

АНАЛИЗ ВЛИЯНИЯ ДОЗОЗАВИСИМЫХ ЭФФЕКТОВ ОБЛУЧЕНИЯ ТЯЖЕЛЫМИ ЧАСТИЦАМИ ^{12}C , ^{28}Si И ^{56}Fe НА НЕЙРОГЕНЕЗ У ВЗРОСЛЫХ МЫШЕЙ C57BL/6J

А. А. Глебов, Е. А. Колесникова, А. Н. Бугай*

Объединенный институт ядерных исследований, Дубна

Моделирование дефицита зрелых нейронов позволяет предсказать развитие гиппокамповозависимых когнитивных нарушений в ответ на облучение тяжелыми частицами. Мы используем разработанную нами математическую модель нейрогенеза у взрослых для расчета влияния тяжелых частиц на численность зрелых нейронов. Для воспроизведения экспериментальных данных модель была модифицирована с учетом гибели нервных стволовых клеток в ответ на облучение. В результате была рассчитана выживаемость делящихся клеток-предшественников, незрелых нейронов и, впервые, зрелых нейронов после облучения частицами ^{12}C , ^{28}Si и ^{56}Fe .

Modeling of mature neuron deficiency allows predicting the development of hippocampal-dependent cognitive impairment in response to heavy-particle irradiation. We use a mathematical model of adult neurogenesis developed by us to calculate the effect of heavy particle on the number of mature neurons. To reproduce the experimental data, the model was modified taking into account the death of neural stem cells in response to radiation. As a result, the survival rate of dividing progenitor cells, immature neurons and, for the first time, mature neurons after irradiation with ^{12}C , ^{28}Si and ^{56}Fe particles was calculated.

PACS: 87.53.–j; 87.10.Ed

ВВЕДЕНИЕ

Галактические космические лучи представляют потенциальную опасность для здоровья космонавтов, которые будут участвовать в межпланетных полетах. Ионы железа, кремния и углерода составляют небольшую часть космических лучей, но их высокая энергия вносит значительный вклад в общее биологическое воздействие космических лучей на здоровье космонавтов. Например, облучение зубчатой извилины гиппокампа тяжелыми частицами может привести к нарушениям памяти, обучения и увеличению рисков развития деменции [1].

* E-mail: glebov.atth@gmail.com

Гиппокамповозависимое нарушение памяти и обучения обусловлено нарушением процесса нейрогенеза, в результате которого из нервных стволовых клеток образуются новые нейроны, участвующие в процессах консолидации памяти [2]. Нервные стволовые клетки (НСК) проходят несколько стадий развития, среди которых образование пролиферирующих клеток-предшественников, нейробластов и незрелых нейронов [3]. Радиационно-индуцированная гибель клеток-предшественников, нейробластов и незрелых нейронов приводит к дефициту зрелых нейронов и нарушениям микросреды, что обуславливает развитие когнитивных нарушений мозга.

Ожидается, что моделирование нарушения нейрогенеза поможет в предсказании рисков развития когнитивных нарушений, связанных с облучением тяжелыми частицами. Существующая модель радиационно-индуцированного нарушения нейрогенеза на базе симметричного деления стволовых клеток учитывает реакцию нервных стволовых клеток, нейробластов и незрелых нейронов в ответ на облучение, но не предсказывает изменение клеточной динамики в популяции зрелых нейронов [4]. Альтернативная модель нарушения нейрогенеза, на базе асимметричного деления стволовых клеток, позволяет рассчитать выживаемость как незрелых, так и зрелых типов клеток, таких как астроциты, олигодендроциты и зрелые нейроны [5]. Однако в модели учитывается реакция клеток только для случая облучения рентгеновскими лучами.

Наша задача состоит в том, чтобы рассчитать выживаемость зрелых нейронов после облучения частицами железа, кремния и углерода. Для этого мы проанализируем, как моделируется учет облучения тяжелыми частицами в модели симметричного деления стволовых клеток, а затем применим результаты анализа для модифицирования модели радиационно-индуцированного нарушения нейрогенеза на основе асимметричного деления стволовых клеток.

