

УДК 576.3:591.88:57.087:599.323.4:57.084.1:539.1.047

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ И МАТЕМАТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ ПОГРАНИЧНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ В ГОЛОВНОМ МОЗГЕ ПРИ РАДИАЦИОННЫХ ВОЗДЕЙСТВИЯХ

© 2023 г. В. П. Федоров^{1,*}, И. Б. Ушаков^{2,3}

¹Воронежская государственная академия спорта, Воронеж, Россия

²Государственный научный центр — Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва, Россия

³Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины МЧС России им. А.М. Никитова, Санкт-Петербург, Россия

*E-mail: fedor.vp@mail.ru

Поступила в редакцию 10.05.2022 г.

После доработки 29.08.2022 г.

Принята к публикации 07.09.2022 г.

В модельных экспериментах на крысах, облученных в дозах и режимах воздействия, сопоставимых с таковыми у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС, исследованы изменения нейронов различных отделов головного мозга в зависимости от дозы γ -облучения и мощности дозы воздействия. Установлено, что на протяжении всего эксперимента как у контрольных, так и облученных животных наблюдались ундулирующие изменения различных нейроморфологических показателей нервных клеток со стохастическими экстремумами в отдельных доза-временных интервалах. В ряде случаев изменения имели пограничный характер, когда они уже не являлись нормой и в то же время еще и не являлись патологией. Хотя уровень значимости таких изменений колебался по отношению к возрастному контролю в функционально незначимых пределах, их наличие свидетельствовало о нестабильности структурно-функциональной организации нервных клеток и напряженности функционирования. При этом на изменение большинства показателей состояния нейронов большее влияние оказывало γ -облучение, чем время восстановительного периода, что свидетельствовало о достаточно высоком отклике нервных клеток на радиационное воздействие. С течением времени изменения нервных клеток репарировались и их показатели соответствовали возрастному контролю. Следует полагать, что с увеличением дозы или мощности дозы радиационного воздействия, а также на фоне других вредных и опасных факторов, сопутствующих радиационным авариям, изменения нейронов приобретут более однонаправленный характер.

Ключевые слова: головной мозг, ионизирующее излучение, доза γ -облучения, мощность дозы радиационного воздействия, реакция нейронов на радиационное воздействие

DOI: 10.31857/S0869803122060042, **EDN:** IZPVMF

Влиянию ионизирующего излучения на организм человека и животных, в частности на головной мозг, посвящено достаточно большое количество исследований [1–5]. Показано, что уже в ранние сроки после пребывания на радиоактивно загрязненной территории у ликвидаторов последствий радиационной аварии и у пострадавшего населения начинают формироваться пограничные психоневрологические расстройства, приводящие к нарушению работоспособности, психоневрологическим заболеваниям, ранней инвалидизации и дисквалификации личного состава [6–8]. При этом психоневрологические нарушения у ликвидаторов последствий Чернобыльской аварии сохраняются и до настоящего времени [9–11]. Высокая социальная значимость пограничных

нарушений деятельности нервной системы обуславливает необходимость изучения соответствующих нейроморфологических эквивалентов. Однако исследование изменений в головном мозге, индуцированных ионизирующим излучением, в эксперименте с участием человека в принципе невозможно, а имеющиеся единичные случаи его аварийного переоблучения обычно отягощены целым каскадом вторичных изменений, связанных с патогенезом лучевой болезни, лечебными и диагностическими процедурами, психоэмоциональным состоянием пострадавшего и др. [12–15]. В связи с этим изменения в головном мозге исследуют в экспериментах на животных, где есть возможность исключить большинство сопутствующих факторов, присущих радиационным ава-

риям, а также использовать методики, которые нельзя применить к человеку [13, 16–18]. Справедливость такого подхода к изучению радиационной патологии доказана еще в пятидесятые годы прошлого века школой академика Н.А. Краевского [19], а в настоящее время разработаны методические основы экстраполяции результатов исследования с животных на человека [20, 21].

Эксперименты с γ -облучением животных в дозах и режимах, сопоставимых с таковыми у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС, выполненные с помощью традиционных нейроморфологических и статистических методик, выявили достаточно высокую структурнофункциональную реактивность нейронов различных отделов головного мозга и в то же время их высокую пластичность и резистентность по отношению к радиационному фактору. Выявляемые изменения на протяжении всей жизни облученных животных не имели линейной зависимости как от дозы γ -облучения, так и от длительности восстановительного периода, а носили ундулирующий характер со стохастическими экстремумами в отдельных доза-временных диапазонах [1, 3, 22, 23]. Среди нейронной популяции как функционально различных зон коры больших полушарий, так и в подкорковых образованиях преобладали структурные изменения, отражающие полиморфизм функционального состояния нейронов (покой, возбуждение, торможение), но в ряде случаев изменения приобретали пограничный характер, когда они уже не являлись нормой и в то же время еще и не являлись патологией. Такие изменения являлись проявлением “срочной” ответной реакции нервных клеток на воздействующий фактор и развивались по светлому или темному типам, отражая промежуточную между вариантами биологической нормы и патологии структурно-функциональную организацию нервных клеток головного мозга. Такие изменения, как правило, обратимы, но при увеличении интенсивности воздействия или на фоне сопутствующих вредных и опасных факторов среды могут переходить в альтеративные формы [12]. В конце восстановительного периода увеличивалось количество нервных клеток с альтеративными изменениями, но они располагались рассеянно, не формировали очагов дегенерации и статистически значимо не обедняли нейронную популяцию. Большинство изменений нервных клеток колебались вокруг показателей соответствующего возрастного контроля в незначительных пределах и лишь в отдельные доза-временные диапазоны их оценочные критерии приобретали статистически значимый характер [1, 3]. Однако, используя классические нейроморфологические и статистические методики исследований, авторы не смогли однозначно оценить роль нелетальных радиационных воздействий в поражении нейронов головного

мозга и развитии психоневрологических нарушений, так как конечный пострадиационный эффект зависел не только от дозы ионизирующего излучения, но и от времени снятия показаний [13].

Цель исследования — в модельных экспериментах на крысах выявить изменения в нейронах различных отделов головного мозга после общего γ -облучения в зависимости от дозы и мощности дозы радиационного воздействия и установить приоритет влияния воздействующих факторов (доза γ -облучения, мощность дозы воздействия, время восстановления) на пострадиационные церебральные эффекты.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДИКА

В экспериментах использовано 300 белых беспородных крыс-самцов в возрасте 4 мес., подвергнутых острому общему γ -облучению в дозах 0.1; 0.2; 0.5 и 1.0 Гр с мощностью дозы радиационного воздействия 0.5; 1.0; 2.5 и 6.6 Гр/ч. Фрагменты головного мозга (поля РА^s и FР_p коры больших полушарий, неостриатум, таламус, кора червя мозжечка) забирали с соблюдением правил биотики через сутки после γ -облучения и далее на протяжении всего пострадиационного периода. После стандартных гистологических процедур обзорные срезы участков головного мозга окрашивали гематоксилин-эозином и по Нисслю кризилвиолетом. Суммарный белок в нервных клетках окрашивали по Бонхегу, а нуклеиновые кислоты (цитоплазматическую и ядрышковую РНК, ядерную ДНК) — по методу S.K. Shea. На криостатных срезах выявляли активность основных дегидрогеназ (СДГ, ЛДГ и Г-6-ФДГ) по общепринятым в гистохимии методикам. При анализе препаратов подсчитывали количество нервных клеток, находящихся в различном функциональном состоянии (покой — нормохромные), (возбуждение — светлые, гипохромные), (торможение — темные, гиперхромные), а также нейроны с признаками альтеративных (необратимых) изменений (пикноморфные и клеточные тени) в процентах от всей нейронной популяции [3, 13]. С помощью компьютерной программы “Image J” определяли морфометрические показатели основных структурных составляющих нервных клеток (цитоплазма, ядро, ядрышко) с последующим расчетом ядерно-цитоплазматического (ЯЦИ) и ядрышко-ядерного (ЯЯИ) индексов, а также определяли содержание в нейронах суммарного белка и нуклеиновых кислот (ДНК в ядрах, а РНК в цитоплазме и ядрышках). При анализе результатов измерений использовали параметрические методы статистики с вычислением средних и доверительных интервалов с помощью пакетов программ Statistica 6.1, MS Excel. Нулевая гипотеза отвергалась при $p < 0.05$ (t -критерий Стьюдента для парного сравнения независимых выборок

