

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

Медико-экологические аспекты церебральных последствий радиационных аварий

Федоров В. П.

*Воронежская государственная академия спорта
Воронеж, Россия
fedor.vp@mail.ru*

У лиц, подвергшихся радиационному воздействию при аварии на Чернобыльской атомной электростанции, в последующем наблюдался рост частоты психоневрологических заболеваний, которые трудно поддавались лечению и сохранялись в течение всей жизни. Хотя в большинстве случаев нарушения имели пограничный характер, они значительно снижали качество жизни пострадавших и проявлялись когнитивными расстройствами, снижением работоспособности и ранним старением организма. Высокая медико-социальная значимость пограничных психоневрологических нарушений, развивающихся под влиянием малых радиационных воздействий, определяет актуальность выявления в центральной нервной системе соответствующих структурных изменений нервных клеток. Однако традиционные нейроморфологические и статистические методики не позволяют выявить среди множества стрессоров, присущих радиационным инцидентам, приоритетный фактор в поражении головного мозга и оценить роль аварийно повышенного радиационного фона в росте заболеваемости. Очевидно, что необходимо использовать новые методы исследования и в первую очередь экспериментальное и математическое моделирование.

Ключевые слова: радиоэкология, повышенный радиационный фон, головной мозг, пограничные психоневрологические расстройства, экспериментальное и математическое моделирование.

ВВЕДЕНИЕ

Чернобыльская радиационная катастрофа привела к существенным изменениям экологии, объектов живой природы и здоровья пострадавшего населения. Обширные территории страны оказались загрязненными радионуклидами, а проживающее на них население подверглось облучению в дозах, соответствующих критериям так называемых «малых» доз (Василенко, 1991; Ильин, 1991). Современные представления о влиянии ионизирующего излучения на организм учитывают принципы системного ответа клеток на повреждение радиационных мишеней и регуляции клеточного гомеостаза (Кудряшов, 2001). Считается, что радиационное воздействие в первую очередь приводит к нарушениям на молекулярном уровне. При этом физиологический уровень реакции организма на данное воздействие поддерживается системными репарациями. Большая часть повреждений восстанавливается, но, видимо, остается и какая-то не репарируемая часть, способная к накоплению повреждений (Василенко, 1991, 2006; Захарченко и др., 2003). С течением времени обеспокоенность в обществе, связанная с возможными последствиями радиационной катастрофы, не ослабевает. Это обусловлено ростом заболеваемости у облученных участников аварийно-спасательных работ по локализации последствий аварии на ЧАЭС.

Наиболее точно дозы облучения установлены для летчиков, выполнявших задачи по дезактивации четвертого энергоблока. Полеты над разрушенным реактором продолжались в течении десяти суток и далее, при этом дозы гамма-облучения у членов экипажей составляли в среднем $22,5 \pm 0,5$ сГр. Случаев лучевой болезни у них не установлено. Однако у целого ряда лиц, принимавших участие в локализации источника радиации, наблюдалась повышенная эмоциональная лабильность, раздражительность, быстрая утомляемость, головные боли, головокружение, внутреннее напряжение, нарушение сна, кошмарные сновидения, замкнутость, снижения памяти, нарушение концентрации внимания, снижение либидо, тревога и в ряде случаев депрессия. При полете над реактором 32 % летчиков отмечали «выраженную напряженность и волнение», 36 % – «металлический привкус во рту и

неприятный запах», 9 % – «повышение температуры», а 5 % – наблюдали изменение восприятия времени в виде его замедления. В большинстве случаев такие психоневрологические расстройства имели пограничный характер, но в ряде случаев принимали навязчивый характер и сохранялись в течении всей последующей жизни. Такие состояния значительно снижали качество жизни и проявлялись когнитивными расстройствами, снижением работоспособности, инвалидизацией и ранним старением организма (Шамрей и др., 2016; Ушаков, Федоров, 2018, 2021; Торубаров и др., 2019).

