analysis of behavioral reactions and morphological changes in the rat brain after exposure to ionizing radiation with different physical characteristics. *Cell Mol Neurobiol*. 2023; 43 (1): 339–53. PubMed PMID: 34982311.
- Njamshi AK, Ahidjo N, Ngarka L, Nfor LN, Mengnjo MK, Njamshi WY,

- et al. Characterization of the cognitive and motor changes revealed by the elevated plus maze in an experimental rat model of radiation-induced brain injury. *Adv Biomed Res.* 2020; 9: 72. PubMed PMID: 33816391.
26. Kempf SJ, Casciati A, Buratovic S, Janik D, von Toerne C, Ueffing M, et al. The cognitive defects of neonatally irradiated mice are accompanied by changed synaptic plasticity, adult neurogenesis and neuroinflammation. *Mol Neurodegener.* 2014; 9: 57. PubMed PMID.
 27. Cacao E, Kapukotuwa S, Cucinotta FA. Modeling reveals the dependence of hippocampal neurogenesis radiosensitivity on age and strain of rats. *Front Neurosci.* 2018; 12: 980. PubMed PMID.
 28. Serrano C, Dos Santos M, Kereselidze D, Beugnies L, Lestaevl P, Poirier R, et al. Targeted dorsal dentate gyrus or whole brain irradiation in juvenile mice differently affects spatial memory and adult hippocampal neurogenesis. *Biology (Basel).* 2021; 10 (3): 192. PubMed PMID: 33806303.
 29. Casciati A, Dobos K, Antonelli F, Benedek A, Kempf SJ, Bellés M, et al. Age-related effects of X-ray irradiation on mouse hippocampus. *Oncotarget.* 2016; 7 (19): 28040–58. PubMed PMID: 27057631.
 30. Ung MC, Garrett L, Dalke C, Leitner V, Dragosa D, Hladik D, et al. Dose-dependent long-term effects of a single radiation event on behaviour and glial cells. *Int J Radiat Biol.* 2021; 97 (2): 156–69. PubMed PMID: 33264576.
 31. Acharya MM, Patel NH, Craver BM, Tran KK, Giedzinski E, Tseng BP, et al. Consequences of low dose ionizing radiation exposure on the hippocampal microenvironment. *PLoS One.* 2015; 10 (6): e0128316. PubMed PMID: 26042591.
 32. Eriksson P, Buratovic S, Fredriksson A, Stenerlöw B, Sundell-Bergman S. Neonatal exposure to whole body ionizing radiation induces adult neurobehavioural defects: Critical period, dose-response effects and strain and sex comparison. *Behav Brain Res.* 2016; 304: 11–9. PubMed PMID: 26876140.
 33. Liu Y, Ma H, Wang Y, Ren B, Liu L, Sun A, et al. Neonatal exposure to low-dose X-ray causes behavioral defects and abnormal hippocampal development in mice. *IUBMB Life.* 2023; 75 (6): 530–47. PubMed PMID: 36629313.
 34. Verreet T, Rangarajan JR, Quintens R, Verslegers M, Lo AC, Govaerts K, et al. Persistent Impact of in utero irradiation on mouse brain structure and function characterized by mr imaging and behavioral analysis. *Front Behav Neurosci.* 2016; 10: 83. PubMed PMID: 27199692.
 35. Buratovic S, Stenerlöw B, Fredriksson A, Sundell-Bergman S, Viberg H, Eriksson P. Neonatal exposure to a moderate dose of ionizing radiation causes behavioural defects and altered levels of tau protein in mice. *Neurotoxicology.* 2014; 45: 48–55. PubMed PMID: 25265567.
 36. Mouton L, Etienne O, Feat-Vetel J, Barrière DA, Pérès EA, Boumezeur F, et al. Noninvasive assessment of neurodevelopmental disorders after in utero irradiation in mice: an in vivo anatomical and diffusion mri study. *Radiat Res.* 2021; 195 (6): 568–83. PubMed PMID: 33826744.
 37. Barazzuol L, Hopkins SR, Ju L, Jeggo PA. Distinct response of adult neural stem cells to low versus high dose ionising radiation. *DNA Repair (Amst).* 2019; 76: 70–75. PubMed PMID: 30822688.
 38. Betlazar C, Middleton RJ, Howell N, Storer B, Davis E, Davies J, et al. Mitochondrial Translocator protein (TSPO) expression in the brain after whole body gamma irradiation. *Front Cell Dev Biol.* 2021; 9: 715444. PubMed PMID: 34760884.