между группами). Для установления приоритета среди воздействующих факторов (доза или мощность дозы γ -облучения, продолжительность восстановительного периода и совместное их воздействие) на динамику изменений состояния нейронов головного мозга использовали регрессионный анализ. Математическую модель представляли уравнением регрессии:

$$\text{ОЦК} = a_0 + a_1x + a_2y + a_3xy + a_4x^2 + a_5y^2 + a_6x^3 + a_7y^3,$$

где ОЦК — оцениваемый критерий состояния нейрона, x — доза или мощность дозы γ -облучения; y — продолжительность восстановительного периода; xy — совместное влияние рассматриваемых факторов; x^2, y^2, x^3, y^3 — нелинейное влияние воздействующих факторов; a_0, a_1, a_2 и т.д. — соответствующие коэффициенты регрессии при x, y, xy и x^2, y^2, x^3, y^3 и т.д. В построенных математических моделях для коэффициентов регрессии использовали только статистически значимые показатели ($p < 0.05$).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В предшествующих наших публикациях по рассматриваемой проблеме показано, что в нейронах различных отделов головного мозга отсутствуют функционально значимые структурные изменения в зависимости от дозы γ -облучения в диапазоне от 0.1 до 1 Гр, а также от мощности дозы радиационного воздействия в диапазоне от 0.5 до 6.6 Гр/ч [1, 3, 23]. Данное исследование в целом подтвердило эти выводы и для различных в функциональном плане зон коры больших полушарий, мозжечка и подкорковых образований. Исследования контрольных животных показали, что возрастная перестройка нейронов головного мозга заключалась в изменении соотношения нейронов нормо-, гипо- и гиперхромного типов, изменении их размеров, размеров цитоплазмы, ядра и ядрышка, в увеличении количества деструктивно измененных клеток к окончанию эксперимента. Прослеживалась тенденция к снижению количества нейронов на единице площади, причем в моторной зоне коры это приводило к статистически значимому обеднению популяции больших пирамидных нейронов. Отмечалось также снижение в нейронах содержания белка, нуклеиновых кислот, биосинтетических и энергетических процессов. Это данные необходимо учитывать при оценке нейроморфологических эффектов после радиационных воздействий [1, 3].

При общем равномерном γ -облучении крыс в дозах и режимах, сопоставимых с таковыми у ликвидаторов последствий Чернобыльской радиационной аварии, функционально значимых патоморфологических изменений в изученных от-

делах головного мозга не установлено. Не установлена дозовая или временная зависимость в диапазоне облучения в дозах от 0.1 до 1.0 Гр, а также зависимость от мощности дозы радиационного воздействия в диапазоне от 0.5 до 6.6 Гр/ч. Динамику изменений нейронов различных образований головного мозга рассмотрим на примере γ -облучения в дозе 0.5 Гр с мощностью дозы воздействия 0.5 Гр/ч. На рис. 1 представлена динамика изменений различных типов нейронов сенсорной и моторной зон коры после острого радиационного воздействия в дозе 0.5 Гр по сравнению с возрастным контролем. Видно, что в сенсорной зоне коры только в конце эксперимента статистически значимо снизилось количество нейронов без морфологических изменений за счет увеличения количества нейронов со сниженной функциональной активностью. Количество нервных клеток с альтерацией на протяжении всего эксперимента соответствовало таковому у контрольных животных.

В моторной зоне коры уже через сутки после радиационного воздействия снизилось количество неизмененных нейронов и оставалось на этом уровне до окончания эксперимента. Кроме этого, через сутки после начала эксперимента значимо увеличилось количество нейронов со сниженной функциональной активностью, но в последующие сроки наблюдения их количество соответствовало возрастному контролю. Через 6 мес. наблюдения на 25% увеличилось количество нейронов с повышенной функциональной активностью ($p < 0.05$) и оставалось на этом уровне до окончания эксперимента. Количество нейронов с необратимыми изменениями во все сроки эксперимента, как и в сенсорной зоне, соответствовало таковому у контрольных животных.

Из диаграмм, представленных на рис. 2, следует, что среди грушевидных нейронов мозжечка (экстрапирамидная система) уже через сутки после γ -облучения статистически значимо увеличивается количество нейронов с альтеративными изменениями и остается на этом уровне до 12 мес. наблюдения. В последующие сроки наблюдения их количество соответствует возрастному контролю, но статистически значимо увеличивается количество нейронов со сниженной функциональной активностью и уменьшается количество нейронов без видимых морфологических изменений.

Среди больших пирамидных нейронов моторной зоны коры (пирамидная система) через сутки после радиационного воздействия значительно увеличивалось количество клеток, находящихся в состоянии торможения функциональной активности. В последующие сроки наблюдения количество таких нейронов снижалось за счет увеличения количества нейронов с повышенной функциональной активностью. В итоге суммарное

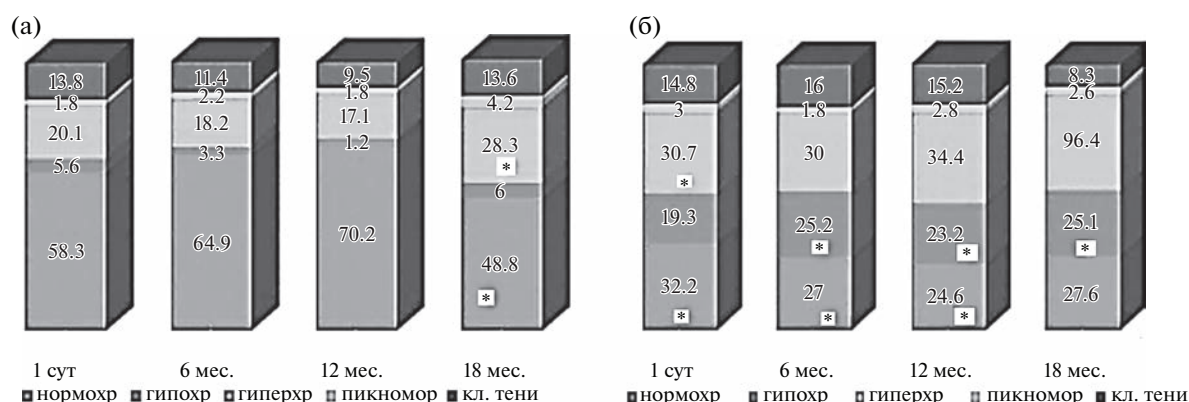


Рис. 1. Структурно-функциональная перестройка нейронов III слоя сенсорной (а) и моторной (б) зоны коры больших полушарий головного мозга после острого γ -облучения в дозе 0.5 Гр с мощностью дозы радиационного воздействия 0.5 Гр/ч.