Несмотря на высокую медико-социальную значимость пограничных психоневрологических состояний, общепринятого мнения об этиологии и патогенезе расстройств как психического, так и соматического здоровья участников ликвидации последствий радиационной аварии и пострадавшего населения нет. Это связано с тем, что радиационно-индуцированные патологические нарушения, особенно в головном мозге, не всегда возможно отифференцировать от проявлений радиофобии, психоэмоционального стресса, сопутствующих заболеваний, а также ложных рентных установок (Гуськова, 2001; Алексанин, 2008). Все это обуславливает актуальность выявления в центральной нервной системе соответствующих патогистологических эквивалентов. Однако экспериментальное исследование радиационных изменений в головном мозге на человеке в принципе невозможно, а имеющиеся единичные случаи его аварийного облучения, как правило, отягощены целым каскадом вторичных изменений, связанных с формированием лучевой болезни, лечебными и диагностическими процедурами, психоэмоциональным состоянием пострадавшего и др. В настоящее время для этого разработаны методологические основы экстраполяции результатов исследования с животных на человека (Даренская и др., 2010).

Цель настоящей работы – методами экспериментального и математического моделирования оценить роль аварийно-повышенного радиационного фона в формировании пограничных психоневрологических состояний у участников ликвидации последствий аварии на ЧАЭС.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Экспериментальной моделью служили белые беспородные крысы-самцы (*white mongrel rat*) с исходной массой 210 ± 10 г, подвергшиеся воздействию ионизирующего излучения в дозах, сопоставимых с полученными ликвидаторами последствий радиационной аварии (до 100 сГр). Исследовали изменения на протяжении всей последующей жизни таких животных. С соблюдением правил биоэтики в различные сроки после облучения извлекали различные структуры головного мозга (моторная и сенсорная зона коры, подкорковые ядра, мозжечок) и после стандартных нейроморфологических процедур изготавливали гистологические срезы. Традиционными методами окрашивания, выявляли нервные и глиальные клетки, содержание в них белка, ядерной ДНК, цитоплазматической и ядрышковой РНК. На криостатных срезах выявляли активность основных дегидрогеназ (СДГ, ЛДГ и Г-6-ФДГ) по общепринятым в гистохимии методикам. На гистологических срезах определяли количество нейронов с различной функциональной активностью (покой, возбуждение, торможение), а также с необратимыми изменениями в процентах от всей нейронной популяции. Морфометрические показатели нейронов и оптическую плотность конечных продуктов гистохимических реакций определяли с помощью компьютерной программы «Image J».

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 γ -облучения, прошедшее время) на динамику изменений состояния нейронов использовали регрессионный анализ. Математическую модель представляли уравнением регрессии: $ПНК = a_0 + a_1\gamma + a_2z + a_3\gamma z + a_4\gamma^2 + a_5az^2 + a_6\gamma^3 + a_7az^3$, где ПНК – рассматриваемый показатель нервной клетки, γ – доза ионизирующего излучения; z – время пострадиационного периода; xz – совместное влияние факторов; $\gamma^2, z^2, \gamma^3, z^3$ – нелинейное влияние факторов; a_0, a_1, a_2 и так далее – соответствующие коэффициенты регрессии.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Облучение животных в дозах, эквивалентных регламентированным для ликвидаторов последствий радиационной аварии на ЧАЭС, значимых патоморфологических изменений в изученных отделах головного мозга не вызывало. Не установлена также дозовая или временная зависимость в диапазоне облучения в дозах от 0,1 до 1,0 Гр. Из диаграмм (рис. 1) следует, что возрастная перестройка нейронов моторной коры заключалась в снижении количества нервных клеток, находящихся в состоянии покоя за счет увеличения количества клеток в состоянии торможения функциональной активности. Просматривалась также тенденция к увеличению количества нервных клеток с альтеративными изменениями. В дальнейшем количество нейронов с обычной структурно-функциональной организацией статистически значимо снижалось, а количество клеток, находящихся в состоянии торможения функциональной активности, соответствовало возрастному контролю. Отмечалось также значимое увеличение количества нейронов, находящихся в состоянии возбуждения. При этом количество нейронов с признаками альтерации в ранние сроки пострadiационного периода превышало таковое у контрольных животных ($p < 0,05$), а к окончанию пострadiационного периода не отличалось от возрастного контроля.

