

УДК 159.93+612.846.1+612.821.2

## ВЛИЯНИЕ КРАНИАЛЬНОГО ОБЛУЧЕНИЯ ПРОТОНАМИ ВЫСОКИХ ЭНЕРГИЙ НА ЗРИТЕЛЬНО-МОТОРНОЕ ПОВЕДЕНИЕ ОБЕЗЬЯН

А. В. Латанов<sup>1,\*</sup>, Л. В. Терещенко<sup>1</sup>, академик РАН М. А. Островский<sup>1,2</sup>

Поступило 17.05.2019 г.

Исследовано выполнение зрительного инструментального рефлекса у обезьяны (*Macaca mulatta*) при однократном краниальном облучении протонами высокой энергии. Обезьяна совершала саккады к зрительным стимулам, а затем движения ипсилатеральной рукой в зависимости от их положения в поле зрения слева или справа. Доля корректных реакций доминирующей правой рукой превосходила долю таких реакций левой рукой, кратковременно снижалась через два месяца после облучения и ещё через один месяц возвращалась к уровню до облучения. Для реакций левой руки такой динамики не выявлено. Воздействие облучения протонами на реакции правой рукой, возможно, заключается в кратковременном нарушении координации глаз—рука для доминирующей руки при устойчивости зрительного восприятия.

**Ключевые слова:** ионизирующая радиация, протоны, обезьяны, движения глаз, инструментальный рефлекс, координация глаз—рука.

**DOI:** <https://doi.org/10.31857/S0869-56524875588-591>

При подготовке к полётам в дальний космос к Марсу и Луне одной из задач (среди многих других), стоящих перед космической радиобиологией, является оценка риска радиационных повреждений центральной нервной системы (ЦНС) человека [2, 5, 6, 8]. Именно радиационные повреждения ЦНС являются одним из главных лимитирующих факторов, определяющих успешность выполнения операторских задач при эксплуатации космических аппаратов и миссии в целом.

В операторской деятельности ключевой является зрительная система, достигшая наибольшего развития у приматов, включая человека. Использование сравнительно простых зрительных задач в экспериментах на приматах, вовлекающих процессы координации глаз—рука, открывают перспективу моделирования элементов операторской деятельности с дальнейшим их тестированием при радиационных воздействиях.

Цель данной работы — исследование зрительных процессов у обезьян, обеспечивающих детекцию зрительных событий в широком поле зрения, при воздействии высокоэнергетических протонов. Кроме того, в работе также поставлена задача по исследованию процессов координации глаз—рука, а именно соотношение пространственной локализации зри-

тельных событий с выбором руки для двигательного ответа.

Эксперименты проведены на самце *Macaca mulatta* (возраст 23 года). Все манипуляции с животным выполняли в соответствии с требованиями Директивы Европейского Парламента и Совета Европейского Союза Совета Европейского Сообщества (2010/63/EU) об использовании животных для экспериментальных исследований.

Обезьяну обучали совершать зрительно вызванные саккады к периферическим стимулам (ПС), предъявляемым в пределах широкого участка поля зрения (размер  $53^\circ \times 37^\circ$ ). Такие условия выполнения движений глаз и последующие мануальные инструментальные реакции имитируют зрительно опосредованную деятельность человека-оператора.

Для зрительной стимуляции использовали ЭЛТ-монитор Mitsubishi Diamond Pro 2070SB с диагональю экрана 22", который располагали в 51 см от глаз животного. В экспериментах обезьяну обучали фиксировать взор на центральном стимуле (ЦС), а при предъявлении ПС — выполнять саккады в их направлении и фиксировать на них взор. Центральные и периферические стимулы представляли собой белые квадраты с размером стороны  $0,38^\circ$ . Обезьяна фиксировала взор на ПС, чтобы детектировать незначительное уменьшение яркости ПС (пригасание). Животное обучали совершать двигательную реакцию ипсилатеральной рукой (левым или правым рычагом) в ответ на пригасание ПС, предъявляемого в левом или правом полуполе зрения. Такие кор-

<sup>1</sup> Московский государственный университет  
им. М. В. Ломоносова

<sup>2</sup> Институт биохимической физики им. Н. М. Эмануэля  
Российской Академии наук, Москва

\*E-mail: [avlatanov@mail.ru](mailto:avlatanov@mail.ru)

ректные двигательные ответы подкрепляли фруктовым соком в объёме 0,2 мл. Движения контралатеральной по отношению к положению ПС рукой не подкрепляли. При предъявлении ПС по центральной вертикальной оси подкрепляли движения любой рукой. Обезьяна иногда совершала предугадывающие и “запаздывающие” ответы или не совершала никаких реакций (пропуски). Движения рычагов оцифровывали с частотой 100 Гц. Эксперименты проводили с использованием автоматизированного оригинального аппаратно-программного комплекса. Детальное описание процедуры обучения животного приведено в нашей предыдущей работе [1].