АНАЛИЗ МОДЕЛИ СИММЕТРИЧНОГО ДЕЛЕНИЯ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК

Прежде чем приступить к модификации модели радиационно-индуцированного нарушения нейрогенеза, мы проанализировали подходы, которые применяются для учета облучения тяжелыми частицами в модели симметричного деления стволовых клеток [4]. В ней моментальная реакция клеток на облучение моделируется на основе расчета характеристической дозы нейробластов и незрелых нейронов спустя 3 и 9 мес после облучения частицами железа и углерода. Долгосрочное уменьшение количества нейробластов и незрелых нейронов моделировалось с учетом влияния микроглии на нейрогенез, изменения клеточной судьбы и восстановления поврежденных клеток после облучения.

На наш взгляд, описанные подходы имеют ряд ограничений, которые необходимо учитывать при модификации модели. Во-первых, расчет

характеристических доз на основе данных о долгосрочном выживании популяций нейробластов и незрелых нейронов будет описывать не только гибель клеток после облучения, но и долгосрочные изменения в процессах пролиферации и дифференциации клеток. Для того чтобы отделить долгосрочные реакции клеток от моментальной гибели после облучения, необходимо использовать данные выживаемости клеток спустя один-два дня после облучения, поскольку в этом интервале времени происходит радиационно-индуцированный апоптоз и удаление погибших клеток [6, 7]. Во-вторых, реакция клеток на облучение частицами углерода и железа сравнивается при разных значениях энергии частиц и мощностей дозы. При этом одинаковое значение характеристической дозы используется для частиц железа трех разных энергий. В-третьих, в нашей предыдущей работе мы показали [8], что учет снижения пролиферации за счет увеличения числа активированной микроглии и изменения клеточной судьбы не согласуется с рядом экспериментальных данных. Данные показывают, что влияние микроглии на нейрогенез зависит от возраста и мощности дозы [7, 9, 10], а разные фенотипы микроглиальных клеток могут изменять клеточную судьбу как ингибируя прирост новых нейронов, так и стимулируя процесс нейрогенеза [11]. При этом учет восстановления поврежденных клеток оказывает незначительное влияние на выживаемость нейробластов и незрелых нейронов, поэтому в расчетах им можно пренебречь [8].

Для того чтобы корректно учесть моментальную реакцию нейрогенеза на облучение при разных энергиях, мы собрали экспериментальные данные по облучению мышей C57BL/6J и классифицировали их по двум параметрам — возрасту мыши и энергии частиц. К молодым мышам мы относим особей возраста от 0 до 59 сут, к взрослым от 60 до 1000 сут. Разделение на молодых и взрослых мышей базируется на факте, что рост и развитие головного мозга заканчивается спустя два месяца после рождения [12]. Данные по выживаемости клеток, исходя из энергии частиц, можно разбить на три группы: частицы с низкой энергией (300 МэВ/нуклон), средней энергией (600 МэВ/нуклон) и высокой энергией (1000 МэВ/нуклон). Деление на низкие, средние и высокие энергии является условным. В итоге нами отобраны данные по реакции нейрогенеза на облучение взрослых мышей частицами углерода с высокой энергией [13], кремния с низкой энергией [14] и железа с низкой и высокой энергией частиц [15, 16] для последующего сравнения между собой.

Для моделирования долгосрочной реакции нейрогенеза на облучение мы предлагаем использовать учет характеристической дозы нервных стволовых клеток вместо учета микроглии, клеточной судьбы и восстановления поврежденных клеток. В отличие от рентгеновского излучения, тяжелые частицы повреждают нервные стволовые клетки [15], что приводит к уменьшению их количества. Гибель клеток, наряду с ограниченной пролиферацией нервных стволовых клеток [17], приводит к развитию

долгосрочной реакции уменьшения численности клеток-предшественников, незрелых и зрелых нейронов. В случае недостатка данных характеристическая доза будет определяться фитированием с помощью метода наименьших квадратов.