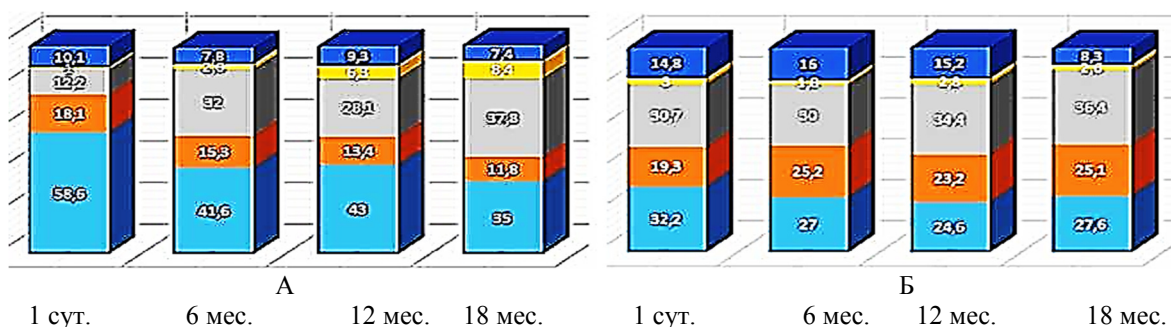


Рис. 1. Возрастная динамика функциональных типов нейронов двигательной зоны коры контрольных (А) и облученных (Б) животных в дозе 0,5 Гр

Обозначения на диаграммах снизу вверх: неизменные нейроны, нейроны в состоянии возбуждения, нейроны в состоянии торможения функциональной активности, деструктивные нейроны.

Из данных рисунка 2 следует, что в сенсорной зоне коры контрольных крыс после наблюдения в течение года уменьшалось количество нейронов с обычной структурно-функциональной организацией и увеличивалось количество нервных клеток, находящихся в состоянии торможения функциональной активности. Увеличивалось количество деструктивных нейронов, но в целом существенных изменений по отношению к контролю не наблюдалось.

В других структурах головного мозга также выявлялись незначимые изменения нейронов. Наибольшей лабильностью отличались показатели, отражающие функциональную активность нервных клеток, и менее заметно проявлялись признаки альтерации. Однако в отдельные сроки наблюдения изменения нейронов имели пограничный характер между нормой и патологией, что свидетельствовало о нарушении структурного постоянства нервных клеток и изменении их функциональной активности. Из приведенного выше следует, что патогистологические методы не выявляют в головном мозге вероятные структурные эквиваленты нарушений психоневрологического статуса ликвидаторов последствий радиационной аварии. В связи с этим с помощью математического моделирования оценен вклад каждого из воздействующих факторов (γ -облучение, время восстановления) в пострadiационные эффекты. Алгоритм моделирования показан на примере динамики нейронов с необратимыми изменениями (НКА).

В таблице 1 приведены числовые характеристики переменных: средние значения, 95% – доверительный интервал для средних значений, минимальные 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.