*Различия с соответствующим возрастным контролем статистически значимы.

Fig. 1. Structural and functional rearrangement of neurons in layer III of the sensory (a) and motor (b) areas of the cerebral cortex after acute γ -irradiation at a dose of 0.5 Gy with a radiation dose rate of 0.5 Gy/h.

* Differences with the corresponding age control are statistically significant.

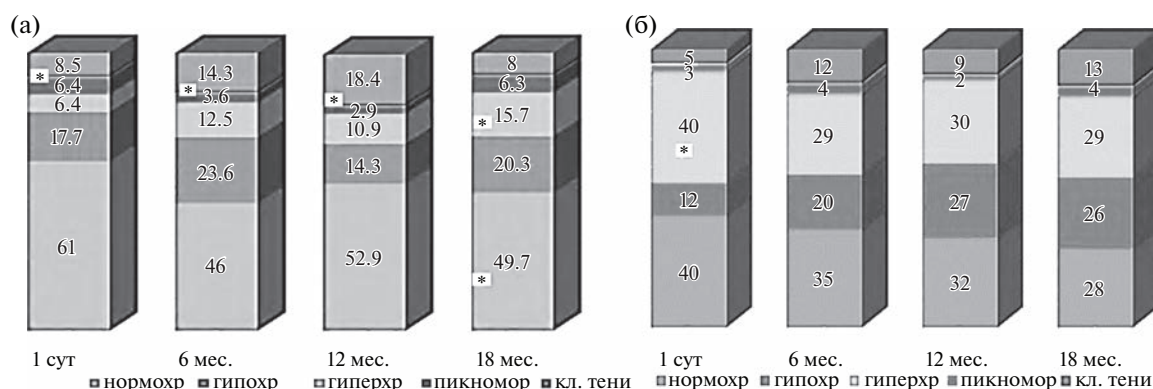


Рис. 2. Структурно-функциональная перестройка грушевидных нейронов мозжечка (а) и больших пирамидных нейронов моторной (б) зоны коры больших полушарий головного мозга после острого γ -облучения в дозе 0.5 Гр.

* Различия с соответствующим возрастным контролем статистически значимы.

Fig. 2. Structural and functional reorganization of piriform neurons of the cerebellum (a) and large pyramidal neurons of the motor (b) cortex of the cerebral hemispheres after acute γ -irradiation at a dose of 0.5 Gy.

* Differences with the corresponding age control are statistically significant.

количество нейронов с измененной функциональной активностью статистически значимо превышало соответствующий возрастной контроль.

В глубинных структурах мозга функционально значимые органические изменения также не выявлены. Отметим, что в таламусе (афферентный центр) контрольных животных со второй половины восстановительного периода наблюдается тенденция к увеличению количества нейронов, находящихся в состоянии возбуждения за счет некоторого снижения количества нервных клеток без морфологических изменений. На рис. 3 показана динамика изменений различных форм нейронов таламуса и хвостатого ядра (экстрапи-

рамидный центр) после острого радиационного воздействия по сравнению с возрастным контролем. Видно, что у облученных животных соотношение различных типов нейронов таламуса во все сроки наблюдения соответствовало таковому в возрастном контроле.

Вместе с тем в хвостатом ядре уже через сутки после радиационного воздействия до 30% популяции составляли нейроны со сниженной функциональной активностью ($p < 0.05$) и оставались на этом уровне до окончания эксперимента. Кроме этого, в ранние сроки эксперимента отмечалось уменьшение количества нервных клеток без морфологических изменений, но после 6 мес. на-

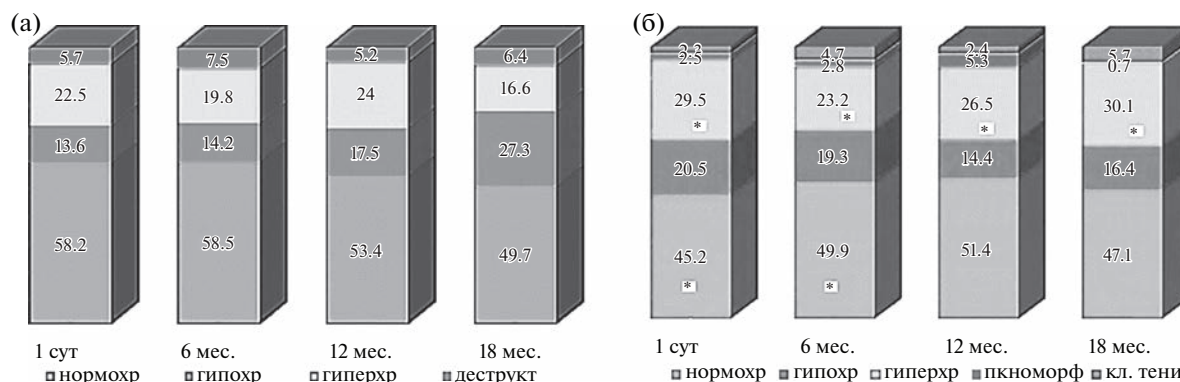


Рис. 3. Структурно-функциональная перестройка нейронов таламуса (а) и неостриатума (б) головного мозга после острого γ -облучения в дозе 0.5 Гр, мощность дозы радиационного воздействия 0.5 Гр/ч.

* Различия с соответствующими показателями возрастного контроля статистически значимы.

Fig. 3. Structural and functional reorganization of neurons of the thalamus (a) and neostriatum (b) of the brain after acute γ -irradiation at a dose of 0.5 Gy, dose rate of radiation exposure 0.5 Gy/h.

* Differences with the corresponding indicators of age control are statistically significant.

блюдения их количество соответствовало возрастному контролю. Количество нейронов с необратимыми изменениями во все сроки эксперимента не изменялось.

Близкие к описанным получены данные и при других дозах радиационного воздействия в диапазоне от 0.1 до 1.0 Гр, а также мощностей дозы облучения в диапазоне от 0.5 до 6.6 Гр/ч. Во всех случаях в различных образованиях головного мозга на протяжении всего эксперимента наблюдались ундулирующие, не имеющие линейной зависимости от дозы облучения, мощности дозы радиационного воздействия или времени восстановительного периода, изменения соотношения различных форм нейронов. При этом наибольшие отклонения от уровня контроля имели показатели, отражающие функциональную активность нервных клеток, и в меньшей степени — их альтеративные проявления. Так, у облученных животных как в сенсорной, так и моторной зонах коры альтеративные изменения не имели статистически значимых отличий от возрастного контроля. Вместе с тем в моторной зоне коры значительно повышалось количество нейронов, находящихся в повышенном (гипохромные) и особенно сниженном (гиперхромные) функциональном состоянии за счет уменьшения количества клеток, в которых процессы возбуждения и торможения находились в уравновешенном состоянии (неизмененные, нормохромные нейроны) [2, 3].

Однонаправленные результаты получены и при исследовании структурных составляющих нейронов (перикарион, ядро, ядрышко), а также содержащихся в них общего белка, нуклеиновых кислот и основных окислительно-восстановительных ферментов [3, 16, 18, 22]. Только в отдельные доза-временные диапазоны изменения в нейро-

нах приобретали пограничный характер, когда они уже не являлись нормой и в то же время еще и не являлись патологией. Это свидетельствовало об определенной нестабильности структурно-функциональной организации нервных клеток и напряженности их функционирования при данных режимах радиационного воздействия, а не о индуцированной γ -облучением патологии. В целом уровень выявленных нейроморфологических изменений у животных, облученных в дозовых и временных параметрах, сопоставимых с таковыми у ликвидаторов последствий Чернобыльской радиационной аварии, не коррелировал с наблюдаемыми у них нейропсихическими заболеваниями. Возможно, что индуцированные ионизирующим излучением изменения со временем подвергаются репарации, как это убедительно доказано многочисленными исследованиями для ДНК [15, 16, 24, 25], и пострадиационные эффекты нивелируются.

