

**Федоров В.П.<sup>1</sup>, Гундарова О.П.<sup>2</sup>, Кварацхелия А.Г.<sup>2</sup>, Маслов Н.В.<sup>2</sup>**  
**ИЗМЕНЕНИЯ НЕЙРОНОВ ГОЛОВНОГО МОЗГА ПОСЛЕ МАЛЫХ  
РАДИАЦИОННЫХ ВОЗДЕЙСТВИЙ**

<sup>1</sup>*Воронежская государственная академия спорта, Воронеж, Россия*

<sup>2</sup>*Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко  
г. Воронеж, Россия*

*В связи с невозможностью исследовать у человека изменения в головном мозге, индуцированные малыми дозами радиационного воздействия, проведено экспериментальное математическое моделирование пострадиационных изменений на лабораторных крысах. Установлено что изменения нервных клеток зависели не только от  $\gamma$ -облучения, но и от продолжительности восстановительного периода. Радиационное воздействие вызывало отклик у большинства показателей функционального состояния нейронов, но в последующем они нивелировались. Возможно, что какая-то часть изменений сохранялась и со временем накапливалась, что и приводило к экстремумам в отдельных доза-временных интервалах. Такие флуктуации, хотя и имели стохастический характер, свидетельствовали о нестабильности структурно-функциональной организации нервных клеток и изменении их функционального состояния.*

*Ключевые слова: аварийно-повышенный радиационный фон, головной мозг, нейроны, психоневрологические нарушения, экспериментальное и математическое моделирование.*

*Fedorov V.P.<sup>1</sup>, Gundarova O.P.<sup>2</sup>, Kvaratskhelia A.G.<sup>2</sup>, Maslov N.V.<sup>2</sup>*  
**CHANGES IN BRAIN NEURONS AFTER LOW RADIATION EXPOSURE**

<sup>1</sup>*Voronezh State Academy of Sports, Voronezh, Russia*

<sup>2</sup>*Voronezh State Medical University named after V.I. N.N. Burdenko  
Voronezh, Russia*

*Due to the impossibility of studying changes in the human brain induced by low doses of radiation exposure, experimental and mathematical modeling of post-radiation changes in laboratory rats was carried out. It was established that changes in nerve cells depended not only on  $\gamma$ -irradiation, but also on the duration of the recovery period. Radiation exposure evoked a response in most indicators of the functional state of neurons, but subsequently they leveled off. It is possible that some part of the changes persisted and accumulated over time, which led to extremes in individual dose-time intervals. Such fluctuations, although they were of a stochastic nature, testified to the instability of the structural and functional organization of nerve cells and a change in their functional state.*

*Key words: emergency-increased radiation background, brain, neurons, neuropsychiatric disorders, experimental and mathematical modeling.*

После Чернобыльской радиационной катастрофы стало очевидным, что даже регламентированные дозы ионизирующего излучения вызывают серьезные

расстройства как соматического, так и психического здоровья у облученных лиц [1, 5, 9]. Было установлено, что малые радиационные воздействия приводят к ранним нарушениям в организме на молекулярном уровне. В последующем большая часть их репарируется, но остается и не репарируемая часть повреждений, которые, накапливаясь, приводят к различным изменениям в организме [3]. При этом у пострадавших отмечались когнитивные нарушения, инвалидизация и преждевременное старение [2, 8, 10]. Этиология и патогенез таких состояний, несмотря на медико-социальную значимость, изучены недостаточно для выяснения роли радиационных воздействий в их возникновении [4, 7]. Невозможность исследований мозга человека при облучении обуславливает необходимость применения экспериментального и математического моделирования пострadiационных нарушений [11].

**Цель работы.** Установление в модельных экспериментах на крысах с последующим математическим моделированием роли малых доз радиационного воздействия в нарушениях функционирования нервной системы.

**Материалы и методы.** Экспериментальной моделью служили 300 белых лабораторных крыс-самцов с исходным весом  $210 \pm 10$  г, облученных как однократно, так и хронически в режимах сопоставимых с таковыми у участников ликвидации последствий радиационной аварии на ЧАЭС (дозы  $\gamma$ -облучения от 0,1 до 1,0 Гр, мощность дозы воздействия от 0,5 до 6,6 Гр/ч).