 39. Hladik D, Buratovic S, Von Toerne C, Azimzadeh O, Subedi P, Philipp J, et al. Combined Treatment with low-dose ionizing radiation and ketamine induces adverse changes in CA1 neuronal structure in male murine hippocampi. *Int J Mol Sci.* 2019; 20 (23): 6103. PubMed PMID: 31817026.
 40. Matar M, Gokoglu SA, Prelich MT, Gallo CA, Iqbal AK, Britten RA, et al. Machine Learning models to predict cognitive impairment of rodents subjected to space radiation. *Front Syst Neurosci.* 2021; 15: 713131. PubMed PMID: 34588962.
 41. Whoolery CW, Walker AK, Richardson DR, Lucero MJ, Reynolds RP, Beddow DH, et al. Whole-Body exposure to 28Si-Radiation dose-dependently disrupts dentate gyrus neurogenesis and proliferation in the short term and new neuron survival and contextual fear conditioning in the long term. *Radiat Res.* 2017; 188 (5): 532–51. PubMed PMID: 28945526.
 42. Parihar VK, Maroso M, Syage A, Allen BD, Angulo MC, Soltesz I, et al. Persistent nature of alterations in cognition and neuronal circuit excitability after exposure to simulated cosmic radiation in mice. *Exp Neurol.* 2018; 305: 44–55. PubMed PMID: 29540322.
 43. Klein PM, Alagband Y, Doan NL, Ru N, Drayson OGG, Baulch JE, et al. Acute, Low-dose neutron exposures adversely impact central nervous system function. *Int J Mol Sci.* 2021; 22 (16): 9020. PubMed PMID: 34445726.
 44. Laiakis EC, Pinheiro M, Nguyen T, Nguyen H, Beheshti A, Dutta SM, et al. Quantitative proteomic analytic approaches to identify metabolic changes in the medial prefrontal cortex of rats exposed to space radiation. *Front Physiol.* 2022; 13: 971282. PubMed PMID: 36091373.
 45. Britten RA, Jewell JS, Duncan VD, Hadley MM, Macadat E, Musto AE, et al. Impaired attentional set-shifting performance after exposure to 5 cgy of 600 mev/n 28si particles. *Radiat Res.* 2018; 189 (3): 273–82. PubMed PMID: 29309264.
 46. Soler I, Yun S, Reynolds RP, Whoolery CW, Tran FH, Kumar PL, et al. Multi-domain touchscreen-based cognitive assessment of C57BL/6J female mice shows whole-body exposure to 56Fe particle space radiation in maturity improves discrimination learning yet impairs stimulus-response rule-based habit learning. *Front Behav Neurosci.* 2021; 15: 722780. PubMed PMID: 34707486.
 47. Acharya MM, Baulch JE, Klein PM, Baddour AAD, Apodaca LA, Kramár EA, et al. New Concerns for neurocognitive function during deep space exposures to chronic, low dose-rate, neutron radiation. *eNeuro.* 2019; 6 (4): ENEURO.0094-19.2019. PubMed PMID: 31383727.
 48. Krishnan B, Natarajan C, Bourne KZ, Alikhani L, Wang J, Sowa A, et al. Chronic low dose neutron exposure results in altered neurotransmission properties of the hippocampus-prefrontal cortex axis in both mice and rats. *Int J Mol Sci.* 2021; 22 (7): 3668. PubMed PMID: 33915974.
 49. Koturbash I, Jadavji NM, Kutanzi K, Rodriguez-Juarez R, Kogosov D, Metzb GAS, et al. Fractionated low-dose exposure to ionizing radiation leads to DNA damage, epigenetic dysregulation, and behavioral impairment. *Environ Epigenet.* 2017; 2 (4): dw025. PubMed PMID: 29492301.
 50. Peng S, Yang B, Duan MY, Liu ZW, Wang WF, Zhang XZ, et al. The disparity of impairment of neurogenesis and cognition after acute or fractionated radiation exposure in adolescent BALB/c mice. *Dose Response.* 2019; 17 (1): 1559325818822574. PubMed PMID: 30670940.
 51. Alagband Y, Klein PM, Kramár EA, Cranston MN, Perry BC, Shelerud LM, et al. Galactic cosmic radiation exposure causes multifaceted neurocognitive impairments. *Cell Mol Life Sci.* 2023; 80 (1): 29. PubMed PMID: 36607431.