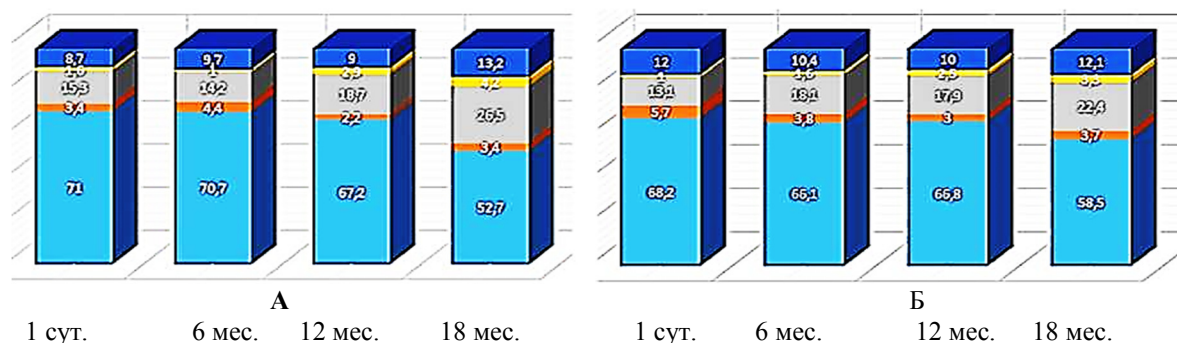


Рис. 2. Возрастная динамика функциональных типов нейронов сенсорной зоны коры контрольных (А) и облученных (Б) животных в дозе 0,5 Гр

Обозначения на диаграммах снизу вверх: неизмененные нейроны, нейроны в состоянии возбуждения, нейроны в состоянии торможения функциональной активности, деструктивные нейроны.

Таблица 1

Числовые характеристики переменных

Показатель	Среднее	Доверительный интервал	Доверительный интервал 95%	Минимум +95%	Максимум	Размах	Стандартное отклонение	Стандартная ошибка	Асимметрия	Эксцесс
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
НКА, доля	0,493	0,459	0,526	0,133	1,000	0,867	0,179	0,017	0,512	0,462

Примечание к таблице. НКА – нейроны с необратимыми изменениями

Из данных таблицы 2 следует, что количество нейронов с альтерацией статистически значимо зависело от времени восстановления и совместного влияния времени и γ -облучения. Наиболее значительный вклад (снижало показатель НКА) вносило время восстановления, но совместное воздействие облучения и времени восстановления увеличивало количество нейронов с необратимыми изменениями.

Таблица 2

Зависимость количества нейронов с необратимыми изменениями от воздействия рассматриваемых факторов

	Коэффициент оценки	Стандартная ошибка	Т-статистика	Коэффициент достоверности
Константа	0,569	0,019	30,132	$<1 \cdot 10^{-19}$
a_2	-0,293	0,045	-6,573	$<1 \cdot 10^{-19}$
a_3	0,166	0,063	2,614	0,0102

Воздействия таких факторов как мощность дозы облучения и время восстановления на изменения нейронов приемлемые: уровень значимости модели менее $<1 \cdot 10^{-19}$ при коэффициенте диагностической значимости $R^2=0,53$. Эти параметры и ряд других, характеризующих модель, показаны в таблице 3.

Уравнение регрессии, описывающее динамику воздействия изучаемых факторов на динамику изменений альтеративных нейронов имело вид: $HKA=0,569-0,293z+0,166yz$. 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 НКА соответствовало минимальному значению времени восстановления и максимальному значению мощности дозы облучения. С увеличением времени восстановления и уменьшением мощности дозы облучения показатель НКА начинал снижаться.

Таблица 3

Оценка адекватности математической модели влияния параметров на динамику изменений альтеративных нейронов

	Сумма квадратов отклонений	Степени свободы	Средний квадрат	F-статистика	Коэффициент достоверности
Модель	28,752	3,000	9,584	411,208	$<1 \cdot 10^{-19}$
Остаток	2,587	111,000	0,023		
Модель с приведенной суммой	28,752	3,000	9,584	299,661	$<1 \cdot 10^{-19}$