МОДИФИКАЦИЯ МОДЕЛИ АСИММЕТРИЧНОГО ДЕЛЕНИЯ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК

В качестве исходной модели для учета облучения тяжелыми частицами мы используем опубликованную ранее модель радиационно-индуцированного нарушения нейрогенеза на базе асимметричного деления стволовых клеток [5]. Математическая модель представляет собой систему из одиннадцати дифференциальных уравнений:

$$\frac{dA(t)}{dt} = -k_a A(t), \quad (1)$$

$$\frac{dB(t)}{dt} = k_a A(t) - k_b B(t), \quad (2)$$

$$\frac{dC(t)}{dt} = k_b B(t) - k_c C(t), \quad (3)$$

$$\frac{dD(t)}{dt} = k_c C(t), \quad (4)$$

$$\frac{dE(t)}{dt} = 3k_b B(t) - k_e E(t), \quad (5)$$

$$\frac{dF(t)}{dt} = 4k_e E(t) - k_f F(t), \quad (6)$$

$$\frac{dG(t)}{dt} = -k_g G(t), \quad (7)$$

$$\frac{dH(t)}{dt} = 0,958(pk_g G(t) + (1 - p)k_f F(t)) - k_h H(t) - a_h H(t), \quad (8)$$

$$\frac{dI(t)}{dt} = k_h H(t) - k_i I(t) - a_i I(t), \quad (9)$$

$$\frac{dJ(t)}{dt} = k_i I(t) - a_j J(t), \quad (10)$$

$$\frac{dK(t)}{dt} = 0,042(pk_g G(t) + (1 - p)k_f F(t)), \quad (11)$$

где $A-K$ — доля выживших клеток популяции: A — покоящихся нервных стволовых клеток, B — делящихся нервных стволовых клеток, C — астроцитарных клеток-предшественников, D — астроцитов, E, F — делящихся амплифицирующих нейрональных предшественников, G — амплифицирующих нейрональных предшественников, H — нейробластов, I — незрелых нейронов, J — зрелых нейронов, K — олигодендроцитов; k_{a-i} — скорость производства (активации, деления или дифференци-

Таблица 1. Параметры динамики клеточных популяций

Параметр	Скорость процессов, сут ⁻¹	Источник
k_a	1/91	Аппроксимация результатов из [3]
k_b	1/4,48	Экспериментальные данные из [3]
k_c	1/8,41	Экспериментальные данные из [3]
k_e	1/2,9	Экспериментальные данные из [3]
k_f	1/1,25	Экспериментальные данные из [3]
k_g	1/206	Аппроксимация результатов из [3]
k_h	1/53	Аппроксимация результатов из [18]
k_i	1/81	Аппроксимация результатов из [18]
a_h	1/18	Подгоночный параметр
a_i	1/81	Подгоночный параметр
a_j	1/2000	Подгоночный параметр

ции); $a_{h,i,j}$ — скорость апоптоза; p — доля неделящихся клеток, равная 0,85. Численные значения параметров указаны в табл. 1.

Начальные условия уравнений (1)–(11) рассчитываются по формуле

$$n(t) = n_0(t) \exp\left(-\frac{d}{d_0}\right), \quad (12)$$

где $n(t)$ — число клеток после облучения; n_0 — число клеток до облучения; d — поглощенная доза; d_0 — характеристическая доза. Число клеток до облучения соответствует численности популяций A – K , рассчитанной для мыши возрастом 75 сут. Характеристическая доза для популяции A является подгоночным параметром, для популяций E , F , H , I рассчитывается на основе аппроксимации данных экспоненциальной функцией. Для остальных популяций экспоненциальный член в уравнении (12) приближенно равен 1, так как численность клеток после облучения тяжелыми частицами существенно не меняется. Значения рассчитанных параметров характеристической дозы указаны в табл. 2.

Количество зрелых нейронов рассчитывается исходя из реакции гибели нервных стволовых клеток, делящихся клеток-предшественников и незрелых нейронов в ответ на облучение тяжелыми частицами. На первом этапе расчета подбирается параметр характеристической дозы НСК, который будет лучше описывать динамику долгосрочной гибели клеток-предшественников. На втором этапе сравниваются два случая клеточной динамики: с учетом и без учета гибели нервных стволовых клеток. Это позволяет проверить, насколько точно подгоночный параметр позволяет описать динамику поздних стадий нейрогенеза, в частности, дифференциации незрелых нейронов. На третьем этапе рассчитывается численность зрелых нейронов с учетом подобранного параметра.