 52. Schmal Z, Rube CE. Region-specific effects of fractionated low-dose versus single-dose radiation on hippocampal neurogenesis and neuroinflammation. *Cancers (Basel).* 2022; 14 (22): 5477. PubMed PMID: 36428572.
 53. Biological Mechanisms of Radiation Actions at Low doses. A white paper to guide the Scientific Committee's future programme of work. United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation, United Nations. 2012. Available from: https://www.unscear.org/docs/reports/Biological_mechanisms_WP_12-57831.pdf.
 54. Котеров А. Н., Вайсон А. А. Биологические и медицинские эффекты излучения с низкой ЛПЭ для различных диапазонов доз. *Медицинская радиология и радиационная безопасность.* 2015; 60 (3): 5–31.
 55. Boyd A, Byrne S, Middleton RJ, Banati RB, Liu GJ. Control of neuroinflammation through radiation-induced microglial changes. *Cells.* 2021; 10 (9): 2381. PubMed PMID: 34572030.
 56. Kempf SJ, Janik D, Barjaktarovic Z, Braga-Tanaka I 3rd, Tanaka S, Neff F, et al. Chronic low-dose-rate ionising radiation affects the hippocampal phosphoproteome in the ApoE^{-/-} Alzheimer's mouse model. *Oncotarget.* 2016; 7 (44): 71817–32. PubMed PMID: 27708245.

References

- Kovalchuk A, Kolb B. Low dose radiation effects on the brain — from mechanisms and behavioral outcomes to mitigation strategies. *Cell Cycle*. 2017; 16 (13): 1266–70. PubMed PMID: 28656797.
- Britten RA, Wellman LL, Sanford LD. Progressive increase in the complexity and translatability of rodent testing to assess space-radiation induced cognitive impairment. *Neurosci Biobehav Rev*. 2021; 126: 159–74. PubMed PMID: 33766676.
- Pasqual E, Boussin F, Bazyka D, Nordenskjold A, Yamada M, Ozasa K, et al. Cognitive effects of low dose of ionizing radiation — Lessons learned and research gaps for epidemiological and biological studies. *Environ Int*. 2021; 147: 106295. PubMed PMID: 33341586.
- Sources, effects and risks of ionizing radiation. UNSCEAR 2012 Report. United Nations sales publication E.16.IX.1. 2015. Available from: https://www.unscear.org/docs/reports/2012/UNSCEAR2012Report_15-08936_eBook_website.pdf.
- Stewart FA, Akleyev AV, Hauer-Jensen M, Hendry JH, Kleiman NJ, Macvittie TJ, et al. ICRP publication 118: ICRP statement on tissue reactions and early and late effects of radiation in normal tissues and organs--threshold doses for tissue reactions in a radiation protection context. *Ann ICRP*. 2012; (1-2): 1–322. DOI: 10.1016/j.icrp.2012.02.001.
- Sources, effects and risks of ionizing radiation. Volume II: Scientific annex B. UNSCEAR 2013 Report. United Nations sales publication E.14.IX.2. 2013. Available from: https://www.unscear.org/docs/publications/2013/UNSCEAR_2013_Report_Vol.II.pdf.
- Report № 183. Radiation exposure in space and the potential for central nervous system effects: Phase II. 2019. Available from: https://www.researchgate.net/publication/337440807_Radiation_Exposure_in_Space_and_the_Potential_for_Central_Nervous_System_Effects_Phase_II
- Tanguturi SK, Alexander BM. Neurologic complications of radiation therapy. *Neurol Clin*. 2018; 36 (3): 599–625. PubMed PMID: 30072073.
- Gorbunov NV, Kiang JG. brain damage and patterns of neurovascular disorder after ionizing irradiation. Complications in radiotherapy and radiation combined injury. *Radiat Res*. 2021; 196 (1): 1–16. PubMed PMID: 33979447.
- Sultana N, Sun C, Katsube T, Wang B. Biomarkers of brain damage induced by radiotherapy. dose response. 2020; 18 (3): 1559325820938279. PubMed PMID: 32694960.
- Hall P, Adami HO, Trichopoulos D, Pedersen NL, Lagiou P, Ekbohm A et al. Effect of low doses of ionising radiation in infancy on cognitive function in adulthood: Swedish population based cohort study. *BMJ*. 2004; 328 (7430): 19. PubMed PMID.
- Burtovaya EYu, Kantina TEh, Belova MV, Akleev AV. Kognitivnye narusheniya u lic, podvergshihsiya radiacionnomu vozdejstviyu v period prenatal'nogo razvitiya. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. C. C. Korsakova*. 2015; 115 (4): 20–23. Russian.