В связи с этим с помощью математического моделирования оценен вклад каждого из воздействующих факторов (доза γ -облучения, мощность дозы γ -облучения, время восстановительного периода и совместное их влияние) в пострадиационные эффекты. Алгоритм математического моделирования показан на примере интегрального показателя состояния головного мозга при воздействии различных патогенных факторов — динамики изменений больших пирамидных нейронов (контролируют сознательные двигательные акты) с необратимыми изменениями в зависимости от мощности дозы радиационного воздействия и времени восстановительного периода.

В табл. 1 приведены числовые характеристики переменных: средние значения, 95%-ного доверительный интервал для средних значений, ми-

Таблица 1. Числовые характеристики переменных
Table 1. Numerical characteristics of variables

Показатель	Среднее	Доверительный интервал	95%-ный доверительный интервал	Минимум + 95%	Максимум	Размах	Стандартное отклонение	Стандартная ошибка	Ассиметрия	Экссесс
Облучение, доля	0.251	0.178	0.323	0.000	1.000	1.000	0.391	0.037	0.414	0.042
Время, доля	0.324	0.254	0.394	0.001	1.000	0.999	0.377	0.035	0.757	−0.981
ННК, доля	0.659	0.631	0.689	0.289	1.000	0.712	0.156	0.015	−0.251	−0.141
ННФ, доля	0.781	0.766	0.795	0.617	1.000	0.383	0.077	0.007	0.295	−0.285
ННА, доля	0.493	0.459	0.526	0.133	1.000	0.867	0.179	0.017	0.512	0.462

Примечание. ННК – неизменные нервные клетки, ННФ – нервные клетки с функциональными изменениями, ННА – нервные клетки с необратимыми изменениями (альтеративные, деструктивные).

Таблица 2. Корреляционная матрица исследуемых параметров
Table 2. Correlation matrix of the studied parameters

Показатель	Облучение, доля	Время, доля	ННК, доля	ННФ, доля	ННА, доля
Облучение	1.0000 $p = -$	0.2231 $p = 0.017$	−0.2743 $p = 0.003$	−0.0924 $p = 0.328$	−0.0061 $p = 0.949$
Время $p = -$	0.2231 $p = 0.017$	1.0000 $p = -$	0.3293 $< 1 \times 10^{-19}$	0.2248 $p = 0.016$	0.4900 $< 1 \times 10^{-19}$
ННК	−0.2743 $p = 0.003$	0.3293 $< 1 \times 10^{-19}$	1.0000 $p = -$	— —	— —
ННФ	— —	— —	— —	1.000 $p = -$	— —
ННА	— —	— —	— —	— —	1.000 $p = -$

Примечание. ННК – неизменные нервные клетки, ННФ – нервные клетки с функциональными изменениями, ННА – нервные клетки с необратимыми изменениями (альтеративные, деструктивные).

нимальные и максимальные значения, размах, стандартные отклонения и ошибки, а также коэффициенты асимметрии и эксцесса, анализ которых свидетельствует, что все переменные имеют распределения, близкие к нормальному, и для этих данных возможно построение регрессионной модели.

Из данных корреляционной матрицы (табл. 2) двух факторов (мощность дозы γ -облучения, время восстановления) с показателем ННА (количество нейронов с альтерацией) следует обратная связь показателя ННА с обоими воздействующими факторами.

При этом время, прошедшее после облучения, имеет более сильное влияние на динамику изменений нейронов с признаками альтерации, чем мощность дозы воздействия. К тому же уровень значимости для корреляционной связи ННА с мощностью дозы облучения неприемлем ($p > 0.9$),

т.е. мощность дозы облучения незначимо влияет на изменение ННА. После построения регрессионной модели получили параметры для коэффициентов с уровнем значимости $p < 0.05$. Результаты регрессионного анализа для нервных клеток с необратимыми изменениями представлены в табл. 3.

Из табл. 3 следует, что количество нервных клеток с альтерацией статистически значимо зависело от времени восстановительного периода и совместного влияния времени восстановления и мощности дозы γ -облучения. Наиболее значительный вклад (уменьшает показатель ННА) вносит время восстановления, но совместное воздействие мощности дозы облучения и аргумента времени восстановления увеличивает количество нейронов с необратимыми изменениями. При этом эффект воздействия таких факторов, как мощность дозы облучения и время восстановительного периода на изменение количества альте-

Таблица 3. Зависимость количества нейронов с необратимыми изменениями от воздействия контролируемых факторов**Table 3.** Dependence of the number of neurons with irreversible changes on the impact of controlled factors

Показатель	Коэффициент оценки	Стандартная ошибка	T-статистика	Коэффициент достоверности
Константа	0.569	0.019	30.132	$<1 \times 10^{-19}$
a_2	-0.293	0.045	-6.573	$<1 \times 10^{-19}$
a_3	0.166	0.063	2.614	0.0102

Таблица 4. Оценка адекватности математической модели влияния параметров на динамику изменений альтернативных нейронов**Table 4.** Assessment of the adequacy of the mathematical model of the influence of parameters on the dynamics of changes in alternative neurons

Параметр	Сумма квадратов отклонений	Степени свободы	Средний квадрат	F-статистика	Коэффициент достоверности
Модель	28.752	3.000	9.584	411.208	$<1 \times 10^{-19}$
Остаток	2.587	111.000	0.023		
Модель с приведенной суммой	28.752	3.000	9.584	299.661	$<1 \times 10^{-19}$

ративных нейронов приемлемый: уровень значимости модели составляет менее $<1 \times 10^{-19}$ при коэффициенте детерминации $R^2 = 0.53$. Эти параметры и ряд других, характеризующих модель, показаны в табл. 4.

Уравнение регрессии, описывающее динамику воздействия изучаемых факторов на динамику изменений альтернативных нейронов, выглядит следующим образом:

$$\text{ННА} = 0.569 - 0.293a + 0.165769ay.$$

Визуальная оценка зависимости количества нейронов с необратимыми изменениями от мощности дозы облучения и времени восстановительного периода представлена на трехмерном графике (рис. 4). Из графика следует, что максимальное значение ННА соответствует минимальному значению времени и максимальному значению мощности дозы облучения. С увеличением времени и уменьшением мощности облучения показатель ННА начинает снижаться.

Из данных корреляционной матрицы (табл. 2) следует обратная связь параметра ННК (нейроны без морфологических изменений) с мощностью дозы облучения и прямая связь со временем восстановления. То есть с увеличением мощности дозы облучения количество нормохромных нейронов уменьшалось, в то время как с увеличением времени восстановительного периода показатель увеличивался. Численные значения корреляционной связи показателя ННК с двумя рассматриваемыми факторами составляют примерно одинаковую величину (около 0.3 по абсолютному значению), что говорит об одинаковой силе влияния параметров на изменение количества ней-

ронов без морфологических изменений. Уравнение регрессии имело вид: $\text{ННК} = 0.634 + 0.174y - 0.144a^2$.

Коэффициент диагностической значимости модели средний ($R^2 = 0.49$), но корреляция аргументов с пострadiационным эффектом слабая ($r = 0.24$).