Таблица 2. Параметры облучения и характеристические дозы популяций делящихся клеток-предшественников, незрелых нейронов и нервных стволовых клеток

Параметр	¹² C [13]	⁵⁶ Fe [16]	²⁸ Si [14]	⁵⁶ Fe [15]
Энергия частиц, МэВ/нуклон	1000	1000	300	300
ЛПЭ, кэВ/мкм	8	148	67	239
$d_0(E, F)$, Гр	1,41	0,63	0,82	0,75
$d_0(H, I)$, Гр	2,49	1,27	1,40	1,75
$d_0(A)$, Гр	0,90*	1,45*	6,5*	1,45

*Фитированные значения.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты моделирования численности делящихся клеток-предшественников, незрелых нейронов и зрелых нейронов после облучения тяжелыми частицами представлены на рис. 1–3.

Реакция делящихся клеток-предшественников на облучение частицами углерода отличается в зависимости от рассматриваемого клеточного

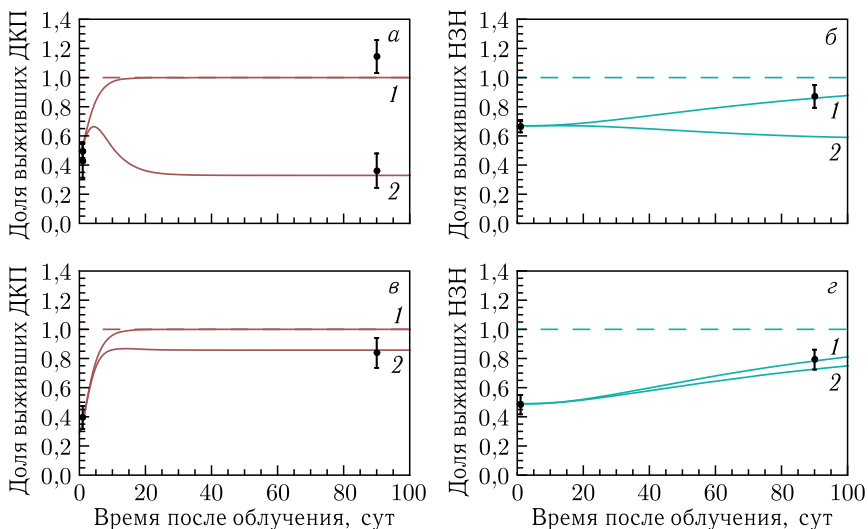


Рис. 1. Доля выживших делящихся клеток-предшественников (ДКП) и незрелых нейронов (НЗН) после облучения дозой 1 Гр частицами углерода с энергией 1000 МэВ/нуклон (а, б) и частицами кремния с энергией 300 МэВ/нуклон (в, г). 1 — расчет без учета гибели НСК; 2 — с учетом гибели НСК; штриховая линия — расчет без учета облучения. Экспериментальные точки взяты из [13, 14]

маркера (рис. 1, *а*). Долгосрочная реакция клеток, отмеченных маркером Ki-67, показывает восстановление численности клеток, в то время как клетки с маркером BrdU показывают значительное уменьшение численности. Поскольку результаты клеточной динамики должны согласоваться на всех стадиях нейрогенеза, то из графика выживаемости незрелых нейронов мы видим, что отсутствие влияния облучения на гибель стволовых клеток лучше соответствует экспериментальным данным (рис. 1, *б*). Кроме того, подобранное значение радиочувствительности стволовых клеток больше, чем у делящихся клеток-предшественников, что не соотносится с реакцией клеток на излучение с низким значением ЛПЭ [19]. Поэтому для расчета численности зрелых нейронов мы не будем учитывать гибель нервных стволовых клеток. Отдельно отметим, что долгосрочное уменьшение числа клеток BrdU+ нуждается в обосновании. Пока что модель не позволяет учесть влияние этого эффекта на нейрогенез.