Руководствуясь нормами биоэтики (Приказ Минздравсоцразвития России № 199н от 01.04.2016 г «Об утверждении правил лабораторной практики») забирали различные отделы головного мозга (лобная и теменная кора, хвостатое ядро, червь мозжечка) в ранние и отдаленные сроки пострadiационного наблюдения. Материал фиксировали в 80 % пропанолем, а также замораживали в твердой углекислоте. На парафиновых срезах выявляли нервные и глиальные клетки по методу Ниссля, содержание в них общего белка по Бонхегу и нуклеиновых кислот (ДНК в ядрах, а

РНК в цитоплазме и ядрышках) по Shea. На срезах структур мозга полученных в криостате с помощью традиционных гистохимических методик выявляли активность окислительно-восстановительных ферментов (СДГ, ЛДГ и Г-6-ФДГ).

При анализе препаратов определяли процент нервных клеток с различным функциональным состоянием (покой – нормохромные, повышенная функциональная активность – гипохромные, сниженная функциональная активность – гиперхромные), а также с признаками коагуляционного (пикноморфные) и колликвационного (клеточные тени) некроза от всей нейронной популяции на площади среза [7]. Для измерения площади сечения нервных клеток, перикариона, ядра и ядрышка, а также продуктов гистохимических реакций применяли компьютерную программу «Image J». Достоверность полученного цифрового массива оценивалась параметрическими методами статистики с определением средних и доверительных интервалов при уровне значимости  $p < 0,05$ . Для установления приоритета воздействующих факторов (доза  $\gamma$ -облучения, сроки пострadiационного периода, сочетанное их влияние) в изменении нервных клеток применяли регрессионный анализ. Математическая модель имела вид:  $ПН = 0a + 1a\gamma + 2az + 3a\gamma z + 4a\gamma^2 + 5az^2 + 6a\gamma^3 + 7az^3$ , где  $ПН$  – оцениваемый показатель нейрона,  $\gamma$  – режим радиационного воздействия;  $z$  – время, прошедшее после начала эксперимента;  $\gamma z$  – сочетанное влияние рассматриваемых факторов;  $\gamma^2, z^2, \gamma^3, z^3$  – нелинейное влияние  $\gamma$ -облучения и времени после начала эксперимента;  $0a, 1a, 2a, 3a, 4a, 5a, 6a, 7a$  – соответствующие коэффициенты регрессии при рассматриваемых факторах.

**Результаты.** У экспериментальных животных в головном мозге при  $\gamma$ -облучении в дозах и режимах эквивалентных для ликвидаторов последствий катастрофы на ЧАЭС значимых изменений состояния нейронов не выявлено. В пострadiационном периоде наблюдалось уменьшение количества нейронов без морфологических изменений (нормохромные) и увеличения количества клеток с

торможением функциональной активности (гиперхромные), а также с деструктивными изменениями. В последующие сроки эксперимента количество неизмененных нейронов статистически значимо снижалось, а количество гиперхромных клеток соответствовало контролю. На этом фоне наблюдалось увеличение количества гипохромных нейронов, количество деструктивных клеток в начальные сроки наблюдения было больше чем в контроле ( $p < 0,05$ ), а при дальнейшем наблюдении соответствовало ему.

При всех рассматриваемых дозах и режимах воздействия ионизирующего излучения количество нейронов в поле зрения микроскопа практически соответствовало таковому у контрольных животных. Аналогичные данные получены как по изменениям содержания суммарного белка в нервных клетках, так и нуклеиновых кислот. Не выявлено и существенных изменений активности окислительно-восстановительных ферментов. Вместе с тем в отдельные сроки наблюдения изменения в нейронах значительно отличались от нормы и в тоже время еще и не являлись патологией. Такие изменения нервных клеток хотя и являлись, как правило, обратимыми, свидетельствовали о нарушении постоянства их структурной организации и напряженности функционирования.

В целом же при традиционных патоморфологических и статистических методах исследования не выявлены нейроморфологические корреляты нарушения психоневрологического статуса при радиационном воздействии в малых дозах. В связи с этим с помощью регрессионного анализа проведено математическое моделирование вклада ионизирующего излучения в выявленные нарушения. Алгоритм моделирования показан на примере изменений клеток Пуркинье (грушевидные) мозжечка, находящихся в состоянии снижения (торможения) функциональной активности.