- Pasqual E, Bosch de Basea M, López-Vicente M, Thierry-Chef I, Cardis E. Neurodevelopmental effects of low dose ionizing radiation exposure: A systematic review of the epidemiological evidence. *Environ Int*. 2020; 136: 105371. PubMed PMID: 32007921.
- Azizova TV, Bannikova MV, Grigoryeva ES, Rybkina VL, Hamada N. Occupational exposure to chronic ionizing radiation increases risk of Parkinson's disease incidence in Russian Mayak workers. *Int J Epidemiol*. 2020; 49 (2): 435–47. PubMed PMID: 31722376.
- Laurent O, Samson E, Caër-Lorho S, Fournier L, Laurier D, Leuraud K. Updated Mortality Analysis of SELTINE, the French Cohort of Nuclear Workers, 1968–2014. *Cancers (Basel)*. 2022; 15 (1): 79. PubMed PMID: 36612076.
- Ishihara K, Kato N, Misumi M, Kitamura H, Hida A, Yamada M. Radiation effects on late-life neurocognitive function in childhood atomic bomb survivors: a radiation effects research foundation adult health study. *Radiat Res*. 2022; 197 (4): 403–7. PubMed PMID: 35042238.
- Kinoshita H, Tanaka K, Nakao R, Iso F, Honda S, Tanaka G, et al. Comparison of mental cognitive function of A-bomb survivors and non-A-bomb survivors in Nagasaki. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2019; 73 (9): 594. PubMed PMID: 31206900.
- Lopes J, Leuraud K, Klokov D, Durand C, Bernier MO, Baudin C. Risk of developing non-cancerous central nervous system diseases due to ionizing radiation exposure during adulthood: systematic review and meta-analyses. *Brain Sci*. 2022; 12 (8): 984. PubMed PMID: 35892428.
- Loganovsky K, Marazziti D. Mental health and neuropsychiatric aftermath 35 years after the chernobyl catastrophe: current state and future perspectives. *Clin Neuropsychiatry*. 2021; 18 (2): 101–6. PubMed PMID.
- Collett G, Craenen K, Young W, Gilhooly M, Anderson RM. The psychological consequences of (perceived) ionizing radiation exposure: a review on its role in radiation-induced cognitive dysfunction. *Int J Radiat Biol*. 2020; 96 (9): 1104–18. PubMed PMID: 32716221.
- Lopes J, Baudin C, Leuraud K, Klokov D, Bernier MO. Ionizing radiation exposure during adulthood and risk of developing central nervous system tumors: systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2022; 12 (1): 16209. PubMed PMID: 36171442.
- Little MP, Wakeford R, Bouffler SD, Abalo K, Hauptmann M, Hamada N, et al. Review of the risk of cancer following low and moderate doses of sparsely ionising radiation received in early life in groups with individually estimated doses. *Environ Int*. 2022; 159: 106983. PubMed PMID.
- Perez WD, Perez-Torres CJ. Neurocognitive and radiological changes after cranial radiation therapy in humans and rodents: a systematic review. *Int J Radiat Biol*. 2023; 99 (2): 119–37. PubMed PMID: 35511499.
- Severyukhin YS, Lalkovičová M, Utina DM, Lyakhova KN, Kolesnikova IA, Ermolaeva ME, et al. Comparative analysis of behavioral reactions and morphological changes in the rat brain after exposure to ionizing radiation with different physical characteristics. *Cell Mol Neurobiol*. 2023; 43 (1): 339–53. PubMed PMID: 34982311.
- Njamnshi AK, Ahidjo N, Ngarka L, Nfor LN, Mengnjo MK, Njamnshi WY, et al. Characterization of the cognitive and motor changes revealed by the elevated plus maze in an experimental rat model of radiation-induced brain injury. *Adv Biomed Res*. 2020; 9: 72. PubMed PMID: 33816391.
- Kempf SJ, Casciati A, Buratovic S, Janik D, von Toerne C, Ueffing M, et al. The cognitive defects of neonatally irradiated mice are accompanied by changed synaptic plasticity, adult neurogenesis and neuroinflammation. *Mol Neurodegener*. 2014; 9: 57. PubMed PMID.
- Cacao E, Kapukotuwa S, Cucinotta FA. Modeling reveals the dependence of hippocampal neurogenesis radiosensitivity on age and strain of rats. *Front Neurosci*. 2018; 12: 980. PubMed PMID.