Из данных корреляционной матрицы (табл. 2) двух факторов (мощность дозы γ -облучения, время восстановления) с параметром ННФ (нервные клетки с функциональными изменениями) следуют прямая связь ННФ с прошедшим временем и обратная связь с мощностью дозы γ -облучения. При этом время восстановительного периода имело более сильное влияние, чем мощность дозы γ -облучения, на динамику изменений рассматриваемого показателя. К тому же, уровень значимости для корреляционной связи ННФ с мощностью дозы γ -облучения неприемлемый ($p > 0.3$), т.е. мощность дозы воздействия не влияла на изменение данного показателя. Уравнение регрессии имело вид:

$$\text{ННФ} = 0.76867 + 0.0479y^2.$$

При этом диагностическая значимость модели была низкой ($R^2 = 0.23$), а корреляционная связь аргументов практически отсутствовала ($r = 0.24$). Таким образом, изменение мощности дозы воздействия вызывало отклик у нейронов, но время восстановления вносило свои коррективы в наблюдаемые пострadiационные эффекты. Не получено убедительных данных о зависимости изменений от мощности дозы облучения и по другим нейроморфологическим показателям [1, 3, 23].

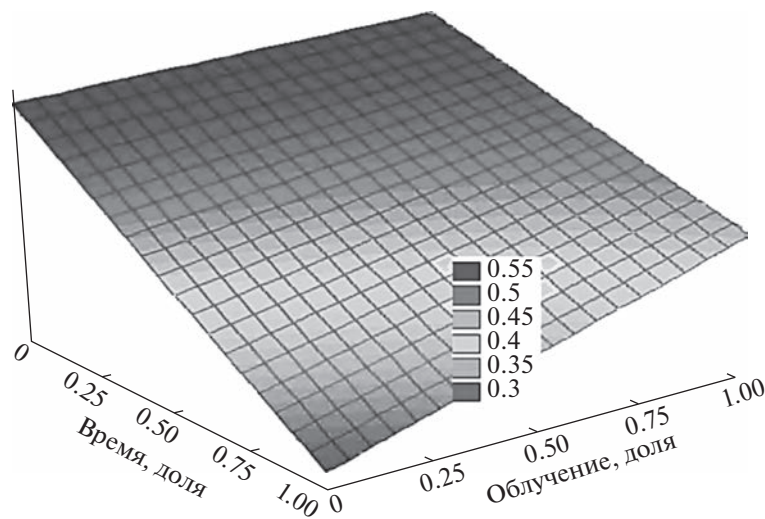


Рис. 4. Линейная зависимость количества нейронов с необратимыми изменениями от мощности дозы γ -облучения и времени восстановительного периода.
Примечание. По оси x – нормированное значение мощности дозы γ -облучения, по оси y – нормированное значение времени восстановления и по оси z – нормированные значения показателя количества нервных клеток с необратимыми изменениями.
Fig. 4. Linear dependence of the number of neurons with irreversible changes on the dose rate of radiation and the time of the recovery period.
Note. The x -axis shows the normalized value of the dose rate of γ -irradiation, the y -axis shows the normalized value of the recovery time, and the z -axis shows the normalized values of the index of the number of nerve cells with irreversible changes.

Результаты регрессионного анализа зависимости изменений нейронов от дозы радиационного воздействия рассмотрены на примере динамики изменений нейронов с альтеративными признаками в коре больших полушарий головного мозга (табл. 5).

Из табл. 5 следует, что количество нейронов с альтерацией статистически значимо зависело от воздействующих факторов, находящихся при коэффициентах a_1, a_4, a_6, a_7 , т.е. от дозы облучения и ее нелинейных составляющих второй и третьей степени, а также от нелинейной составляющей второй степени аргумента времени восстановительного периода. При этом приоритетное влияние на динамику изменений рассматриваемого показателя оказывало γ -облучение и ее нелинейные составляющие. Примечательно, что нели-

нейная составляющая второй степени оказывала более сильное влияние и снижала показатель, в отличие от нелинейной составляющей третьей степени, которая увеличивала количество нейронов с необратимыми изменениями. Совместное воздействие γ -облучения и времени восстановления нивелировало изменения нейронов и пострадиационные эффекты практически соответствовали возрастному контролю. Эффект воздействия рассматриваемых факторов на динамику изменений нервных клеток с признаками альтерации приемлемый: уровень значимости модели составлял менее $<1 \times 10^{-19}$ при среднем коэффициенте детерминации ($R_2 = 0.524$) и слабой корреляции аргументов ($r = 0.274$). Эти и другие параметры, характеризующие модель, представлены в табл. 6.

Таблица 5. Зависимость количества нейронов с необратимыми изменениями от воздействия контролируемых факторов
Table 5. Dependence of the number of neurons with irreversible changes from the influence of controlled factors

Показатель	Коэффиц. оценки	Стандартная ошибка	T -статистика	p -уровень
Константа	0.539	0.028	19.35	$<1 \times 10^{-19}$
a_1	1.699	0.379	2.353	0.021
a_4	-10.6	4.204	-2.52	0.013
a_6	9.006	3.522	2.557	0.012
a_7	0.139	0.032	4.356	0.0001

Таблица 6. Оценка адекватности математической модели влияния параметров на динамику нейронов с необратимыми изменениями
Table 6. Assessment of the adequacy of the mathematical model of the influence of parameters on the dynamics of neurons with irreversible changes

Параметр	Сумма квадратов отклонений	Степени свободы	Средний квадрат	F-статистика	P-уровень
Модель	38.402	5.00	7.680	483.9	$<1 \times 10^{-19}$
Остаток	1.444	91.00	0.016		
Модель с приведенной суммой	38.40	5.00	7.680	366.7	$<1 \times 10^{-19}$
Коэффициент корреляции $r = 0.274$					
Коэффициент детерминации $R^2 = 0.524$					

Уравнение регрессии, описывающее воздействие рассматриваемых факторов на динамику изменений нейронов с признаками альтерации, выглядело следующим образом:

$$\text{НКА} = 0.5389 + 1.6991x - 10.5958x^2 + 9.0061x^3 + 0.1389y^2.$$

На рис. 5 показана графическая зависимость динамики изменений нейронов с альтерацией от дозы радиационного воздействия и времени восстановления. Точки, полученные в результате расчета по уравнению регрессии, аппроксимированы поверхностью методом наименьших квадратов.

Из графика следует, что с увеличением дозы радиационного воздействия количество нервных

клеток с альтерацией в начале диапазона доз имело тенденцию к увеличению, затем снижалось, а в последней трети дозового диапазона повышалось и практически соответствовало уровню контроля. Время, прошедшее после радиационного воздействия, практически не влияло на изменения рассматриваемого показателя, но при совместном воздействии с γ -облучением в конце восстановительного периода отмечалась тенденция к увеличению количества нейронов с необратимыми изменениями.

Аналогично анализировали приоритет каждого воздействующего фактора в изменение других нейроморфологических показателей, значения которых при традиционных методах патоморфологического исследования не имели статистически значимых отличий от возрастного контроля.

