

И.Б. Ушаков, В.П. Федоров

ИЗМЕНЕНИЯ НЕЙРОНОВ КОРЫ ГОЛОВНОГО МОЗГА ПРИ ОДНОКРАТНОМ И ФРАКЦИОНИРОВАННОМ ГАММА-ОБЛУЧЕНИИ

Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва

Контактное лицо: Владимир Петрович Федоров: fedor.vp@mail.ru

РЕФЕРАТ

Цель: Сравнительная оценка радиационно-индуцированных изменений нейронов коры головного мозга после однократного и фракционированного воздействия ионизирующего излучения в дозах от 0,1 до 1,0 Гр.

Материал и методы. Исследование с соблюдением правил биоэтики выполнено на 180 белых беспородных крысах-самцах в возрасте 4 мес к началу эксперимента, подвергшихся однократному или фракционированному воздействию γ -квантами ^{60}Co в суммарных дозах 0,1; 0,2; 0,5 и 1,0 Гр. Нейроморфологическими и гистохимическими методиками оценивали морфометрические и тинкториальные показатели нервных клеток, а также изменения содержания белка и нуклеиновых кислот в нейронах в ранние и отдаленные сроки пострадиационного периода. С помощью однофакторного дисперсионного анализа дана сравнительная оценка нейроморфологических показателей при различных режимах радиационного воздействия.

Результаты. У контрольных и облученных животных на протяжении всей жизни наблюдаются волнообразные изменения показателей состояния нейронов головного мозга с постепенным снижением их к окончанию эксперимента. Несмотря на ряд особенностей динамики нейроморфологических показателей, данные режимы облучения не вызывают в нейронах коры функционально значимых изменений. Однако в некоторые сроки пострадиационного периода изменения при изученных режимах облучения были разнонаправленные и не всегда соответствовали возрастному контролю. Существенных различий реакции нейронов на данные режимы радиационного воздействия в сенсорной и моторной зонах коры головного мозга не установлено.

Заключение: Функционально-значимых радиационно-индуцированных изменений нейронов как при однократном, так и фракционированном облучении не выявлено. При этом различные режимы облучения в целом вызвали однотипные изменения нейронов. Однако в отдельные сроки наблюдения изменения нейроморфологических показателей при изученных режимах облучения были не однонаправленные и отличались от возрастного контроля, что свидетельствует о возможном риске возникновения нарушений функционирования нервной системы на фоне других вредных и опасных факторов.

Ключевые слова: малые дозы радиации, облучение, головной мозг, изменения нейронов, крысы

Для цитирования: Ушаков И.Б., Федоров В.П. Изменения нейронов коры головного мозга при однократном и фракционированном гамма-облучении // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2021. Т. 66. № 4. С.18–24.

DOI: 10.12737/1024-6177-2021-66-4-18-24

Введение

В связи с рядом радиационных инцидентов и аварий, повлекших за собой повышение радиационного фона, внимание радиобиологов и клиницистов в последнее время все больше стали привлекать малые дозы ионизирующего излучения. Это обусловлено прежде всего заметным ростом у подвергшегося облучению населения и ликвидаторов последствий радиационных аварий различных заболеваний, среди которых значительное место занимают нарушения психоневрологического статуса [1–4]. Отчетливо это продемонстрировано у летного состава вертолетной авиации, выполнявшего в первые дни аварии на Чернобыльской АЭС поставленные задачи и получившего регламентированные дозы облучения [5–7]. Так, уже через 5 лет у летчиков стал наблюдаться ежегодный рост заболеваемости, а через 10 лет уже 38 % ликвидаторов имели различные хронические болезни. Примечательно, что среди получивших дозу облучения ликвидаторов более 250 мЗв заболеваемость встречалась у половины обследованных. Среди этих лиц у 70 % основное заболевание впервые выявлено после работ на Чернобыльской АЭС, и за 17 лет среднее число диагнозов на 1 ликвидатора выросло с 1,4 до 7,2 [8]. При этом психические и неврологические заболевания превышают данные контрольной группы более чем в 5 раз [9]. Вместе с тем, сведений о патогенезе заболеваний нервной системы у ликвидаторов явно недостаточно для корректной оценки роли в этом радиационного фактора. В ряде случаев органические изменения нервной системы трактуются как функциональные и наоборот, а жалобы ликвидаторов могут расцениваться специалистами как проявление установки на получение льгот или отражение радиобоязни [1].

Приводимые нейроморфологами сведения не демонстрируют явной радиационной патологии в головном мозге при экспериментальном облучении животных в дозах, сопоставимых с полученными ликвидаторами последствий аварии на ЧАЭС. Проведенные исследования показывают, что нервная система обладает высокой функциональной чувствительностью к радиационному фактору, но в то же время и высокой пластичностью. Выявленные изменения при облучении в малых дозах неспецифичны, протекают волнообразно и не имеют линейной дозовой или временной зависимости. В пострадиационном периоде преобладают пограничные изменения, отражающие различные варианты физиологической нормы нейронов. Такие изменения обратимы, и в определенных условиях на их основе могут возникать различные формы альтеративных или адаптационных изменений. Все изменения встречаются как в контрольных, так и экспериментальных группах, отличаясь лишь процентным соотношением [10–13]. Наряду с этим в пострадиационном периоде отмечается увеличение количества деструктивных нейронов, которые расположены изолированно и не образуют патологических скоплений. При этом у облученных животных не установлено статистически значимого снижения количества нервных клеток по сравнению с возрастным контролем [7, 14]. В то же время реакция нервной системы на однократное и пролонгированное радиационное воздействие в одной и той же суммарной дозе остается практически не изученной [7, 10]. Известно, что время, за которое получена доза облучения, является одним из лимитирующих факторов пребывания ликвидаторов в очагах радиационного загрязнения, в связи с чем эта проблема имеет не только теоретическое, но и практическое значение.