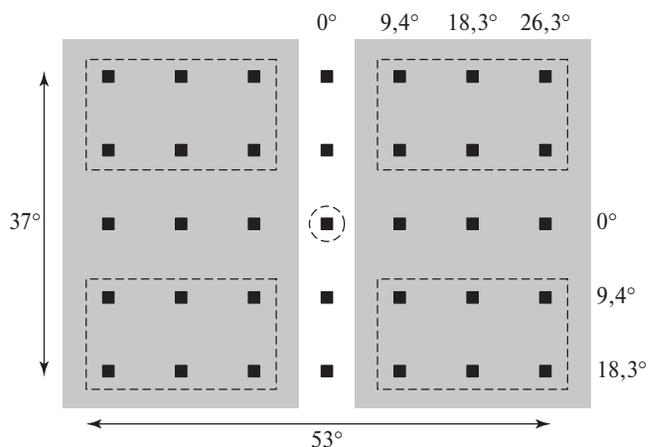
Схема предъявления ПС в широком фрагменте поле зрения, при которой животное совершало зрительно вызванные саккады, а затем подкрепляемые мануальные реакции, аналогична процедуре периметрии, применяемой в офтальмологии для выявления скотом — выпадений участков поля зрения пациентов при различных ретинопатиях [3]. Поэтому предложенный нами метод позволяет исследовать способность обезьяны реагировать на зрительные стимулы в различных участках поля зрения. Эта способность отражается в эффективности зрительно-моторной деятельности, которая представлена долей корректных мануальных реакций от общего числа проб.

Периферический стимул предъявляли в 34 положениях с различным эксцентриситетом в псевдослучайном порядке симметрично относительно ЦС (рис. 1). Для оценки эффективности зрительно-моторной деятельности в различных участках поля зрения ПС разного эксцентриситета объединяли в четыре симметричных прямоугольных фрагмента относительно ЦС, а также в два фрагмента в полуполях зрения — левый и правый (рис. 1).

Краниальное облучение обезьяны протонами высоких энергий проводили на фазотроне Лаборатории ядерных исследований Объединённого института ядерных исследований (г. Дубна, Московская обл.). Энергия протонов составляла 170 МэВ, сечение пучка 8×8 см, длительность облучения 5 мин, а суммарная доза 3 Гр.

Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета статистических программ Minitab. Для сравнения долей мануальных реакций использовали  $z$ -критерий сравнения частот. Для сравнения латентных периодов (ЛП) мануальных реакций и их скоростей использовали парный критерий Стьюдента.

Предварительные контрольные экспериментальные сессии (до облучения) проводили по дости-

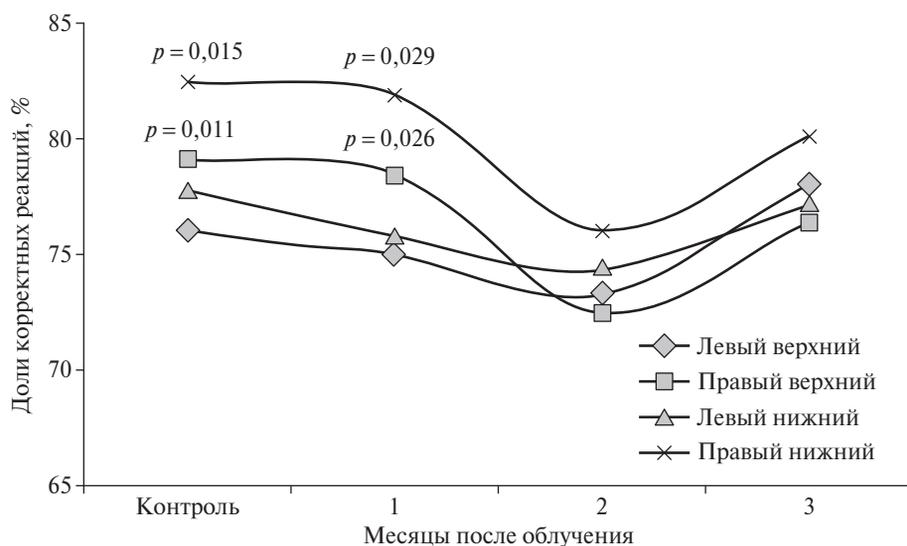


**Рис. 1.** Расположение стимулов в участке поля зрения обезьяны, угловые размеры указаны снизу и слева. Числами обозначены эксцентриситеты стимулов. Штриховой окружностью отмечен центральный стимул, штриховыми прямоугольниками — четыре фрагмента поля зрения, серым фоном — фрагменты в полуполях зрения.