В случае облучения частицами кремния численность клеток-предшественников и незрелых нейронов может описываться как с учетом гибели нервных стволовых клеток, так и без него, потому что результаты укладываются в погрешность экспериментальных данных (см. рис. 1, *в, г*). Тем не менее численность зрелых нейронов будет рассчитываться с учетом гибели НСК, поскольку этот случай точнее описывает динамику численности популяции клеток-предшественников.

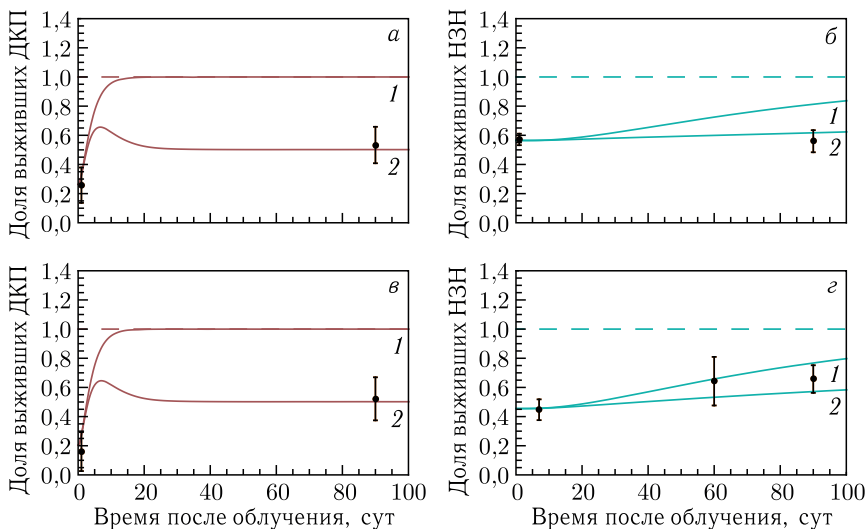


Рис. 2. Доля выживших делящихся клеток-предшественников и незрелых нейронов после облучения дозой 1 Гр частицами железа с энергией 300 МэВ/нуклон (*а, б*) и частицами железа с энергией 1000 МэВ/нуклон (*в, г*). 1 — расчет без учета гибели НСК; 2 — с учетом гибели НСК; штриховая линия — расчет без учета облучения. Экспериментальные точки взяты из [15, 16]

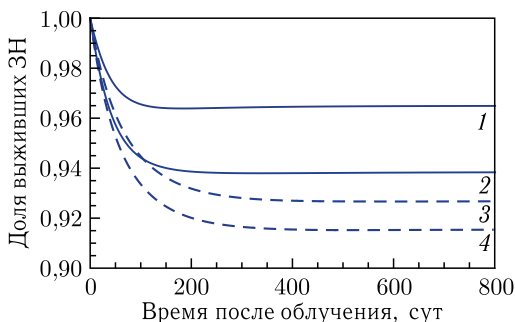


Рис. 3. Доля выживших зрелых нейронов (ЗН) после облучения дозой 1 Гр частицами: 1 — углерода с энергией 1000 МэВ/нуклон; 2 — кремния с энергией 300 МэВ/нуклон; 3 — железа с энергией 300 МэВ/нуклон; 4 — железа с энергией 1000 МэВ/нуклон

Характеристическая доза нервных стволовых клеток вычислена по данным [15] в случае облучения частицами железа низкой энергии. Рассчитанные параметры воспроизводят экспериментальные данные как для клеток-предшественников, так и для незрелых нейронов, что также видно из сравнения со случаем отсутствия реакции НСК (рис. 2, а, б). Поэтому для расчета выживаемости зрелых нейронов будет использоваться параметр, учитывающий гибель нервных стволовых клеток.

Для случая облучения частицами железа высокой энергии оба варианта динамики гибели нервных стволовых клеток позволяют воспроизводить численность незрелых нейронов из-за большой погрешности экспериментальных данных (рис. 2, г). Поскольку динамику выживаемости клеток-предшественников воспроизводит только вариант учета гибели нервных стволовых клеток (рис. 2, в), то для расчетов численности зрелых нейронов мы будем использовать именно его.