В связи с вышеизложенным, целью работы явилась сравнительная оценка радиационно-индуцированных изменений нейронов коры головного мозга после однократного и фракционированного воздействия ионизирующего излучения в дозах от 0,1 до 1,0 Гр.

Материал и методы

Исследование выполнено на 180 беспородных крысах-самцах в возрасте 4 мес (к началу эксперимента), которых подвергали внешнему однократному и фракционированному (равными порциями в течение 5 дней) облучению γ -квантами ^{60}Co на установке «Хизатрон» в суммарных дозах 0,1; 0,2; 0,5 и 1,0 Гр с мощностью дозы облучения 0,5 Гр/ч. Доза, режим облучения и временные параметры проведения эксперимента соответствовали данным о лучевой нагрузке у летного состава при ликвидации аварии на ЧАЭС [10]. Материал забирали через 1 сут (это время, соответствующее возможной первичной реакции на облучение), 6 мес (возраст пребывания вертолетчиков на военной службе), 12 мес (пределный возраст для военнослужащих) и 18 мес пострадиационного периода. Каждой группе соответствовал адекватный возрастной контроль.

Протокол эксперимента составлен в соответствии с Приказом МЗ РФ № 267 от 19.06.2003 об утверждении правил лабораторной практики. Объектом исследования являлись кора теменной (поле РА_s) и лобной (поле FP_a) долей больших полушарий головного мозга. При исследовании оценивали количество функциональных (нормохромные, гипохромные и гиперхромные) и альтеративных (пикноморфные и клеточные тени) типов нейронов, содержание в них белка и нуклеиновых кислот, а также активность основных окислительно-восстановительных ферментов (СДГ, ЛДГ, Г-6ФДГ) [15]. Определяли площадь сечения нейронов, их цитоплазмы, ядер и ядрышек с последующим расчетом соответствующих индексов. Количественную оценку содержания в нейронах белка, нуклеиновых кислот и активность ферментов определяли по величине оптической плотности конечных продуктов гистохимических реакций в видимой части спектра с помощью компьютерной программы Image J. 36 b Wayne Rasband National Institutes of Health, USA. Количество нейронов у каждого животного (в группе n=6), необходимых для определения нейроморфологических показателей, определяемое методом аккумулятированных средних, составляло от 400 до 500.

При этом рассматриваемые показатели имели распределения, близкие к нормальным, поскольку среднее арифметическое, геометрическое и гармоническое значения

незначительно отличались друг от друга, а также с модой и медианой; минимальные и максимальные значения были примерно равноудалены от среднего значения, а стандартизированные коэффициенты асимметрии и эксцесса по абсолютной величине меньше 2. При незначительном коэффициенте вариации показателей в данном случае возможно использование параметрических методов обработки результатов. Описательную статистику с вычислением средних и доверительные интервалы осуществляли с помощью пакетов программ Statistica 6.1, MS Excel 2007 при уровне значимости 95 % с последующим математическим моделированием нейроморфологических показателей и определением прогноза их развития. В качестве инструмента сравнения нейроморфологических показателей при однократном и фракционированном радиационном воздействии использовали однофакторный дисперсионный анализ. Алгоритм проведения эксперимента, забора, обработки и исследования материала достаточно подробно представлен нами ранее [7, 10].

Результаты

Возрастные и радиационно-индуцированные морфофункциональные изменения нейронов головного мозга при различных режимах внешнего облучения достаточно подробно описаны нами ранее [5, 10–12]. В данной работе приведенные данные уточняются и дается сравнительная оценка динамики изменений нейроморфологических показателей при однократном и фракционированном гамма-облучении в ранние и отдаленные сроки пострадиационного периода. Алгоритм анализа показан на примере интегрального оценочного критерия радиационно-индуцированных изменений в головном мозге – количества нейронов с альтеративными (деструктивными, необратимыми) изменениями.

Из табл. 1 следует, что в слое V лобной коры (большие пирамидные нейроны) через сутки после радиационного воздействия в дозе 0,5 Гр количество нейронов с альтеративными изменениями достоверно зависело от всех рассматриваемых режимов облучения ($p < 0,05$). При этом фракционированное воздействие повышало показатель, а однократное – снижало. Влияние воздействия облучения на динамику изменений количества нейронов с альтеративными изменениями высокое: уровень значимости модели составляет менее 0,05 при коэффициенте детерминации $R^2 = 0,70$ и сильной связи эффекта с фактором $r = 0,84$ (табл. 2).

Количество нормохромных больших пирамидных нейронов достоверно зависело от фракционированного облучения, тогда как однократное облучение не оказы-

Таблица 1

Зависимость количества деструктивных нейронов от режима облучения
Dependence of the number of destructive neurons on the irradiation regime

Фактор	Коэффициент <i>B</i>	Критерий Стьюдента <i>t</i>	Уровень значимости <i>p</i>	β^2
Константа	14,9	18,9	$< 1 \times 10^{-19}$	
Однократное облучение	-6,6	-6,0	0,000026	-0,97
Фракционированное облучение	3,7	3,3	0,004480	0,54

Таблица 2

Оценка влияния смены режима облучения на деструктивные нейроны
Assessment of the influence of changing factors of influence on destructive neurons

Параметр	Коэффициент корреляции <i>r</i>	Коэффициент детерминации R^2	Сумма квадратов отклонений <i>SS</i>	Степени свободы <i>df</i>	Средние квадраты отклонений <i>MS</i>	<i>F</i> статистика	Коэффициент достоверности <i>p</i>
Модель	0,84	0,7	396,6	2	198,3	17,87	0,00010
Остаток			166,5	15	198,3		
Корректировка		0,66					

вало на них статистически значимого влияния. В то же время эффект воздействия облучения на динамику количества нормохромных нейронов (НН) слабый: уровень значимости модели составляет более 0,05 при коэффициенте детерминации $R^2=0,29$ и средней силы корреляции эффекта с рассматриваемым аргументом ($r=0,53$).