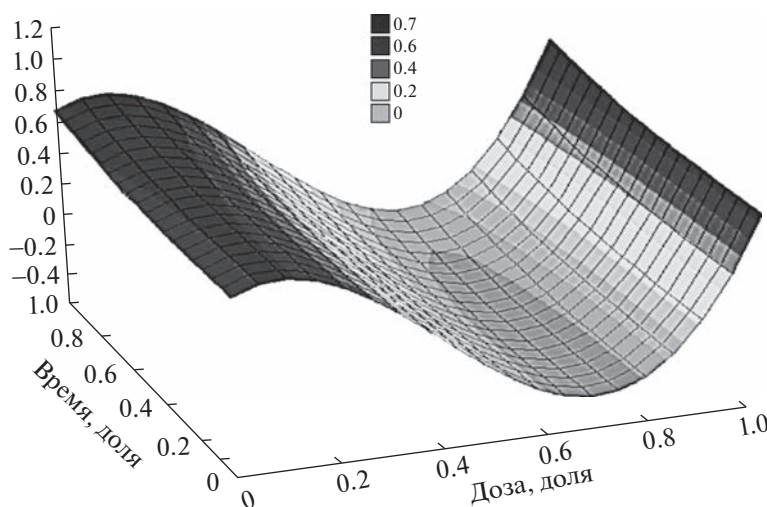


Рис. 5. Зависимости динамики нервных клеток с альтерацией от дозы γ -облучения и времени, прошедшего после воздействия.

Примечание. По оси x – нормированное значение дозы γ -облучения, по оси y – нормированное значение времени восстановления и по оси z – нормированные значения показателя количества нейронов с альтерацией.

Fig. 5. Dependences of the dynamics of nerve cells with alteration on the dose of γ -irradiation and the time elapsed after exposure. Note. The x -axis shows the normalized value of the γ -irradiation dose, the y -axis shows the normalized value of the recovery time, and the z -axis shows the normalized values of the indicator of the number of neurons with alteration.

Оказалось, что достаточно высокий отклик только на γ -облучение демонстрировали такие показатели состояния нейронов, как площадь перикариона (ПЦ), содержание ядерной ДНК, цитоплазматической и ядрышковой РНК. Соответствующие уравнения регрессии выглядели следующим образом:

$$\text{ПЦ} = 0.5974 + 3.7082x - 23.4952x^2 + 19.7272x^3.$$

$$\text{ДНК}_\text{я} = 0.3882 + 2.6685x^2 - 2.5189x^3.$$

$$\text{РНК}_\text{ц} = 0.4367 + 12.3872x^2 - 10.5262x^3.$$

$$\text{РНК}_\text{я} = 0.4478 - 1.6133x + 12.2021x^2 - 10.4441x^3.$$

Только от времени восстановительного периода (возраста животного) зависели показатели: содержание общего белка в нейронах (СБ) и внутриклеточные соотношения (индексы) ядра и цитоплазмы (ЯЦИ), а также ядрышка и ядра (ЯЯИ). Уравнения регрессии соответственно имели вид:

$$\text{СБ} = 0.6557 + 0.7356y - 2.0949y^2 + 1.0931y^3.$$

$$\text{ЯЦИ} = 0.7706 - 1.1673y + 2.6284y^2 - 1.4786y^3.$$

$$\text{ЯЯИ} = 0.5592 + 1.9287y - 4.7783y^2 + 2.8978y^3.$$

Динамика изменений ряда показателей состояния нейронов зависела как от дозы облучения и времени восстановления, так и от совместного их воздействия. При этом один из воздействующих факторов имел приоритетное влияние на изменение соответствующего показателя. Так, доза γ -облучения оказывала большее влияние, чем время восстановления, на такие показатели: нервные клетки без морфологических изменений (ННК), нервные клетки с необратимыми изменениями (НКА), нервные клетки, находящиеся в состоянии возбуждения (ВНК) или торможения (ТНК) своей функциональной активности, площадь сечения ядра (ПЯ) и ядрышка (Пя). Примечательно, что для показателей состояния нейронов, динамика изменений которых зависела только от одного из воздействующих факторов, диагностическая значимость составленных моделей была достаточно низкой, а корреляция соответствующих аргументов практически отсутствовала.

Таким образом, убедительных данных зависимости изменений нейронов от рассмотренного диапазона доз радиационного воздействия, как и от мощности дозы γ -облучения, в восстановительном периоде не установлено. Радиационно-индуцированные отклики ряда показателей состояния нейронов со временем репарировались и пострадиационные изменения, как правило, соответствовали возрастному контролю.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на значительное количество работ по исследованию влияния ионизирующего излучения на головной мозг человека и животных [1–3, 16, 22, 26–37], структурно-функциональные корреляты формирования как ранних, так и отдаленных психоневрологических расстройств остаются недостаточно изученными. Исследования, проводимые с помощью классических патоморфологических методик, не могут однозначно оценить роль регламентированных радиационных воздействий в наблюдаемых у ликвидаторов последствий радиационных аварий и пострадавшего населения психоневрологических заболеваний [1, 3, 5, 8]. Полученные морфологами данные противоречат как клиническим наблюдениям, так и экспериментальным данным физиологов. Наши исследования показали, что изменения состояния нейронов различных отделов головного мозга в восстановительном периоде имели нелинейный ундулирующий характер со стохастическими экстремумами в отдельных доза-временных диапазонах. В отдаленные сроки после облучения большинство функционально значимых изменений нейроморфологических показателей, в частности, количество нейронов с необратимыми изменениями и количество нейронов на площади, соответствовало таковому у животных соответствующего возрастного контроля. Ряд изменений, хотя и имел пограничный характер, с изменением интенсивности воздействия или времени восстановительного периода, как правило, репарировался. В некоторые сроки восстановительного периода изменения нейронов, особенно в коре больших полушарий, были разнонаправленными и не соответствовали таковым в возрастном контроле. Наиболее функционально значимым являлось увеличение в отдельные доза-временные интервалы количества нейронов с необратимыми изменениями. Однако, как правило, такие нервные клетки локализовались на площади среза рассеянно, не формировали очагов альтерации и не обедняли нейронную популяцию. Кроме этого, к функционально значимым изменениям после γ -облучения следует относить увеличение количества нервных клеток, находящихся в состоянии снижения и торможения их функциональной активности, что подтверждает данные физиологов об угнетающем влиянии воздействия ионизирующего излучения на кору головного мозга [26].

Использование методов системного анализа, в частности, математического моделирования, позволило изменить многолетние представления о высокой радиорезистентности нервной системы. Несмотря на отсутствие значимых патоморфологических изменений, результаты регрессионного анализа свидетельствовали о достаточно