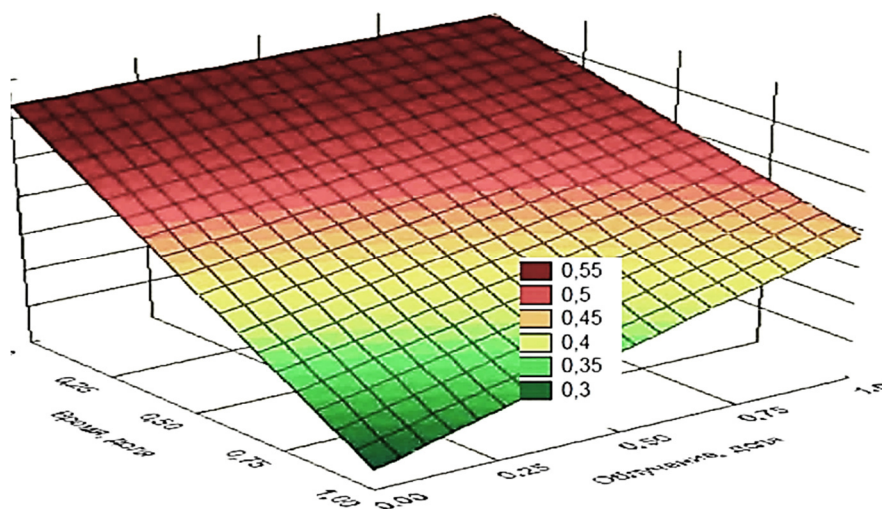


Рис. 4. Линейная зависимость количества нейронов с необратимыми изменениями от мощности дозы γ -облучения и времени восстановительного периода

По оси x отложено 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.

Для нервных клеток без морфологических изменений (нормохромные, ННК) уравнение регрессии имеет вид: $HHK=0,634+0,174z-0,144y^2$. Коэффициент диагностической значимости модели средний ($R^2=0,49$), но корреляция аргументов с пострadiационным эффектом слабая ($r=0,24$). Из уравнения следует, что с увеличением мощности дозы радиационного воздействия количество неизмененных нейронов уменьшалось, в то время как с увеличением времени восстановительного периода показатель повышался.

Для нейронов с измененной функциональной активностью (ННФ) уравнение регрессии имеет вид: $ННФ = 0,769 + 0,048z^2$. При этом диагностическая значимость модели была низкой ($R^2 = 0,23$), а корреляционная связь аргументов практически отсутствовала ($r = 0,24$). Из уравнения следует, что время восстановительного периода имело более сильное влияние, чем мощность дозы γ -облучения, на динамику изменений рассматриваемого показателя.

Таким образом, радиационное воздействие вызывало отклик у нейронов головного мозга, но время восстановления вносило свои коррективы в наблюдаемые пострadiационные церебральные эффекты. Аналогично анализировали приоритет каждого воздействующего фактора в изменениях других нейроморфологических показателей, значения которых при традиционных методах патоморфологического исследования не имели статистически значимых отличий от возрастного контроля. Оказалось, что достаточно высокий отклик только на γ -облучение демонстрировали такие показатели состояния нейронов как: площадь перикариона, содержание ядерной ДНК, цитоплазматической и ядрышковой РНК. Только от времени восстановительного периода (возраста животного) зависели показатели: содержание общего белка в нейронах и внутриклеточные соотношения ядра и цитоплазмы.

Динамика изменений других 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 как: нервные клетки без морфологических изменений, нервные клетки с необратимыми изменениями, нервные клетки находящиеся в состоянии возбуждения или торможения функциональной активности, размеры ядра и ядрышка. В целом убедительных данных зависимости изменений нейронов как от рассмотренного диапазона доз радиационного воздействия, так и от мощности дозы γ -облучения в восстановительном периоде не установлено. Радиационно-индуцированные отклики нейронов со временем репарировались и пострadiационные изменения, как правило, соответствовали возрастному контролю.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В предшествующих наших публикациях по рассматриваемой проблеме достаточно подробно рассмотрена экологическая обстановка в зоне Чернобыльской катастрофы, профессиональная деятельность летного состава, дозы их облучения и состояние психоневрологического статуса как во время выполнения поставленных задач в очаге радиационного загрязнения, так и в течении всей последующей жизни (Мастрюков, Федоров, 2016; Федоров и др., 2016, Ушаков, Федоров, 2017, 2021; Асташова и др., 2019). Показано, что, несмотря на выраженные клинические проявления психоневрологических и соматических расстройств у облученных лиц, в нейронах различных отделов головного мозга отсутствовали функционально значимые патогистологические 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 (Ушаков, Федоров, 2015; Гундарова и др., 2021).