Количество больших пирамидных нейронов с функциональными изменениями (РН) достоверно зависело от однократного облучения ($p<0,05$), тогда как при фракционированном воздействии статистически значимой зависимости не отмечалось. Влияние воздействия облучения на изменение функциональной активности нейронов при однократном воздействии высокое: уровень значимости модели составляет менее 0,05 при коэффициенте детерминации $R^2=0,76$ и сильной корреляционной связи ($r=0,87$) эффекта с рассматриваемым аргументом.

Визуальная оценка влияния режимов облучения на рассматриваемые типы клеток пятого слоя (большие пирамидные нейроны) лобной коры представлена на рис. 1. Из графика видно, что однократное облучение имеет большее влияние на увеличение количества нейронов с измененной функциональной активностью, чем фракционированное. И однократное, и фракционированное воздействие оказывают примерно равное, но с противоположным знаком, влияние на количество нейронов с деструктивными изменениями (ДН). При однократном облучении показатель имеет тенденцию к снижению, а при фракционированном – к повышению.

Из других показателей морфофункционального состояния нейронов высшего центра пирамидной системы рассмотрены следующие: содержание белка в нейронах, РНК в цитоплазме, ДНК в ядрах, РНК в ядрышках, площадь цитоплазмы и ядра нервных клеток слоя V лобной коры (большие пирамидные нейроны).

Площадь цитоплазмы больших пирамидных нейронов практически не зависела от режима облучения. Влияние воздействия облучения на изменение рассматриваемого показателя низкое: уровень значимости модели составляет более 0,05 при коэффициенте детерминации менее $R^2=0,09$ и слабой корреляции ($r=0,3$) эффекта с рассматриваемыми аргументами (рис. 2). При этом содержание РНК в цитоплазме нейронов достоверно зависело от рассматриваемых режимов облучения, но наибольшее влияние на показатель оказывало фракционированное (примерно в 2 раза больше) по сравнению с однократным воздействием. Эффект воздействия облучения на изменение содержания

цитоплазматической РНК средний: уровень значимости модели составляет менее 0,001 при коэффициенте детерминации $R^2=0,69$ и высокой корреляции аргументов ($r=0,83$).

Площадь сечения ядер нейронов достоверно зависела от рассматриваемых режимов облучения, но наибольшее влияние оказывало однократное облучение по сравнению с фракционированным. Влияние воздействия облучения на изменение площади ядер достаточно высокое: уровень значимости модели составляет менее 0,0001 при коэффициенте детерминации $R^2=0,75$ и высокой корреляции аргументов $r=0,87$ (рис. 2). При этом содержание ДНК в ядрах нейронов также зависело от рассматриваемых режимов облучения, но наибольшее влияние на изменение содержания ДНК оказывало фракционированное облучение по сравнению с однократным. Влияние воздействия облучения на изменение содержания ядерной ДНК довольно высок: уровень значимости модели составляет менее 1×10^{-19} при коэффициенте детерминации $R^2=0,91$ и сильной связи аргументов $r=0,96$ (рис. 2).

Содержание РНК в ядрышках нейронов достоверно зависело только от фракционированного облучения. Влияние воздействия облучения на изменение содержания ядрышковой РНК достаточно высокое: уровень значимости модели составляет менее 1×10^{-19} при коэффициенте детерминации $R^2=0,87$ и сильной корреляции аргументов ($r=0,94$).

Содержание белка в нейронах зависело от однократного облучения, тогда как фракционированное облучение не оказывало значимого влияния на его содержание. Влияние воздействия облучения на изменение содержания белка в нервных клетках низкое: уровень значимости модели более 0,05 при коэффициенте детерминации $R^2=0,32$ и средней корреляционной связи ($r=0,56$) между эффектом и рассматриваем фактором (рис.2).

Из графика рис. 2 видно, что фракционированное воздействие имеет большее влияние на изменение содержания РНК в цитоплазме и ДНК в ядрах нейронов, а однократное облучение имеет большее влияние на размер ядер. Если принимать уровень значимости, отличный от 0,05, равный 0,3, то однократное воздействие также имеет большее влияние на изменение содержания белка, чем фракционированное. Уровень значимости остальных показателей (РНК ядрышка, размер цитоплазмы) превышает значение 0,05 и даже 0,3, поэтому их сравнение будет статистически недостоверным.

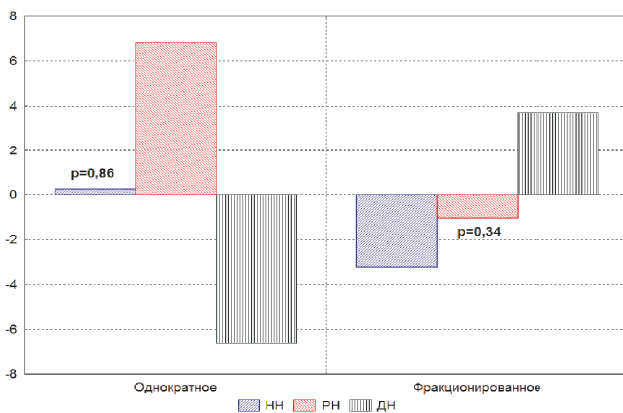


Рис. 1. Оценка влияния режима облучения на типы клеток слоя V (большие пирамидные нейроны) лобной коры через сутки после воздействия
 Fig. 1. Evaluation of the effect of the irradiation regime on the cell types of layer V (large pyramidal neurons) of the frontal cortex one day after exposure