высоком отклике ряда показателей состояния нейронов на радиационное воздействие. Доза γ -облучения и мощность дозы радиационного воздействия вызывали отклик у большинства показателей нейронов, но в восстановительном периоде возникающие изменения репарировались и большинство показателей при рассматриваемых режимах облучения не имели статистически значимых различий с соответствующим возрастным контролем. Видимо, какая-то часть изменений оставалась не репарируемой и могла накапливаться, что и приводило к отдельным стохастическим экстремумам. Несмотря на это, следует считать, что нейроны головного мозга обладают высокой не только функциональной, но и морфологической реактивностью к воздействию рассматриваемых режимов γ -облучения и в то же время обладают достаточно высокой устойчивостью и пластичностью к данному фактору. Наблюдаемые флуктуации нейроморфологических показателей, хотя и имели стохастический характер, свидетельствовали об определенной неустойчивости структурной организации нейронов и напряженности их функционирования.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Гундарова О.П., Федоров В.П., Кварацхелия А.Г. Мозжечок и радиация. М.: Научная книга, 2021. 312 с. [Gundarova O.P., Fedorov V.P., Kvaratskhelia A.G. The cerebellum and radiation. Moscow: Nauchnaya kniga, 2021. 312 p. (In Russ.)]
2. Журник А.С., Смирнова О.Д., Сёмочкина Ю.П. и др. Нарушение когнитивных функций и развитие нейровоспаления в отдаленный период после однократного γ -облучения головы мышей // Радиационная биология. Радиоэкология. 2021. Т. 61. № 1. С. 32–43 [Zhirnik A.S., Smirnova O.D., Syomochkina Yu.P. et al. Cognitive Impairment and Induction of Neuroinflammation in the Late Period after Single Whole Brain γ -Irradiation of Mice // Radiacionnaya biologiya. Radioekologiya. 2021. V. 61. № 1. P. 32–43. (In Russ.)]
3. Ушаков И.Б., Федоров В.П. Малые радиационные воздействия и мозг. Воронеж: Научная книга, 2015. 536 с. [Ushakov I.B., Fedorov V.P. Small radiation exposure and the brain. Voronezh: Scientific book, 2015. 536 p. (In Russ.)]
4. Tang F.R., Loke W.K., Khoo B.C. Low-dose or low-dose-rate ionizing radiation-induced bioeffects in animal models // J. Radiat. Res. 2016. V. 58. № 2. P. 165–82.
5. Terry C. Burns, Ahmed J. Awad, Matthew D. Li, Gerald A. Radiation-induced brain injury: low-hanging fruit for neuroregeneration // Neurosurg. Focus. 2016. V. 40. № 5. P. E3.
6. Асташова А.Н., Федоров В.П., Ушаков И.Б. Радиационные риски в авиации. История и современность. Воронеж: Научная книга, 2019. 396 с. [Astashova A.N., Fedorov V.P., Ushakov I.B. Radiation risks in aviation. History and modernity. Voronezh: Scientific book, 2019. 396 p. (in Russ.)]
7. 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. P. 52–57. [Ushakov I.B., Fedorov V.P. Radiation risks of helicopter pilots during the liquidation of the consequences of the accident at the Chernobyl nuclear power plant: early and long-term health problems // Disaster Medicine. 2021. № 3. P. 52–57. (In Russ.)]
8. Федоров В.П. Риск церебральных нарушений при пролонгированных малых радиационных воздействиях // Вестн. Рос. Воен.-мед. академии. 2018. Т. 63. № 3. С. 111–113 [Fedorov V.P. The risk of cerebral disorders during prolonged low radiation exposure // Bulletin of the Russian Military Medical Academy. 2018. V. 63. № 3. P. 111–113. (In Russ.)]
9. Левашкина И.М., Алексанин С.С., Серебрякова С.В., Грибанова Т.Г. О влиянии малых и средних доз радиации на структуру проводящих путей головного мозга у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС в отдаленном периоде (по данным высокопольной рутинной и диффузионно-тензорной магнитнорезонансной томографии) // Радиационная гигиена. 2017. Т. 10. № 4. С. 23–30. [Levashkina I.M., Aleksanin S.S., Serebryakova S.V., Gribanova T.G. On the influence of low and medium doses of radiation on the structure of the conduction pathways of the brain in the liquidators of the consequences of the Chernobyl accident in the long term (according to high-field routine and diffusion-tensor magnetic resonance imaging) // Radiation Hygiene. 2017. V. 10. № 4. P. 23–30. (In Russ.)] <https://doi.org/10.21514/1998-426X-2017-10-4-23-30>
10. Торубаров Ф.С., Кулешова М.В., Лукьянова С.Н. и др. Спектрально-корреляционный анализ ЭЭГ у ликвидаторов аварии на ЧАЭС с неврологическими нарушениями // Мед. радиология и радиац. безопасность. 2019. Т. 64. № 3. С. 40–45 [Torubarov F.S., Kuleshova M.V., Lukyanova S.N. et al. Spectral-correlation analysis of EEG in liquidators of the Chernobyl accident with neurological disorders // Medical Radiology and Radiation Safety. 2019. V. 64. № 3. P. 40–45 (In Russ.)]
11. Шамрей В.К., Чистякова Е.И., Матыцина Е.Н. и др. Радиационная психосоматическая болезнь у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС // Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях. 2016. № 1. С. 21–33 [Shamrey V.K., Chistyakova E.I., Matyshchina E.N. et al. Radiation psychosomatic disease in the liquidators of the consequences of the accident at the Chernobyl nuclear power plant // Medico-biological and socio-psychological problems of safety in emergency situations. 2016. № 1. P. 21–33. (In Russ.)]
12. Федоров В.П., Петров А.В., Степанян Н.А. Экологическая нейроморфология. Классификация типовых форм морфологической изменчивости ЦНС при действии антропогенных факторов //