Данное исследование в целом подтвердило эти наблюдения, однако математическое моделирование изменило представление о роли такого важнейшего экологического фактора как аварийно повышенный радиационный фон в росте психоневрологических заболеваний после пребывания человека на радиационно-загрязненной территории. Проведенные исследования показали, что пострadiационные церебральные эффекты зависят не только от интенсивности радиационного воздействия, но и от продолжительности восстановительного периода. Радиационное воздействие вызывало отклик у большинства показателей функционального состояния нейронов, но в последующем они нивелировались. Возможно, что какая-то часть изменений сохранялась и со временем накапливалась, что и приводило к отдельным экстремумам. Такие флуктуации нейроморфологических показателей в отдельные доза-временные интервалы, хотя и имели стохастический характер, свидетельствовали о

нестабильности постоянства структурно-функциональной организации нервных клеток и изменении их функционального состояния. Таким образом, малые радиационные воздействия, даже в регламентированных дозах, способны вызывать в головном мозге структурно-функциональные изменения, проявляющиеся пограничными расстройствами здоровья у пострадавшего контингента.

Список литературы

- Алексанин С. С. Патогенетические закономерности формирования соматической патологии после радиационных аварий в отдаленном периоде // Вестник Российской военно-медицинской академии. – 2008. – Т. 23, № 3. – С. 10–13.
- Астахова А. Н., Федоров В. П., Ушаков И. Б. Радиационные риски в авиации. История и современность / [Ред. И. Б. Ушакова]. – Воронеж: Научная книга, 2019. – 396 с.
- Василенко И. Я. Малые дозы ионизирующей радиации // Медицинская радиология. – 1991. – № 1. – С. 48–54.
- Василенко И. Я., Василенко О. И. Медицинские последствия аварии на Чернобыльской АЭС: роль внутреннего облучения // Бюллетень по атомной энергии. – 2006. – № 4. – С. 65–70.
- Даренская Н. Г., Ушаков И. Б., Иванов И. В. От эксперимента на животных – к человеку: поиски и решения. – Воронеж: Научная книга, 2010. – 237 с.
- Гундарова О. П., Федоров В. П., Кварацхелия А. Н. Мозжечок и радиация. – М.: Научная книга, 2021. – 312 с.
- Гуськова А. К. Радиация и мозг человека // Медицинская радиология и радиационная безопасность. – 2001. – Т. 46, № 5. – С. 47–55.
- Захарченко М. П., Хавинсон В. Х., Оникиенко С. Б. Радиация, экология, здоровье. – СПб.: Гуманистика, 2003. – 330 с.
- Ильин Л. А. О некоторых итогах выполнения программы С 27 // Вестник АМН СССР. – 1991. – № 11. – С. 27–37.
- Кудряшов Ю. Б. Основные принципы в радиобиологии // Радиационная биология и радиоэкология. – 2001. – Т. 4, № 5. – С. 531–547.
- Мастрюков А. А., Федоров В. П. Ядерная катастрофа века: исторический очерк. – Воронеж: Научная книга, 2016. – 404 с.
- Торубаров Ф. С., Кулешова М. В., Лукьянова С. Н. Спектрально-корреляционный анализ ЭЭГ у ликвидаторов аварии на ЧАЭС с неврологическими нарушениями // Медицинская радиология и радиационная безопасность. – 2019. – Т. 64, № 3. – С. 40–45.
- Ушаков И. Б., Давыдов Б. И., Солдатов С. К. Человек в небе Чернобыля: летчик и радиационная авария. – Ростов-на-Дону, 1994. – 168 с.
- Ушаков И. Б. и др. Квалиметрия жизни и отдаленные последствия Чернобыльской катастрофы. – М., 1999. – 123 с.
- Ушаков И. Б., Арлащенко Н. И., Солдатов С. К. Экология человека после Чернобыльской катастрофы: радиационный экологический стресс и здоровье человека. – Воронеж: ВГУ, 2001. – 723 с.