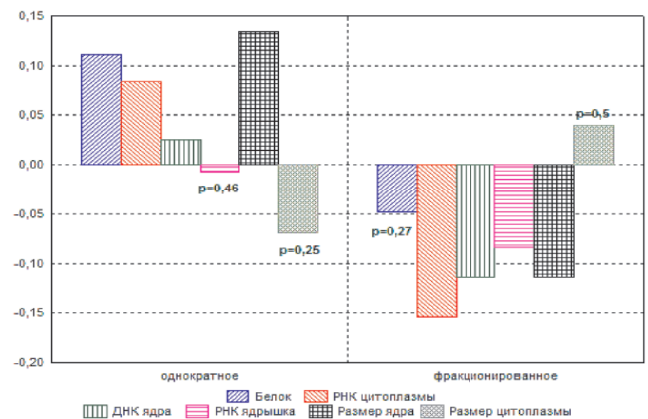


Рис. 2. Оценка влияния режима облучения на различные нейроморфологические показатели через сутки пострadiационного периода
 Fig. 2. Assessment of the effect of the irradiation regime on various neuromorphological parameters in a day after the post-radiation period

Таблица 3

Зависимость количества деструктивных нейронов от режима облучения
Dependence of the number of destructive neurons on the irradiation regime

Фактор	Коэффициент <i>B</i>	Критерий Стьюдента <i>t</i>	Уровень значимости <i>p</i>	β^2
Константа	18,6	45,7	$<1 \cdot 10^{-19}$	
Однократное облучение	3,47	6,03	0,000023	0,94
Фракционированное облучение	-0,76	-1,32	0,20	-0,20

Таблица 4

Оценка влияния смены режима облучения на деструктивные нейроны
Assessment of the effect of changing the irradiation regime on destructive neurons

Параметр	Коэффициент корреляции <i>r</i>	Коэффициент детерминации R^2	Сумма квадратов отклонений <i>SS</i>	Степени свободы <i>df</i>	Средние квадраты отклонений <i>MS</i>	<i>F</i> -статистика	Коэффициент достоверности <i>p</i>
Модель	0,85	0,73	119,5	2	59,7	20,1	0,00006
Остаток			44,6	15	2,97		
Корректировка		0,69					

Из табл. 3 следует, что через 18 мес пострадиационного периода количество нейронов с необратимыми изменениями достоверно зависело от однократного облучения ($p < 0,05$), причем однократное воздействие оказывает более сильное влияние на изменение данного типа клеток (в 4,4 раза) по сравнению с фракционированным. Влияние воздействия облучения на изменение нейронов с альтерацией высокое: уровень значимости модели составляет менее 0,05 при коэффициенте детерминации $R^2 = 0,73$ и сильной корреляции аргументов $r = 0,85$ (табл. 4).

Количество нормохромных нервных клеток достоверно зависело от всех режимов облучения, но однократное воздействие имело более сильное влияние на изменение данного типа клеток (в 1,6 раза) по сравнению с фракционированным. Влияние воздействия облучения на изменение показателя нормохромных нейронов высокое: уровень значимости модели составляет менее 0,05 при коэффициенте детерминации $R^2 = 0,83$ и сильной корреляции аргументов $r = 0,91$.

Количество нейронов с функциональными изменениями достоверно зависело от фракционированного облучения, тогда как при однократном облучении изменения были статистически не значимыми. Фракционированное облучение оказывало более сильное влияние на изменение данного типа клеток по сравнению с однократным облучением. Влияние воздействия облучения на показатель среднее: уровень значимости модели составляет

менее 0,05 при коэффициенте детерминации $R^2 = 0,63$ и сильной корреляции аргументов $r = 0,80$. Визуальная оценка влияния режимов облучения на рассматриваемые типы нейронов представлена на рис. 3. Из графика следует, что однократное облучение имеет большее влияние на изменение количества нормохромных нейронов, увеличивая их количество. На изменение функциональной активности нейронов также большее влияние оказывает однократное воздействие, уменьшая их количество. На изменение динамики деструктивных нейронов большее влияние оказывает фракционированное облучение, увеличивая их количество.

Из всех сравниваемых типов клеток наиболее значимым является сравнение нейронов с необратимыми (деструктивными) изменениями, а нейроны с функциональными изменениями (нормо-, гипо- и гиперхромные) являются вариантами нормы и свидетельствуют о их функциональном состоянии (возбуждение, покой или торможение), которое может быстро изменяться.

Площадь цитоплазмы нейронов зависела от однократного облучения, но если рассматривать уровень значимости 0,3, то рассматриваемый показатель достоверно зависел от всех режимов облучения. Влияние воздействия облучения на изменение площади цитоплазмы среднее: уровень значимости модели составляет менее 0,01 при коэффициенте детерминации менее $R^2 = 0,47$ и средней корреляции аргументов $r = 0,68$ (рис. 4). При этом содержание РНК в цитоплазме нейронов достоверно

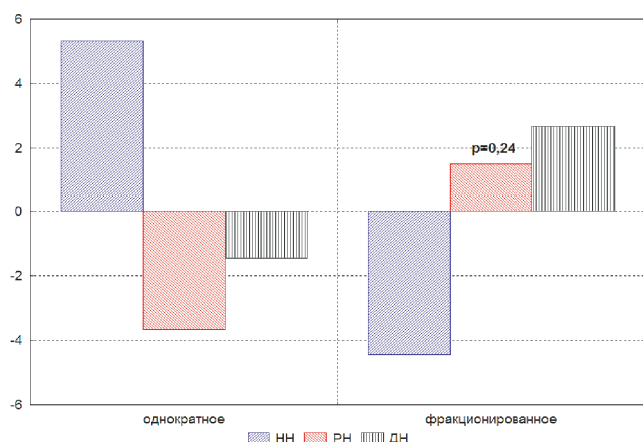


Рис. 3. Оценка влияния режима облучения на типы нервных клеток слоя V лобной коры (большие пирамидные нейроны) через 18 мес пострадиационного периода
 Fig. 3. Evaluation of the effect of the irradiation regime on the types of nerve cells in the layer V of the frontal cortex (large pyramidal neurons) after 18 months post-radiation period