- Журн. теор. и практ. медицины. 2003. № 1. С. 62–66 [Fedorov V.P., Petrov A.V., Stepanyan N.A. 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. P. 1. P. 62–66 (In Russ.)]
13. Федоров В.П., Ушаков И.Б., Асташова А.Н. Обоснование и разработка моделей для оценки церебральных последствий у летного состава после работ на радиоактивно загрязненной местности: Мат. науч.-практ. конф. “Актуальные проблемы авиационной и космической медицины”. СПб.: ВМА, 2018. С. 294–296 [Fedorov V.P., Ushakov I.B., Astashova A.N. Substantiation and development of models for assessing the cerebral consequences of flight crews after work on radioactively contaminated areas: Proceedings of the scientific-practical conference “Actual problems of aviation and space medicine”. St. Petersburg: VMA, 2018. P. 294–296. (In Russ.)]
 14. Cucinotta F.A. Review of NASA approach to space radiation risk assessments for Mars exploration // Health Phys. 2015. V. 108. №. P. 131–142.
 15. Suman Shubhankar, Rodriguez Olga C., Winters Thomas A. et al. Therapeutic and space radiation exposure of mouse brain causes impaired DNA repair response and premature senescence by chronic oxidant production // Aging (Albany NY). 2013. V. 5. № 8. P. 607–622. <https://doi.org/10.18632/aging.100587>
 16. Ушаков И.Б., Федоров В.П. Радиационно-индуцированные изменения содержания ДНК и РНК в нейронах головного мозга // Мед. радиология и радиац. безопасность. 2021. Т. 66. № 1. С. 5–12 [Ushakov I.B., Fedorov V.P. Radiation-induced changes in DNA and RNA content in brain neurons // Medical radiology and radiation safety. 2021. V. 66. № 1. P. 5–12. (In Russ.)]
 17. Ushakov I.B., Fedorov V.P., Komarevtsev V.N., Dyachkov A.A. Comparative evaluation of neuromorphological effects in single doses and fractionated radiation in small doses // Biomed. J. Sci. & Techn. Res. 2019. V. 13. № 2. P. 1–3. ISSN: 2574–1241. (In Russ.) <https://doi.org/10.26717/BJSTR.2019.13.002389>
 18. Ushakov I.B., Fedorov V.P., Komarevtsev V.N. Changes in the Content of Nucleic Acids in Brain Neurons under Various Modes of Low Radiation Exposure // Am. J. Biomed. Sci. & Res. 2020. V. 9. № 2. P. 137–138. (In Russ.)
 19. Видные отечественные ученые в области радиобиологии, радиационной медицины и безопасности (Биобиблиографический справочник) / Под общей редакцией Л.А. Ильина, А.С. Самойлова, И.Б. Ушакова. М.: ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, 2021. 616 p. [Prominent domestic scientists in the field of radiobiology, radiation medicine and safety (Biobibliographic reference book) / Under the general editorship of L.A. Ilyina, A.S. Samoilova, I.B. Ushakov. Moscow: FGBU GNTs FMBTs im. A. I. Burnazyan FMBA of Russia, 2021. 616 p. (In Russ.)]
 20. Даренская Н.Г., Ушаков И.Б., Иванов И.В. От эксперимента на животных — к человеку: Поиски и решения. Воронеж: Научная книга, 2010. 237 с. [Darenskaya N.G., Ushakov I.B., Ivanov I.V. From animal experiments to humans: searches and solutions. Voronezh: Nauchnaya kniga, 2010. 237 p. (In Russ.)]
 21. Котеров А.Н., Ушенкова Л.Н., Зубенкова Э.С. и др. Соотношение возрастов основных лабораторных животных (мышей, крыс, хомячков и собак) и человека: Актуальность для проблемы возрастной радиочувствительности и анализ опубликованных данных // Мед. радиология и радиац. безопасность. 2018. V. 63. № 1. P. 5–32 [Koterov A.N., Ushenkova L.N., Zubenkova E.S. et al. The ratio of the ages of the main laboratory animals (mice, rats, hamsters and dogs) and humans: relevance for the problem of age-related radiosensitivity and analysis of published data // Medical Radiology and Radiation Safety. 2018. V. 63. № 1. P. 5–32. (In Russ.)]
 22. Гундарова О.П., Федоров В.П., Кварацхелия А.Г., Маслов Н.В. Сравнительная характеристика изменений нейронов головного мозга при однократном и пролонгированном радиационном воздействии // Журн. анатомии и гистопатологии. 2021. Т. 10. № 3. С. 35–46 [Gundarova O.P., Fedorov V.P., Kvaratskhelia A.G., Maslov N.V. Comparative characteristics of changes in brain neurons under single and prolonged exposure to radiation // Journal of Anatomy and Histopathology. 2021. V. 10. № 3. P. 35–46. (In Russ.)]
 23. Ушаков И.Б., Федоров В.П., Сгибнева Н.В. Нейроморфологические корреляты мощности дозы радиационного воздействия // Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях. 2019. № 4. С. 24–34 [Ushakov I.B., Fedorov V.P., Sgibneva N.V. Neuromorphological correlates of the dose rate of radiation exposure // Medico-biological and socio-psychological problems of safety in emergency situations. 2019. № 4. P. 24–34. (In Russ.)]
 24. Hada M., Georgakilas A.G. Formation of clustered DNA damage after high LET irradiation: A review // J. Radiat. Res. 2010. V. 49. P. 203–208.
 25. James A., Wang Y., Raje H. Nucleolar stress with and without p53 // Nucleus. 2014. V. 5. P. 402–426.
 26. Штемберг А.С. Нарушения высшей нервной деятельности крыс в процессе длительного гамма-облучения // Авиакосм. и экол. медицина. 2005. Т. 39. № 4. P. 50–52 [Shtemberg A.S. Disorders of the higher nervous activity of rats during prolonged gamma irradiation // Aerospace and ecological medicine. 2005. V. 39. № 4. P. 50–52. (In Russ.)]
 27. Acharya M.M., Lan M.L., Kan V.H. et al. Consequences of ionizing radiation-induced damage in human neural stem cells // Free Rad. Biol. Med. 2010. V. 49. № 12. P. 1846–1855.
 28. Desouky O., Ding N., Zhou G. Targeted and non-targeted effects of ionizing radiation // J. Radiat. Res. Appl. Sci. 2015. V. 8. № 2. P. 247–254.
 29. Greene-Schloesser D., Robbins M. E., Peiffer A.M. et al. Radiation-induced brain injury: a review // Front. Oncol. 2012. V. 2. № 73. P. 1–18.
 30. UNITED NATIONS. UNSCEAR 2006. Report to the General Assembly, with Scientific Annexes. Annex C. Non-targeted and delayed effects of exposure to ionizing radiation.

- zing radiation. New York: United Nations, 2009. P. 1–79.
31. *Greene-Schloesser D., Robbins M.E.* Radiation-induced cognitive Impairment—from bench to bedside // *Neuro Oncol.* 2012. V. 14. № 4. P. 37–44.
 32. *Kempf S.J., Sepe S., Toerne C., Janik D. et al.* Neonatal Irradiation Leads to Persistent Proteome Alterations Involved in Synaptic Plasticity in the Mouse Hippocampus and Cortex // *J. Proteome Res.* 2015. V. 14. P. 4674–4686.
 33. *Greene-Schloesser D., Robbins M.E., Peiffer A.M. et al.* Radiation-induced brain injury: A review // *Front. Oncol.* 2012. V. 19. № 2. P. 73.
<https://doi.org/10.3389/fonc.2012.00073>
 34. *Britten R.A., Davis L.K., Johnson A.M. et al.* Low (20 cGy) Doses of 1 GeV/u 56Fe-Particle Radiation Lead to a Persistent Reduction in the Spatial Learning Ability of Rats // *Radiat. Res.* 2012. V. 177. № 2. P. 146–151.
<https://doi.org/10.1667/RR2637.1>
 35. *Zhuang H., Zheng Y., Wang J. et al.* Analysis of risk and predictors of brain radiation necrosis after radiosurgery // *Oncotarget.* 2016. V. 7. № 7. P. 7773–7779.
<https://doi.org/10.18632/oncotarget.6532>
 36. *Sharma M., Balasubramanian S., Silva D. et al.* Laser interstitial thermal therapy in the management of brain metastasis and radiation necrosis after radiosurgery: An overview // *Expert Rev. Neurother.* 2016. V. 16. № 2. P. 223–232.
<https://doi.org/10.1586/14737175.2016.1135736>
 37. *Forbes M.E., Paitzel M., Bourland J.D. et al.* Early-delayed, radiation-induced cognitive deficits in adult rats are heterogeneous and age-dependent // *Radiat. Res.* 2014. V. 182. P. 60–71.

Experimental and Mathematical Modeling of Borderline Changes in the Brain under Radiation Exposure

V. P. Fedorov^{a, #} and I. B. Ushakov^{b, c}

^a*Voronezh State Academy of Sports, Voronezh, Russia*

^b*State Research Center – A.I. Burnazyan Federal Medical Biophysical Center FMBA of Russia, Moscow, Russia*

^c*A.M. Nikiforov All-Russian Center for Emergency and Radiation Medicine V.I. EMERCOM of Russia, St. Petersburg, Russia*

[#]*E-mail: fedor.vp@mail.ru*

In model experiments on rats irradiated in doses and exposure regimes comparable to those in the liquidators of the consequences of the Chernobyl accident, changes in neurons of various parts of the brain were studied depending on the dose of γ -irradiation and the dose rate of exposure. It was established that throughout the experiment, both in control and irradiated animals, undulating changes were observed in various neuromorphological parameters of nerve cells with stochastic extrema in separate dose-time intervals. In a number of cases, the changes were of a borderline nature, when they were no longer the norm and at the same time were not yet a pathology. Although the level of significance of such changes fluctuated in relation to the age control within functionally insignificant limits, their presence testified to the instability of the structural and functional organization of nerve cells and the intensity of functioning. At the same time, γ -irradiation had a greater influence on the change in most indicators of the state of neurons than the time of the recovery period, which indicated a rather high response of nerve cells to radiation exposure. Over time, changes in nerve cells were repaired and their parameters corresponded to the age control. It should be assumed that with an increase in the dose or dose rate of radiation exposure, as well as against the background of other harmful and dangerous factors associated with radiation accidents, changes in neurons will become more unidirectional.

Keywords: brain, ionizing radiation, γ -irradiation dose, radiation dose rate, neuronal response to radiation exposure