- Ушаков И. Б., Федоров В. П. Малые радиационные воздействия и мозг. – Воронеж: Научная книга, 2015. – 536 с.
- Ушаков И. Б., Федоров В. П. Воздействие факторов Чернобыльской аварии на психоневрологический статус ликвидаторов-вертолетчиков // Медицинская радиология и радиационная безопасность. – 2018. – Т. 63, № 4. – С. 22–32.
- Ушаков И. Б., Федоров В. П. Радиационные риски вертолетчиков при ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС: ранние и отдаленные нарушения здоровья // Медицина катастроф. – 2021. – № 3. – С. 52–57.
- Федоров В. П., Терезанов О. Ю., Петров А. В. Радиоэкология и стадии реабилитации // Аллергология и иммунология. – 2007. – Т. 8, № 3. – С. 347–348.
- Федоров В. П., Ушаков И. Б., Федоров Н. В. Церебральные эффекты у ликвидаторов Чернобыльской аварии. – Саарбрюккен: LAP LAMBERT Academic Publishing, 2016. – 390 с.
- Федоров В. П. Риск церебральных нарушений при пролонгированных малых радиационных воздействиях // Вестник Российской Военно-медицинской академии. – 2018. – Т. 63, № 3. – С. 111–113.
- Федоров В. П., Ушаков И. Б., Астахова А. Н. Обоснование и разработка моделей для оценки церебральных последствий у летного состава после работ на радиоактивно загрязненной местности // Современные противоречия и направления развития авиационной и космической медицины: Материалы науч. конференции «Актуальные проблемы авиационной и космической медицины». СПб: ВМА, 2018. – С. 294–296.
- Федоров В. П., Холодов О. М. Математическое моделирование как неотъемлемый этап исследований церебральных пограничных состояний // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. – 2022. – Т. 21, № 2. – С. 86–93.
- Шамрей В. К., Чистякова Е. И., Матыцина Е. Н. Радиационная психосоматическая болезнь у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС // Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях. – 2016. – № 1. – С. 21–34.

Fedorov V. P. Medico-ecological aspects of the cerebral consequences of radiation accidents // Ekosistemy. 2023. Iss. 34. P. 216–223.

Persons exposed to radiation during the accident at the Chernobyl nuclear power plant subsequently experienced a significant increase in psychoneurological diseases that were difficult to treat and persisted throughout their subsequent lives. Although in most cases the disorders were of a borderline nature, they significantly reduced the quality of life of the victims and were manifested by cognitive disorders, decreased performance and early aging of the body. The high medical and social significance of borderline psychoneurological disorders developing under the influence of low radiation exposure determines the relevance of identifying the corresponding structural changes in nerve cells in the central nervous system. However, traditional neuromorphological and statistical methods do not make it possible to identify among the many factors inherent in radiation incidents, the priority in brain damage and it is rather difficult to assess the role of increased background radiation in the increase in morbidity. It is quite obvious that it is necessary to use new research methods and, first of all, experimental and mathematical modeling.

Key words: ecology, radiation accident, increased radiation background, brain, borderline neuropsychiatric disorders, experimental and mathematical modeling.

Поступила в редакцию 03.12.22

Принята к печати 15.02.23