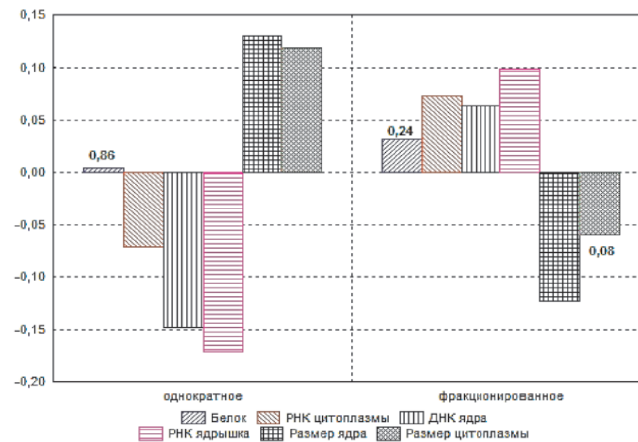


Рис. 4. Оценка влияния режима облучения на различные нейроморфологические показатели лобной коры через 18 мес пострадиационного периода
 Fig. 4. Evaluation of the effect of the irradiation regime on various neuro-morphological parameters of the frontal cortex after 18 months post-radiation period

зависело от всех режимов облучения. Оба вида облучения имеют примерно равное влияние на динамику изменения содержания цитоплазматической РНК. Влияние воздействия облучения на изменение содержания РНК в цитоплазме среднее: уровень значимости модели составляет менее 0,001 при коэффициенте детерминации $R^2=0,69$ и сильной корреляции аргументов $r=0,83$. Визуальная оценка влияния режимов облучения на рассматриваемые показатели представлена на рис. 4.

Размер ядер нейронов достоверно зависел от всех рассматриваемых режимов облучения. Оба воздействия имели примерно одинаковое (коэффициент B равен 0,13 и $-0,12$), но противоположное влияние на изменение размера ядер. Влияние воздействия облучения на изменение размера ядер среднее: уровень значимости модели составляет менее 0,01 при коэффициенте детерминации $R^2=0,48$ и корреляции аргументов $r=0,69$ (рис. 4). При этом показатель содержания ядерной ДНК достоверно зависел от всех режимов облучения, но большее влияние на его изменение оказывало однократное облучение по сравнению с фракционированным. Влияние воздействия облучения на изменение содержания ядерной ДНК довольно высокое: уровень значимости модели составляет менее 0,00001 при коэффициенте детерминации $R^2=0,81$ и сильной корреляции аргументов $r=0,90$.

Содержание белка в нейронах достоверно зависело от фракционированного облучения, тогда как однократное не оказывало значимого влияния на его содержание. Влияние воздействия облучения на динамику содержания белка в нейронах низкое: значимость модели более 0,3 при коэффициенте детерминации $R^2=0,14$ и корреляции аргументов $r=0,37$ (рис. 4).

Содержание РНК в ядрышках зависело от всех режимов облучения, но большее влияние на содержание ядрышковой РНК оказывало однократное воздействие по сравнению с фракционированным. Эффект воздействия фактора облучения на изменение содержания РНК в ядрышках нейронов довольно высок: уровень значимости модели составляет менее 1×10^{-19} при коэффициенте детерминации $R^2=0,92$ и корреляции аргументов $r=0,96$.

Из графика (рис. 4) видно, что в отдаленные сроки пострадиационного периода однократное облучение имеет большее влияние на изменения содержания ДНК в ядрах, РНК в ядрышках и площади цитоплазмы (при уровне значимости менее 0,08). А фракционированное облучение имеет либо меньшее влияние на рассматриваемые показатели, либо примерно равное влияние по сравнению с однократным. Уровень значимости таких показателей, как содержание белка в нейронах и площадь цитоплазмы, превышает значение 0,05, поэтому сравнение этих параметров не будет статистически достоверным.

Для сравнения влияния режима облучения на морфофункциональное состояние нейронов теменной коры животные подвергались однократному или фракционированному облучению в суммарных дозах 10, 20 и 100 сГр, и в пострадиационном периоде (1 сут, 6, 12 и 18 мес) подсчитывали процент нейронов каждого типа от всей нейронной популяции. График средних значений типов нейронов при различных режимах облучения представлен на рис. 5.

Из графика следует, что в пострадиационном периоде в теменной коре больших полушарий головного мозга независимо от режима облучения преобладают нормохромные нейроны. Другие рассматриваемые типы нервных клеток также сравнимы между собой при различных режимах облучения. Несколько отличаются от других нейроны, находящиеся в состоянии повышенной функциональной активности (гипохромные). Это может сви-

детельствовать о большей их активности при однократном облучении, чем при фракционированном. Остальные же типы нервных клеток имеют примерно равные средние значения показателей. Таким образом, облучение при исследуемых параметрах мало влияло на структурно-функциональную организацию нейронов теменной коры.

В табл. 5 представлены обобщенные данные показателей состояния нейронов теменной коры через 18 мес после общего однократного и фракционированного гамма-облучения в суммарных дозах 0,1; 0,2 и 1,0 Гр по отношению к аналогичным показателям в возрастном контроле.

Из табл. 5 следует, что в отдаленном периоде после облучения большинство нейроморфологических показателей как при однократном, так и фракционированном воздействии соответствуют возрастному контролю, но ряд показателей имел существенные отличия. Среди функционально значимых показателей, не соответствующих контролю, следует отметить увеличение количества нейронов с альтерацией. Однако такие нейроны располагаются на площади среза коры изолированно, не формируют очагов дегенерации и статистически значимо не обедняют нейронную популяцию теменной коры. Кроме того, нервно-клеточный индекс, характеризующий количество клеток на площади, снижен только при дозах облучения 0,1 и 0,2 Гр, а при дозе 1,0 Гр необъяснимо соответствует контролю. Вероятно, изменения этого показателя имеют случайный характер, но при увеличении дозы облучения могут принять более однонаправленный характер. Что касается несоответствия контролю нейронов, находящихся в различном функциональном состоянии (нормохромные, гипохромные и гиперхромные), то они, являясь вариантами функциональной нормы, отражают преходящие процессы возбуждения, торможения и покоя.