Расчет доли выживших зрелых нейронов после облучения тяжелыми частицами дозой 1 Гр представлен на рис. 3. Уменьшение количества клеток составило от 3 до 9%, что соотносится с уменьшением характеристической дозы делящихся клеток-предшественников, нейробластов и нервных стволовых клеток в зависимости от типа частиц.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На базе математической модели радиационно-индуцированного нарушения нейрогенеза рассчитано изменение количества новообразованных нейронов после облучения частицами железа, углерода и кремния. Анализ экспериментальных данных показал, что тяжелые частицы индуцируют гибель не только делящихся клеток-предшественников и незрелых нейронов, но и нервных стволовых клеток. По результатам анализа изменения численности делящихся клеток-предшественников

были подобраны характеристические дозы НСК, точность которых оценивалась в соответствии с динамикой долгосрочной гибели незрелых нейронов. В итоге нами была рассчитана выживаемость зрелых нейронов после облучения тяжелыми частицами. Количество зрелых нейронов уменьшалось до 10% для дозы 1 Гр в зависимости от типа частицы, что соответствовало росту радиочувствительности нервных стволовых клеток, делящихся клеток-предшественников и нейробластов в ответ на облучение. При этом остается открытым вопрос: насколько сильно долгосрочное уменьшение числа пролиферирующих клеток, отмеченных маркером BrdU, может повлиять на численность зрелых нейронов после облучения частицами углерода, а также наблюдается ли подобный эффект для других частиц. Дальнейшая модификация модели с учетом описанных закономерностей позволит точнее предсказать долгосрочные последствия действия облучения на нейрогенез у взрослых, а также проанализировать, как дефицит новообразованных нейронов влияет на когнитивные функции мозга.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Cucinotta F. A., Alp M., Sulzman F. M., Wang M.* Space Radiation Risks to the Central Nervous System // *Life Sci. Space Res.* 2014. V. 2. P. 54–69.
2. *Kempermann G.* What Is Adult Hippocampal Neurogenesis Good For? // *Frontiers Neurosci.* 2022. V. 16, P. 852680.
3. *Encinas J. M., Michurina T. V., Peunova N., Park J. H., Tordo J., Peterson D. A., Fishell G., Koulakov A., Enikolopov G.* Division-Coupled Astrocytic Differentiation and Age-Related Depletion of Neural Stem Cells in the Adult Hippocampus // *Cell Stem Cell.* 2011. V. 8, No. 5. P. 566–579.
4. *Cacao E., Cucinotta F. A.* Modeling Heavy-Ion Impairment of Hippocampal Neurogenesis after Acute and Fractionated Irradiation // *Rad. Res.* 2016. V. 186, No. 6. P. 624–637.
5. *Glebov A. A., Kolesnikova E. A., Bugai A. N.* Mathematical Model of a Radiation-Induced Neurogenesis Impairment // *Phys. Part. Nucl. Lett.* 2022. V. 19, No. 4. P. 422–433.
6. *Sasaki R., Matsumoto A., Itoh K., Kawabe T., Ota Y., Yamada K., Maruta T., Soejima T., Sugimura K.* Target Cells of Apoptosis in the Adult Murine Dentate Gyrus and O4 Immunoreactivity after Ionizing Radiation // *Neurosci. Lett.* 2000. V. 279, No. 1. P. 57–60.
7. *Mizumatsu S., Monje M. L., Morhardt D. R., Rola R., Palmer T. D., Fike J. R.* Extreme Sensitivity of Adult Neurogenesis to Low Doses of X-Irradiation // *Cancer Res.* 2003. V. 63, No. 14. P. 4021–4027.
8. *Глебов А. А., Колесникова Е. А., Бугай А. Н.* Анализ параметров пролиферации в модели нарушения нейрогенеза у взрослых мышей C57BL/6J после облучения рентгеновскими лучами // *Мед. рад. биофизика: Тр. XXX Междунар. конф. «Математика. Компьютер. Образование», Пушкино, Россия, 23–27 янв. 2023 г.* С. 134.
9. *Casciati A., Dobos K., Antonelli F., Benedek A., Kempf S. J., Bellés M., Balogh A., Tanori M., Heredia L., Atkinson M. J., von Toerne C., Azimzadeh O.,*