В таблице 1 приведены параметры грушевидных нервных клеток со сниженной функциональной активности (гиперхромные) уровень значимости коэффициентов регрессии которых меньше 0,05.

Таблица 1.

Зависимость количества гиперхромных грушевидных нейронов от воздействия  $\gamma$  –облучения и времени восстановления

Показатель	Коэффициент оценки	Стандартная ошибка	T-статистика	Коэффициент достоверности
Константа	0,304	0,0423	7,177	$<1 \cdot 10^{-19}$
$1a$	1,324	0,425	3,115	0,002223
$2a$	0,513	0,149	3,447	0,000744
$4a$	-3,683	1,202	-3,064	0,002608
$5a$	-0,762	0,144	-5,344	$<1 \cdot 10^{-19}$
$6a$	2,526	0,821	3,079	0,002484

Из таблицы следует, что динамика гиперхромных нейронов больше зависела от облучения чем от срока наблюдения. В тоже время сочетанное воздействие воздействующих факторов нивелировало возникающие изменения и конечный результат практически не отличался от контроля. Последствия воздействия облучения и прошедшего времени на изменение количества нервных клеток со сниженной функциональной активностью приемлемы, так как уровень значимости модели высокий ( $<1 \cdot 10^{-19}$ ) при коэффициенте детерминации ( $R^2=0,62$ ), однако корреляция рассматриваемых аргументов слабая ( $r=0,35$ ). Показатели, оценивающие модель, представлены в таблице 2.

Таблица 2

Соответствие математической модели влияния радиационного воздействия и прошедшего времени на изменение гиперхромных нейронов

Параметр	Сумма квадратов отклонений	Степени свободы	Средний квадрат	F-статистика	Коэффициент достоверности
Модель	22,774	6,000	3,796	114,472	$<1 \cdot 10^{-19}$
Остаток	4,775	144,00	0,033		
Модель с	22,774	6,000	3,796	76,267	$<1 \cdot 10^{-19}$

приведенной суммой					
Коэффициент корреляции $r=0,35$ Коэффициент детерминации $R^2=0,62$					

Уравнение регрессии, описывающее влияние радиационного воздействия и времени, прошедшего после облучения на динамику гиперхромных грушевидных нервных клеток мозжечка (ГпНК) выглядит следующим образом:  $GpK = 0,304 + 1,324\gamma + 0,513z - 3,683\gamma^2 - 0,762z^2 + 2,526\gamma^3$ . Визуальная оценка математической модели изменений гиперхромных грушевидных нейронов в зависимости от воздействующих факторов показана на рис. 1.

Из графика (рис. 1) следует, что количество грушевидных нейронов со сниженной функциональной активностью имеет один экстремум, находящийся в начале диапазона значений срока наблюдения от начала эксперимента. В зависимости от дозы ионизирующего излучения рассматриваемый показатель имеет два экстремума, свидетельствующие об увеличении в начале диапазона доз облучения, а в дальнейшем – снижении количества гиперхромных грушевидных нейронов коры мозжечка.

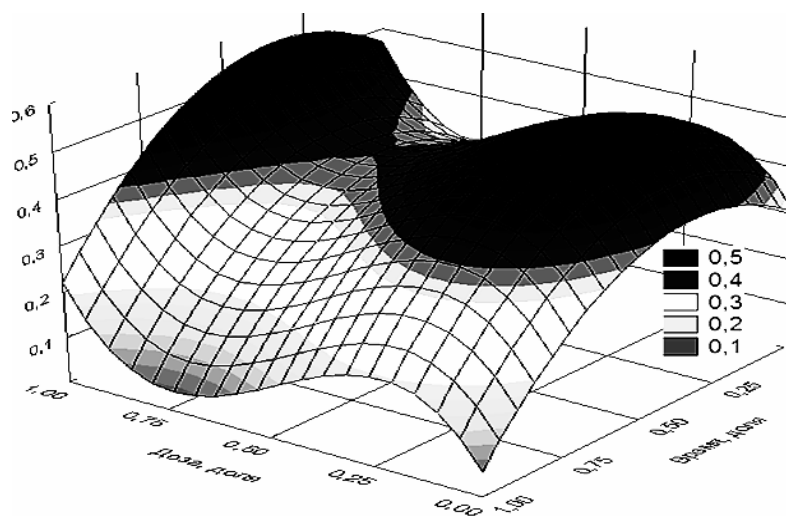


Рис. 1. Динамика изменений количества гиперхромных грушевидных нейронов от дозы радиационного воздействия и продолжительности пострадиационного наблюдения. Ось  $x$  – нормированное значение дозы ионизирующего излучения, ось  $y$  – нормированное значение сроков наблюдения и ось  $z$  – нормированные значения рассматриваемого показателя.