Из других функционально значимых показателей следует отметить не соответствующие контролю ядерно-цитоплазматический и ядрышко-ядерный индексы, характеризующие соотношение между собой основных внутриклеточных структур. Причем при однократном воздействии наблюдается тенденция к увеличению, а при фракционированном – к снижению индекса. В обоих случаях это свидетельствует о определенной нестабильности структурно-функциональной организации нервных клеток и напряженности их функционирования, что на фоне воздействия других вредных и опасных факторов может служить фоном для развития патологического процесса в нервной системе.

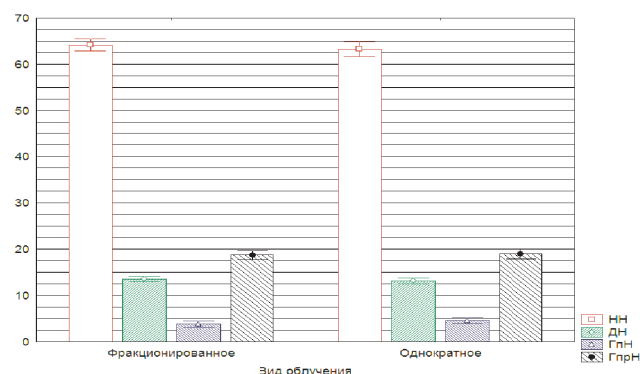


Рис. 5. График средних значений типов нейронов теменной коры при однократном и фракционированном гамма облучении в суммарных дозах 0,1; 0,2 и 1,0 Гр
НН–нормохромные, ДН–деструктивные, ГпН–гипохромные, ГпрН–гиперхромные нейроны

Fig. 5. Graph of the average values of the types of neurons in the parietal cortex with single and fractionated gamma irradiation in total doses of 0.1; 0.2 and 1.0 Gy.

Note: NN–normochromic, DN–destructive, HPN–hypochromic, HPN–hyperchromic neurons

Таблица 5

Нейроморфологические показатели нейронов теменной коры через 18 мес пострадиационного периода
Neuromorphological parameters of neurons in the parietal cortex after 18 months postradiation period

Показатель	Однократное облучение		Фракционированное облучение	
	соответствует контролю	не соответствует контролю	соответствует контролю	не соответствует контролю
Количество НН		0,1; 0,2; 1,0 Гр ↓		0,1; 0,2; 1,0 Гр ↓
Количество ГпрН		0,1; 0,2; 1,0 Гр ↑	0,1; 0,2 Гр	100 сГр ↑
Количество ГпН	0,2 Гр	0,1; 1,0 Гр ↑	0,1; 0,2; 1,0 Гр	
Количество ПмН		0,1; 0,2; 1,0 Гр ↑		0,1; 0,2; 1,0 Гр ↑
Количество КТ		0,1; 0,2; 1,0 Гр ↑		0,1; 0,2; 1,0 Гр ↑
НКИ		0,1; 0,2; 1,0 Гр ↓	1,0 Гр	0,1; 0,2 Гр ↓
Площадь нейрона	0,1; 0,2 Гр	100 сГр ↓	0,1; 0,2; 1,0 Гр	
Общий белок	0,1; 0,2; 1,0 Гр		1,0 Гр	0,1; 0,2 Гр ↓
Площ. цитоплазмы	0,1; 0,2 Гр	1,0 Гр ↓	0,1; 0,2 Гр	1,0 Гр ↓
РНК цитоплазмы	0,1; 0,2; 1,0 Гр		0,1; 0,2; 1,0 Гр	
Площадь ядра	0,1; 0,2 Гр	1,0 Гр ↓	0,1 Гр	0,2; 1,0 Гр ↑
ДНК ядра	0,1; 0,2; 1,0 Гр		0,1; 0,2; 1,0 Гр	
Площ. ядрышка	0,2; 1,0 Гр	0,2 Гр ↑		0,1; 0,2; 1,0 Гр ↓
РНК ядрышка	0,1; 0,2; 1,0 Гр		0,1; 0,2; 1,0 Гр	
ЯЦИ	0,1 Гр	0,2; 1,0 Гр ↑		0,1; 0,2; 1,0 Гр ↓
яЯИ	0,2 Гр	0,1; 1,0 Гр ↑		0,1; 0,2; 1,0 Гр ↓
ЛДГ	0,1; 0,2; 1,0 Гр		0,1; 0,2; 1,0 Гр	
СДГ	0,1; 0,2; 1,0 Гр		0,1; 0,2; 1,0 Гр	
Г-6-ФДГ	0,1; 0,2; 1,0 Гр		0,1; 0,2; 1,0 Гр	

Примечание: НКИ – нервно-клеточный индекс; НН – нормохромные нейроны; ГпН – гипохромные нейроны; ГпрН – гиперхромные нейроны; ПмН – пикноморфные нейроны; КТ – клеточные тени; ЯЦИ – ядерно-цитоплазматический индекс; яЯИ – ядрышко-ядерный индекс; ↑ – выше контроля; ↓ – ниже контроля.

Note: NCI – neurocellular index; NN – normochromic neurons; HPN – hypochromic neurons; HPRN – hyperchromic neurons; PMN – pyknomorphic neurons; CT – cell shadows; NACI – nuclear-cytoplasmic index; NNR – nucleolus-nuclear index; ↑ – above control; ↓ – below control.