- Saran A., Sáfrány G., Benotmane M. A., Linares-Vidal M. V., Tapio S., Lumnitzky K., Pazzaglia S.* Age-Related Effects of X-Ray Irradiation on Mouse Hippocampus // *Oncotarget*. 2016. V. 7, No. 19. P. 28040.
10. *Rola R., Raber J., Rizk A., Otsuka S., VandenBerg S.R., Morhardt D.R., Fike J.R.* Radiation-Induced Impairment of Hippocampal Neurogenesis Is Associated with Cognitive Deficits in Young Mice // *Exp. Neurology*. 2004. V. 188, No. 2. P. 316–330.
 11. *Butovsky O., Ziv Y., Schwartz A., Landa G., Talpalar A.E., Pluchino S., Martino G., Schwartz M.* Microglia Activated by IL-4 or IFN- γ Differentially Induce Neurogenesis and Oligodendrogenesis from Adult Stem/Progenitor Cells // *Molec. Cell. Neurosci*. 2006. V. 31, No. 1. P. 149–160.
 12. *Semple B.D., Blomgren K., Gimlin K., Ferriero D.M., Noble-Haesslein L.J.* Brain Development in Rodents and Humans: Identifying Benchmarks of Maturation and Vulnerability to Injury Across Species // *Progress Neurobiol*. 2013. V. 106. P. 1–16.
 13. *Zanni G., Deutsch H.M., Rivera P.D., Shih H. Y., LeBlanc J.A., Amaral W.Z., Lucero M.J., Redfield R.L., DeSalle M.J., Chen B.P.C., Whoolery C.W., Reynolds R.P., Yun S., Eisch A.J.* Whole-Body ^{12}C Irradiation Transiently Decreases Mouse Hippocampal Dentate Gyrus Proliferation and Immature Neuron Number, but Does Not Change New Neuron Survival Rate // *Intern. J. Molec. Sci*. 2018. V. 19, No. 10. P. 3078.
 14. *Whoolery C.W., Walker A.K., Richardson D.R., Lucero M.J., Reynolds R.P., Beddow D.H., Clark K.L., Shih H. Y., LeBlanc J.A., Cole M.G., Amaral W.Z., Mukherjee S., Zhang S., Ahn F., Bulin S.E., DeCarolis N.A., Rivera P.D., Chen B.P.C., Yun S., Eisch A.J.* Whole-Body Exposure to ^{28}Si -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 // *Rad. Res*. 2017. V. 188, No. 5. P. 612–631.
 15. *Rivera P.D., Shih H. Y., LeBlanc J.A., Cole M.G., Amaral W.Z., Mukherjee S., Zhang S., Lucero M.J., DeCarolis N.A., Chen B.P.C., Eisch A.J.* Acute and Fractionated Exposure to High-LET ^{56}Fe HZE-Particle Radiation Both Result in Similar Long-Term Deficits in Adult Hippocampal Neurogenesis // *Rad. Res*. 2013. V. 180, No. 6. P. 658–667.
 16. *DeCarolis N.A., Rivera P.D., Ahn F., Amaral W.Z., LeBlanc J.A., Malhotra S., Shih H. Y., Petrik D., Melvin N.R., Chen B.P.C., Eisch A.J.* ^{56}Fe Particle Exposure Results in a Long-Lasting Increase in a Cellular Index of Genomic Instability and Transiently Suppresses Adult Hippocampal Neurogenesis *In Vivo* // *Life Sci. Space Res*. 2014. V. 2. P. 70–79.
 17. *Pilz G.A., Bottes S., Betizeau M., Jörg D.J., Carta S., April S., Simons B.D., Helmchen F., Jessberger S.* Live Imaging of Neurogenesis in the Adult Mouse Hippocampus // *Science*. 2018. V. 359, No. 6376. P. 658–662.
 18. *Andres-Mach M., Rola R., Fike J.R.* Radiation Effects on Neural Precursor Cells in the Dentate Gyrus // *Cell Tissue Res*. 2008. V. 331, No. 1. P. 251–262.
 19. *Cacao E., Cucinotta F.A.* Modeling Impaired Hippocampal Neurogenesis after Radiation Exposure // *Rad. Res*. 2016. V. 185, No. 3. P. 319–331.