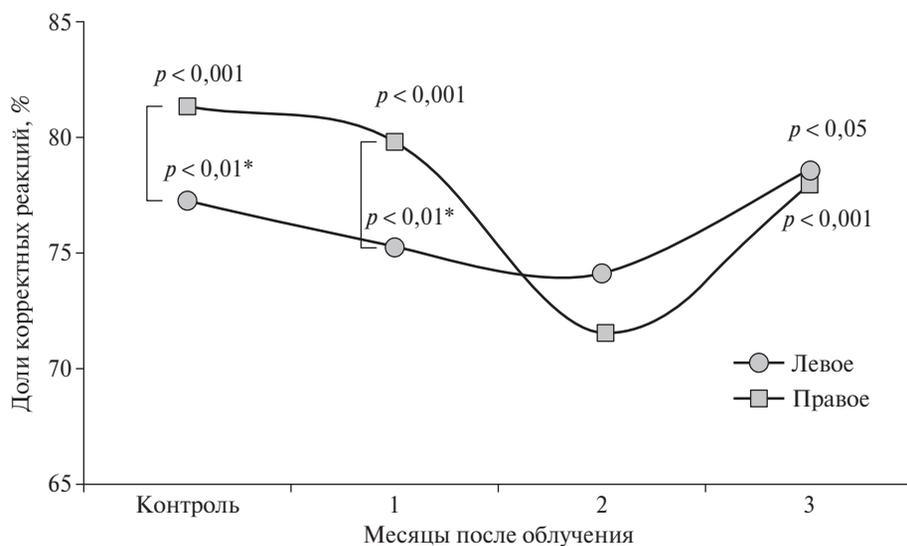
жении относительно стабильного уровня эффективности выполнения зрительно-моторной задачи. Такой уровень составлял около 80%, и для его достижения потребовалось 12 экспериментальных дней в течение одного месяца. Для анализа были выбраны результаты, полученные в двух экспериментальных сессиях, разделённых двумя-тремя днями, непосредственно до облучения (контроль) и в парах сессий примерно через один, два и три месяца (рис. 2, 3). Доли некорректных реакций (контралатеральной рукой) не продемонстрировали какой-либо выраженной монотонной динамики и составляли в среднем около 3%. Тем не менее через два месяца отмечалось кратковременное незначительное увеличение доли таких реакций до 4,1%.

Доли корректных (ипсилатеральных) реакций, усреднённые для всех ПС в каждом фрагменте поля зрения, в зависимости от локализации ПС менялись в относительно узком диапазоне 72–83% в течение трёх месяцев после облучения протонами. Способность обезьян дифференцировать локализацию ПС (слева или справа) и использовать ипсилатеральную руку для инструментального ответа оказалась относительно устойчивой.

Тем не менее нами выявлена немонотонная динамика долей корректных реакций в зависимости от локализации ПС и времени после облучения протонами (рис. 2, 3). Для четырёх фрагментов (рис. 1) снижение долей корректных реакций отмечалось во втором месяце после облучения по сравнению с контролем, в первом и третьем месяцах (рис. 2). При объединении ПС в двух полуполях зрения



**Рис. 2.** Динамика долей инструментальных ответов в ответ на предъявление периферических стимулов во фрагментах поля зрения. Отмечены уровни значимости статистических различий между долями инструментальных ответов в контроле и в период 1 месяц по сравнению с периодом 2 месяца.



**Рис. 3.** Динамика долей инструментальных ответов в ответ на предъявление периферических стимулов во фрагментах левого и правого полуполей зрения. Отмечены уровни значимости статистических различий между долями инструментальных ответов в контроле, в периоды 1 и 3 месяца по сравнению с периодом 2 месяца. \* — уровни значимости статистических различий между долями реакций правой и левой руками. Остальные обозначения, как на рис. 2.

(рис. 1) в контроле и в период первого месяца доли реакций правой рукой (для ПС в правом полуполе) достоверно превышали доли реакций левой рукой (для ПС в левом полуполе) (рис. 3). Для реакций правой рукой выявлены достоверные различия долей корректных ответов во втором месяце по сравнению с контролем, в первом и третьем месяцах (рис. 3). Подобная динамика имела место и для левой руки, однако доля реакций во втором месяце достоверно отличалась только от доли реакций в третьем, что свидетельствует об увеличении эффективности координации глаз—рука через три месяца после облучения.