Закключение

Проведенные нами ранее исследования крыс, подвергнутых ложному облучению, показали, что возрастная перестройка нейронов головного мозга заключается в изменении соотношения функциональных типов нейронов, изменении их размеров, цитоплазмы, ядра и ядрышка, в увеличении количества деструктивно измененных нервных клеток, а также волнообразных изменениях содержания в нейронах белка и нуклеиновых кислот [5, 10, 14, 15]. Структурно-функциональные изменения нейронов на различных возрастных этапах постнатального онтогенеза необходимо учитывать при оценке радиационно-индуцированных эффектов в головном мозге и сопоставлять результаты исследования облученных и контрольных животных по равнозначным временным параметрам.

Данное исследование показало, что у животных, облученных как однократно, так и фракционировано в одних и тех же суммарных дозах, на протяжении всего пострадиационного периода преобладают нейроны, находя-

щиеся в состоянии покоя (нормохромные), когда процессы возбуждения и торможения уравновешены. Некоторое увеличение количества деструктивных нейронов при всех режимах облучения не приводит к статистически значимому снижению количества нервных клеток в коре головного мозга. При этом существенных различий в зависимости от режима облучения не установлено. Динамика изменений размеров структур нейронов (цитоплазма, ядро, ядрышко) и содержания в них нуклеиновых кислот при радиационных воздействиях колеблется вокруг нормы как правило в пределах 10–20 % и скорее имеет характер случайных флуктуаций.

Однако в ряде случаев изменения содержания нуклеиновых кислот и белка являются пограничными, когда это уже не норма, но еще и не патология [10, 15]. Вероятно, что при увеличении дозы или мощности дозы облучения, а также на фоне других вредных и опасных факторов изменения уровня нуклеиновых кислот и белка приобретут более однонаправленный характер.

Changes in the Cortex Neurons in Single and Fractional Gamma Radiation

I.B. Ushakov, V.P. Fyodorov

A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center, Moscow, Russia

Contact person: Vladimir Petrovich Fyodorov: fedor.vp@mail.ru

ABSTRACT

Purpose: Comparative assessment of radiation-induced changes in neurons of the cerebral cortex after a single and fractionated exposure to ionizing radiation in doses of 0.1 – 1.0 Gy.

Material and methods. The study was carried out in compliance with the rules of bioethics on 180 white outbred male rats at the age of 4 months. by the beginning of the experiment, exposed to a single or fractionated exposure to γ -quanta of ^{60}Co in total doses of 0.1; 0.2; 0.5 and 1.0 Gy. Neuromorphological and histochemical methods were used to assess morphometric and tinctorial parameters of nerve cells, as well as changes in the content of protein and nucleic acids in neurons in the early and late periods of the post-radiation period. Using one-way analysis of variance, a comparative assessment of neuromorphological indicators under various modes of radiation exposure is given.

Results: In the control and irradiated animals throughout their life, undulating changes in the indicators of the state of the neurons of the brain occur with a gradual decrease by the end of the experiment. Despite a number of features of the dynamics of neuromorphological parameters, these irradiation regimes do not cause functionally significant changes in the neurons of the cortex. However, in some periods of the post-radiation period, the changes under the studied irradiation regimes were multidirectional and did not always correspond to age

control. Significant differences in the response of neurons to these modes of radiation exposure in the sensory and motor areas of the cerebral cortex have not been established.

Conclusion: No functionally significant radiation-induced changes in neurons were found either with single or fractionated irradiation. At the same time, different modes of irradiation in general caused the same type of changes in neurons. However, in some periods of observation, changes in neuromorphological parameters under the studied irradiation regimes were not unidirectional and differed from age control, which indicates a possible risk of disturbances in the functioning of the nervous system against the background of other harmful and dangerous factors.

Keywords: *low doses of radiation, irradiation, brain, changes in neurons, rats*

For citation: Ushakov IB, Fyodorov VP. Changes in the Cortex Neurons in Single and Fractional Gamma Radiation. *Medical Radiology and Radiation Safety*. 2021;66(4):18-24.

DOI: 10.12737/1024-6177-2021-66-4-18-24

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

- 1 Гуськова А.К. Радиация и мозг человека. // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2001. Т. 46, № 5. С. 47-55.
- 2 Легеца В.И., Резник В.М., Пимбурский В.Ф. К вопросу об особенностях многолетней динамики уровней болезней системы кровообращения у военнослужащих-ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС. // Мед.-биол. и соц.-психол. пробл. безопасности в чрезв. ситуациях. 2016. Т.1, С. 34-40.
- 3 Никифоров А.М., Алексанин С.С., Чугунова Л.Н. Особенности психологического статуса и медико-психологическая реабилитация участников аварийно-восстановительных работ на ЧАЭС. // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2002. Т. 47, № 5. С. 43-50.
- 4 Торубаров Ф.С., Кулешова М.В., Лукьянова С.Н., Зверева З.В. Спектрально-корреляционный анализ ЭЭГ у ликвидаторов аварии на ЧАЭС с неврологическими нарушениями. // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2019. Т. 64, №. 3. С. 40-45.
- 5 Ушаков И.Б., Федоров В.П., Гундарова О.П. Нейроморфологические корреляты малых радиационных воздействий. // Мед.-биол. и соц.-психол. пробл. безопасности в чрезв. ситуациях. 2016. № 1. С. 71-78.
- 6 Шамрей В.К., Чистякова Е.И., Матышина Е.Н. и др. Радиационная психосоматическая болезнь у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС. // Мед.-биол. и соц.-психол. пробл. безопасности в чрезв. ситуациях. 2016. № 1. С. 21-33.
- 7 Федоров В.П., Ушаков И.Б., Федоров Н.В. Церебральные эффекты у ликвидаторов Чернобыльской аварии. Саарбрюккен: LAP LAMBERT Academic Publishing, 2016. 390 с.
- 8 Алексанин С.С. Патогенетические закономерности формирования соматической патологии после радиационных аварий в отдаленном периоде // Вестн. Рос. Воен.-Мед. Акад. 2008. Т. 23, № 3. С. 10-13.
- 9 Бузунов В.А. Основные итоги и задачи эпидемиологических исследований медицинских последствий аварии на Чернобыльской АЭС (результаты 4-лети. наблюдений) // Вестн. АМН СССР. 1991. №. 11. С. 36-39.
- 10 Ушаков И.Б., Федоров В.П. Малые радиационные воздействия и мозг. Воронеж: Научная книга, 2015, 536 с.
- 11 Ушаков И.Б., Федоров В.П. Нейроморфологические корреляты пролонгированных радиационных воздействий. // Мед.-биол. и соц.-психол. пробл. безопасности в чрезв. ситуациях. 2018. №. 3. С. 86-97.
- 12 Ушаков И.Б., Федоров В.П., Сгибнева Н.В. Нейроморфологические корреляты мощности дозы радиационного воздействия. // Мед.-биол. и соц.-психол. пробл. безопасности в чрезв. ситуациях. 2019. №. 4. С. 59-69.
- 13 Сгибнева Н.В., Федоров В.П. Морфофункциональное состояние сенсорной коры после малых радиационных воздействий. Воронеж: Науч. книга, 2013, 256 с.
- 14 Сгибнева Н.В., Федоров В.П., Гундарова О.П., Маслов Н.В. Пластичность нейронов сенсорной коры в условиях повышенного радиационного фона. // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2017. Т. 61. № 1. С. 20-26.
- 15 Федоров В.П., Петров А.В., Степанян Н.А. Экологическая нейроморфология. Классификация типовых форм морфологической изменчивости ЦНС при действии антропогенных факторов. // Журнал теоретической и практической медицины. 2003. № 1. С. 62-66.