Таким образом, математическое моделирование в целом подтвердило экспериментальные данные и выявило достаточно высокие отклики нервных клеток на радиационное воздействие, которые со временем репарировались и пострадиационные изменения практически соответствовали контролю.

**Заключение.** Ранее нами достаточно подробно описано состояния радиационного фона в Чернобыльской зоне, профессиональная деятельность участников ликвидации последствий аварии, полученные ими дозы облучения, а также нарушения соматического и психического здоровья в ранние и отдаленные сроки последующей жизни [2, 6, 8, 10]. Однако, несмотря на выраженность у ликвидаторов клинической симптоматики, в модельных экспериментах на лабораторных животных, облученных в дозах сопоставимых с таковыми у ликвидаторов, в головном мозге не выявлены соответствующие нейроморфологические эквиваленты [4, 7]. Данное исследование также не выявило значимые патоморфологические изменения в различных отделах головного мозга. Радиационно-индуцированные изменения нервных клеток имели волнообразный ундулирующий характер с отдельными стохастическими экстремумами в различных сроках наблюдения. Математическое моделирование позволило уточнить причину флюктуаций изменений нейронов при малых дозах ионизирующего излучения. Оказалось, что ионизирующее излучение вызывало достаточно выраженный отклик у большинства нейроморфологических показателей, однако возникающие изменения в последующем репарировались. Вполне вероятно, что часть повреждений в нейронах сохранялась и со временем могла накапливаться, что и проявлялось в пострадиационном периоде отдельными стохастическими экстремумами. Такие флюктуации в нервных клетках, не смотря на стохастический характер, свидетельствовали о нестабильности их структурно-функциональной организации и сбоя функционирования, которые могут служить морфологической основой для формирования пограничных расстройств здоровья.

## Литература

1. Алексанин С.С. Патогенетические закономерности формирования соматической патологии после радиационных аварий в отдаленном периоде // Вестник Российской военно-медицинской академии. - 2008. - Т. 23. - № 3. - С. 10-13.
2. Асташова А.Н., Федоров В.П., Ушаков И.Б. Радиационные риски в авиации. История и современность. - Воронеж: Научная книга, 2019. - 396 с.
3. Василенко И.Я., Василенко О.И. Медицинские последствия аварии на Чернобыльской АЭС: роль внутреннего облучения // Бюллетень по атомной энергии. - 2006.- № 4.- С. 65-70.
4. Гундарова О.П., Федоров В.П., Кварацхелия А.Г. Мозжечок и радиация. - М.: Научная книга, 2021.-312 с.
5. Гуськова А.К. Радиация и мозг человека // Медицинская радиология и радиационная безопасность. - 2001. - Т. 46.- № 5. - С. 47-55.
6. Мاستрюков А.А. , Федоров В.П. Ядерная катастрофа века: исторический очерк / А.А. Мاستрюков, В.П. Федоров. - Воронеж: Научная книга, 2016. - 404 с.
7. Ушаков И.Б., Федоров В.П. Малые радиационные воздействия и мозг. - Воронеж: Научная книга, 2015. -536 с.
8. Ушаков И.Б., Федоров В.П. Воздействие факторов Чернобыльской аварии на психоневрологический статус ликвидаторов-вертолетчиков // Медицинская радиология и радиационная безопасность. - 2018. - Т. 63.- № 4. - С. 22-32.
9. Ушаков И.Б., Федоров В.П. Радиационные риски вертолетчиков при ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС: ранние и отдаленные нарушения здоровья // Медицина катастроф. - 2021. - №3. - С. 52-57.
10. Федоров В.П., Ушаков И.Б., Федоров Н.В. Церебральные эффекты у ликвидаторов Чернобыльской аварии. - Саарбрюккен: LAPLAMBERT Academic Publishing, 2016. - 390 с.
11. Федоров В.П., Холодов О.М. Математическое моделирование как неотъемлемый этап исследований церебральных пограничных состояний // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. - 2022. - Т. 21. - № 2. - С. 86-93.