Исходя из полученных результатов можно предположить, что обезьяна эффективнее ассоциировала положение ПС в правом полуполе зрения с инструментальным движением, выполняемым правой рукой, по сравнению с симметричной ситуацией. По литературным данным [7] и по результатам наших экспериментов [4] у макак имеет место доминирование правой руки при манипуляциях с джойстиком или подобными ему рычагами. Это доминирование проявляется в меньших ЛП и больших скоростях при выполнении мануальных инструментальных реакций в ответ на ипсилатеральные стимулы [4]. В связи с таким предположением мы про-

анализировали ЛП и скорости движений обеих рук в контроле и в течение трёх месяцев после облучения протонами. При парных сравнениях ЛП для правой руки оказались существенно короче, чем ЛП для левой руки ( $344 \pm 5$  против  $410 \pm 7$  мс;  $t = -14,6$ ;  $p < 0,001$ ), а максимальные скорости — незначительно, но достоверно выше ( $555 \pm 6$  против  $529 \pm 4$  мм/с;  $t = 4,30$ ;  $p < 0,001$ ).

Таким образом, облучение протонами высокой энергии не вызывало у обезьяны существенных нарушений зрительного восприятия в широком участке поля зрения. Эффективность инструментальной деятельности оказалась выше для доминирующей правой руки, что, по-видимому, связано с преимуществом процессов координации глаз—рука в левом полушарии при предъявлении зрительного сигнала ипсилатерально по отношению к действующей руке. Кратковременное снижение эффективности инструментальной деятельности через два месяца после облучения протонами свидетельствует об их остром воздействии на ЦНС, которое в дальнейшем предположительно устраняется в результате восстановительных процессов. Радиационное воздействие протонами устраняет преимущество правой руки в инструментальной деятельности, что, вероятно, является следствием необратимой дисфункции мозговых механизмов координации глаз—рука. Такой эффект облучения имеет исключительное значение для операторской деятельности человека, поскольку

её эффективность может необратимо снизиться из-за утраты преимущества доминирующей руки.

**Источник финансирования.** Исследование выполнено при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проекты № 17–29–01027 офи\_м, № 17–29–01028 офи\_м).

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бондарь И.В., Васильева Л.Н., Терещенко Л.В. и др. // ЖВНД. 2018. Т. 68. № 4. С. 459–476.
2. Григорьев А.И., Красавин Е.А., Островский М.А. // Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. 2013. Т. 99. № 3. С. 273–280.
3. Егоров Е.А., Романова Т.Б. // Исследование центрального и периферического полей зрения. Офтальмология. Национальное руководство / Под ред. С.Э. Аветисова, Е.А. Егорова, Л.К. Мошетовой и др. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. Гл. 11. С. 91–103.
4. Терещенко Л.В., Молчанов С.А., Колесникова О.В. и др. // ЖВНД. 2012. Т. 62. № 4. С. 431–439.
5. Chancellor J.C., Blue R.S., Cengel K.A., et al. // NPJ Microgravity. 2018. V. 4. a8.
6. Cucinotta F., Alp M., Sulzman F., et al. // Life Sci. Space Res. 2014. V. 2. P. 54–69.
7. Hopkins W.D., Washburn D.A., Rumbaugh D.M. // J. Comp. Psychol. 1989. V. 103. № 1. P. 91–94.
8. Nelson G.A. // Radiation Research. 2016. V. 185. № 4. P. 349–358.

## INFLUENCE OF CRANIAL RADIATION BY HIGH-ENERGY PROTONS ON THE VISUO-MOTOR BEHAVIOR OF NONHUMAN PRIMATES

A. V. Latanov<sup>1</sup>, L. V. Tereshchenko<sup>1</sup>, Academician of the RAS M. A. Ostrovsky<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup>Institute for Biochemical Physics, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russian Federation

Received May 17, 2019

The visually driven instrumental conditioning on a one monkey (*Macaca mulatta*) was conducted after single-dose cranial irradiation with high-energy protons. The monkey executed saccades toward the visual stimuli and then performed the movement with ipsilateral hand correspondingly to their location in a right or left visual hemifield. The rate of correct responses with dominant right hand exceeded the rate of such responses with left hand and decreased briefly two months after irradiation. Then a month later, the rate of correct right-hand responses returned to the level before irradiation. No significant dynamics was revealed for the rate of correct left-hand responses. The proton irradiation effect on right-hand responses suggests possible short-term disturbances in the eye-hand coordination for right handedness while the visual perception remains resistant.

**Keywords:** protons, ionizing radiation, monkeys, eye movements, instrumental conditioning, eye-hand coordination.