REFERENCES

- 1 Guskova AK Radiation and the Human Brain. *Honey. Radiology and Radiation. Safety*. 2001. 46(5): 47-55. (In Russian).
- 2 Legeza VI, Reznik VM, Pimburskiy VF. On the Peculiarities of the Long-term Dynamics of the Levels of Diseases of the Circulatory System in Servicemen who Liquidate the Consequences of the Accident at the Chernobyl Nuclear Power Plant. *Med.-biol. and Social Psychology. Probl. Safety in Emergency Situations*. 2016. V.1. P.34-40. (In Russian).
- 3 Nikiforov AM, Aleksanin SS, Chugunova LN Features of the Psychological Status and Medical and Psychological Rehabilitation of Participants in Emergency Recovery Work at the Chernobyl NPP. *Medical Radiology and Radiation safety*. 2002.47(5): 43-50. (In Russian).
- 4 Torubarov FS, Kuleshova MV, Lukyanova SN, Zvereva ZV Spectral Correlation Analysis of EEG in Liquidators of the Chernobyl Accident with Neurological Disorders. *Medical Radiology and Radiation Safety*. 2019. 64(3): 40-45. (In Russian).
- 5 Ushakov IB, Fedorov VP, Gundarova OP Neuromorphological Correlates of Minor Radiation Effects. *Med.-biol. and Social Psychology. Probl. safety in Emergency Situations*. 2016. 1: 71-78. (In Russian).
- 6 Shamrey VK, Chistyakova EI, Matyshina EN et.al. Radiation Psychosomatic Illness Among Liquidators of the Consequences of the Accident at the Chernobyl Nuclear Power Plant. *Med.-biol. and Social Psychology. Probl. Safety in Emergency Situations*. 2016. 1: 21-33. (In Russian).
- 7 Fedorov VP, Ushakov IB, Fedorov NV Cerebral Effects in the Liquidators of the Chernobyl Accident. Saarbücken: LAP LAMBERT Academic Publishing, Moscow, Publ, 2016. 390 c. (In Russian).
- 8 Aleksanin SS Pathogenetic Laws of the Formation of Somatic Pathology After Radiation Accidents in the Remote Period. *Bull. Grew up. Military Medical Acad*. 2008. 23(3): 10-13. (In Russian).
- 9 Buzunov VA The Main Results and Tasks of Epidemiological Studies of the Medical Consequences of the Accident at the Chernobyl Nuclear Power Plant (Results of 4-year Observations). *Vestn. Academy of Medical Sciences of the USSR*. 1991. 11: 36-39. (In Russian).
- 10 Ushakov IB, Fyodorov VP. Low Radiation Impacts and Brain. *Voronezh: Nauchnayakniga*. Moscow, Publ, 2015. 536 P. (In Russian).
- 11 Ushakov IB, Fedorov VP Neuromorphological Correlates of Prolonged Radiation Exposure. *Med.-biol. and social Psychology. Probl. Safety in Emergency Situations*. 2018. 3: 86-97. (In Russian).
- 12 Ushakov IB, Fyodorov VP, Sgibneva NV. The neuromorphological Correlation of Radiation Dose Rate. *Medico-Biological and Socio-Psychological Problems of Safety in Emergency Situations*. 2019. 4: 59-69. (In Russian).
- 13 Radiation Effects. *Voronezh: Scientific. book*. Moscow, Publ, 2013. 256. (In Russian).
- 14 Sgibneva NV, Fyodorov VP, Gundarova OP, Maslov NV. Plasticity of Sensorimotor Cortex Neurons in Conditions of High Radiation Background. *Medical Radiology and Radiation Safety*. 2017. 61(1): 20-26. (In Russian).
- 15 Fyodorov VP, Petrov AV, Stepanyan NA. Ecological Geomorphology. Classification of Typical Forms of Morphological Variability of the Central Nervous System Under the Action of Anthropogenic Factors. *Journal of Theoretical and Practical Medicine*. 2003. 1: 62-66. (In Russian).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Участие авторов. Статья подготовлена с равным участием авторов.

Поступила: 16.03.2021. Принята к публикации: 21.04.2021.

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

Financing. The study had no sponsorship.

Contribution. Article was prepared with equal participation of the authors.

Article received: 16.03.2021. Accepted for publication: 21.04.2021.