- Serrano C, Dos Santos M, Kereselidze D, Beugnies L, Lestaevél P, Poirier R, et al. Targeted dorsal dentate gyrus or whole brain irradiation in juvenile mice differently affects spatial memory and adult hippocampal neurogenesis. *Biology (Basel)*. 2021; 10 (3): 192. PubMed PMID: 33806303.
- Casciati A, Dobos K, Antonelli F, Benedek A, Kempf SJ, Bellés M, et al. Age-related effects of X-ray irradiation on mouse hippocampus. *Oncotarget*. 2016; 7 (19): 28040–58. PubMed PMID: 27057631.
- Ung MC, Garrett L, Dalke C, Leitner V, Dragosa D, Hladik D, et al. Dose-dependent long-term effects of a single radiation event on behaviour and glial cells. *Int J Radiat Biol*. 2021; 97 (2): 156–69. PubMed PMID: 33264576.
- Acharya MM, Patel NH, Craver BM, Tran KK, Giedzinski E, Tseng BP, et al. Consequences of low dose ionizing radiation exposure on the hippocampal microenvironment. *PLoS One*. 2015; 10 (6): e0128316. PubMed PMID: 26042591.
- Eriksson P, Buratovic S, Fredriksson A, Stenerlöw B, Sundell-Bergman S. Neonatal exposure to whole body ionizing radiation induces adult neurobehavioural defects: Critical period, dose-response effects and strain and sex comparison. *Behav Brain Res*. 2016; 304: 11–9. PubMed PMID: 26876140.
- Liu Y, Ma H, Wang Y, Ren B, Liu L, Sun A, et al. Neonatal exposure to low-dose X-ray causes behavioral defects and abnormal hippocampal development in mice. *IUBMB Life*. 2023; 75 (6): 530–47. PubMed PMID: 36629313.

34. Verreet T, Rangarajan JR, Quintens R, Verslegers M, Lo AC, Govaerts K, et al. Persistent Impact of in utero irradiation on mouse brain structure and function characterized by mr imaging and behavioral analysis. *Front Behav Neurosci.* 2016; 10: 83. PubMed PMID: 27199692.
35. Buratovic S, Stenerlöv B, Fredriksson A, Sundell-Bergman S, Viberg H, Eriksson P. Neonatal exposure to a moderate dose of ionizing radiation causes behavioural defects and altered levels of tau protein in mice. *Neurotoxicology.* 2014; 45: 48–55. PubMed PMID: 25265567.
36. Mouton L, Etienne O, Feat-Vetel J, Barrière DA, Pérès EA, Boumezeur F, et al. Noninvasive assessment of neurodevelopmental disorders after in utero irradiation in mice: an in vivo anatomical and diffusion mri study. *Radiat Res.* 2021; 195 (6): 568–83. PubMed PMID: 33826744.
37. Barazzuol L, Hopkins SR, Ju L, Jeggo PA. Distinct response of adult neural stem cells to low versus high dose ionising radiation. *DNA Repair (Amst).* 2019; 76: 70–75. PubMed PMID: 30822688.
38. Betlazar C, Middleton RJ, Howell N, Storer B, Davis E, Davies J, et al. Mitochondrial Translocator protein (TSPO) expression in the brain after whole body gamma irradiation. *Front Cell Dev Biol.* 2021; 9: 715444. PubMed PMID: 34760884.
39. Hladik D, Buratovic S, Von Toerne C, Azimzadeh O, Subedi P, Philipp J, et al. Combined Treatment with low-dose ionizing radiation and ketamine induces adverse changes in CA1 neuronal structure in male murine hippocampi. *Int J Mol Sci.* 2019; 20 (23): 6103. PubMed PMID: 31817026.
40. Matar M, Gokoglu SA, Prelich MT, Gallo CA, Iqbal AK, Britten RA, et al. Machine Learning models to predict cognitive impairment of rodents subjected to space radiation. *Front Syst Neurosci.* 2021; 15: 713131. PubMed PMID: 34588962.
41. Whoolery CW, Walker AK, Richardson DR, Lucero MJ, Reynolds RP, Beddow DH, et al. Whole-Body exposure to 28Si-Radiation dose-dependently disrupts dentate gyrus neurogenesis and proliferation in the short term and new neuron survival and contextual fear conditioning in the long term. *Radiat Res.* 2017; 188 (5): 532–51. PubMed PMID: 28945526.
42. Parihar VK, Maroso M, Syage A, Allen BD, Angulo MC, Soltesz I, et al. Persistent nature of alterations in cognition and neuronal circuit excitability after exposure to simulated cosmic radiation in mice. *Exp Neurol.* 2018; 305: 44–55. PubMed PMID: 29540322.
43. Klein PM, Alaghband Y, Doan NL, Ru N, Drayson OGG, Baulch JE, et al. Acute, Low-dose neutron exposures adversely impact central nervous system function. *Int J Mol Sci.* 2021; 22 (16): 9020. PubMed PMID: 34445726.
44. Laiakis EC, Pinheiro M, Nguyen T, Nguyen H, Beheshti A, Dutta SM, et al. Quantitative proteomic analytic approaches to identify metabolic changes in the medial prefrontal cortex of rats exposed to space radiation. *Front Physiol.* 2022; 13: 971282. PubMed PMID: 36091373.
45. Britten RA, Jewell JS, Duncan VD, Hadley MM, Macadat E, Musto AE, et al. Impaired attentional set-shifting performance after exposure to 5 cgy of 600 mev/n 28si particles. *Radiat Res.* 2018; 189 (3): 273–82. PubMed PMID: 29309264.
46. Soler I, Yun S, Reynolds RP, Whoolery CW, Tran FH, Kumar PL, et al. Multi-domain touchscreen-based cognitive assessment of C57BL/6J female mice shows whole-body exposure to 56Fe particle space radiation in maturity improves discrimination learning yet impairs stimulus-response rule-based habit learning. *Front Behav Neurosci.* 2021; 15: 722780. PubMed PMID: 34707486.
47. Acharya MM, Baulch JE, Klein PM, Baddour AAD, Apodaca LA, Kramár EA, et al. New Concerns for neurocognitive function during deep space exposures to chronic, low dose-rate, neutron radiation. *eNeuro.* 2019; 6 (4): ENEURO.0094-19.2019. PubMed PMID: 31383727.
48. Krishnan B, Natarajan C, Bourne KZ, Alikhani L, Wang J, Sowa A, et al. Chronic low dose neutron exposure results in altered neurotransmission properties of the hippocampus-prefrontal cortex axis in both mice and rats. *Int J Mol Sci.* 2021; 22 (7): 3668. PubMed PMID: 33915974.
49. Koturbash I, Jadavji NM, Kutanzi K, Rodriguez-Juarez R, Kogosov D, Metz GAS, et al. Fractionated low-dose exposure to ionizing radiation leads to DNA damage, epigenetic dysregulation, and behavioral impairment. *Environ Epigenet.* 2017; 2 (4): dw025. PubMed PMID: 29492301.
50. Peng S, Yang B, Duan MY, Liu ZW, Wang WF, Zhang XZ, et al. The disparity of impairment of neurogenesis and cognition after acute or fractionated radiation exposure in adolescent BALB/c mice. *Dose Response.* 2019; 17 (1): 1559325818822574. PubMed PMID: 30670940.
51. Alaghband Y, Klein PM, Kramár EA, Cranston MN, Perry BC, Shelerud LM, et al. Galactic cosmic radiation exposure causes multifaceted neurocognitive impairments. *Cell Mol Life Sci.* 2023; 80 (1): 29. PubMed PMID: 36607431.
52. Schmal Z, Rübe CE. Region-specific effects of fractionated low-dose versus single-dose radiation on hippocampal neurogenesis and neuroinflammation. *Cancers (Basel).* 2022; 14 (22): 5477. PubMed PMID: 36428572.
53. Biological Mechanisms of Radiation Actions at Low doses. A white paper to guide the Scientific Committee's future programme of work. United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation, United Nations. 2012. Available from: https://www.unscear.org/docs/reports/Biological_mechanisms_WP_12-57831.pdf.
54. Koterov AN, Vajson AA. Biologicheskie i medicinskie ehffekty izlucheniya s nizkoj LPEh dlya razlichnyh diapazonov doz. *Medicinskaya radiologiya i radiacionnaya bezopasnost'.* 2015; 60 (3): 5–31.
55. Boyd A, Byrne S, Middleton RJ, Banati RB, Liu GJ. Control of neuroinflammation through radiation-induced microglial changes. *Cells.* 2021; 10 (9): 2381. PubMed PMID: 34572030.
56. Kempf SJ, Janik D, Barjaktarovic Z, Braga-Tanaka I 3rd, Tanaka S, Neff F, et al. Chronic low-dose-rate ionising radiation affects the hippocampal phosphoproteome in the ApoE^{-/-} Alzheimer's mouse model. *Oncotarget.* 2016; 7 (44): 71817–32. PubMed PMID: 27708245.