

Глава 1. ИСТОРИЧЕСКИЙ ОЧЕРК: 1896-1945

1.1. Первые шаги (1896 - 1906)

Радиобиология как наука началась с исследования действия лучей Рентгена на центральную нервную систему. Первая в мире работа, посвященная *изучению влияния ионизирующих излучений на центральную нервную систему*, была выполнена И.Р.Тархановым (Тархнишвили, Тархан-Моурави) в 1896 г. в Биологической лаборатории Петербургского университета спустя несколько месяцев после опубликования открытия X-лучей. И.Р.Тарханов занимался изучением кожно-гальванического (психо-гальванического) рефлекса и представлял биофизическое направление в физиологии. В 1896 г., используя физиологическую методику, И.Р.Тарханов наблюдал, что при общем облучении лягушек происходило значительное снижение кислотных рефлексов вплоть до полного отсутствия способности реагировать на действующий раствор кислоты. Он писал, что рентгенизация в течение четверти часа оказывает успокоительное действие на лягушек, вызывая резкое уменьшение общей двигательной активности. Наблюдаемое после облучения ослабление рефлексов он объяснял не притуплением X-лучами кожной чувствительности, а угнетающим действием их на центральную нервную систему. И.Р.Тарханову удалось купировать лучами Рентгена в эксперименте развитие стрихниновых судорог у лягушек, что позволило ему обосновать *гипотезу об угнетающем действии ионизирующих излучений на центральную нервную систему*. На основании этих опытов И.Р.Тарханов первым высказал мысль о возможности применения рентгеновского излучения не только для диагностики, но и для *лечения*. Однако, предположение И.Р.Тарханова об антиконвульсивном эффекте ионизирующих излучений не подтвердилось в дальнейшем.

И.Р.Тарханов (1896) предпринял первую попытку изучить изменения функционального состояния нервно-мышечного аппарата. Однако, при воздействии лучами радия на межполюсный промежуток нерва или мышцы он получил отрицательный результат, не наблюдая при этом изменений возбудимости.

Значение пионерских работ И.Р.Тарханова состоит прежде всего в том, что он *избрал физиологические методы исследования*, а не руководствовался изучением только морфологических изменений, которых не наблюдали при действии обычно применяемых в то время доз рентгеновых лучей.

Уже спустя 90 дней после публикации В.К.Рентгена об открытии им X-лучей были получены сообщения о жалобах на тяжелые нарушения зрения у операторов флуороскопов, хотя оставалось не ясным, было ли это обусловлено напряжением зрения или действием ионизирующего излучения. Т.Эдисон, который интенсивно пытался разработать флуоресцентную лампу, имел нарушения зрения, потребовавшие срочного врачебного вмешательства [Miller R.W., 1995].

Т.А.Эдисон (1896) в работе "*Слепой может немного видеть*" отметил возможность видеть движения руки при закрытых и даже завязанных глазах в том случае, когда рука помещалась между источником излучения и глазом. Подобного рода зрительные восприятия объясняли как прямым действием ионизирующего излучения на сетчатку, так и возбуждением флуоресценции сред глаза.

В 1896 г. Аксенфельд впервые сообщил о том, что различные насекомые и ракообразные, помещенные в необлучаемый конец затемненного деревянного ящика, перемещаются в облучаемую часть вскоре после начала воздействия - т.е. впервые выявили *непосредственные поведенческие реакции на облучение* [Цит. по Д.Кимельдорфу и Э.Ханту, 1969].

G.Brandes & E.Dorn (1896) одними из первых наблюдали возникновение световых ощущений при действии на глаз рентгеновых лучей - *радиофосфен*. Таким

образом, более столетия назад было сделано чрезвычайно важное открытие - *возможность детекции ионизирующих излучений органами чувств.*

Вслед за работой И.Р.Тарханова было опубликовано исследование Удэна, Бартелеми и Дарье (1897), которые, воздействуя рентгеновским излучением на морских свинок, обнаружили у них *неврологические симптомы (дрожание конечностей, нарушения тактильной чувствительности и параличи)*. Однако эти авторы не смогли выявить *никаких анатомических изменений* в нервной системе. Никаких гистологических изменений в нервной системе облученных кроликов не обнаружили в то время и иные исследователи. Так, Кинбек (1901) после освещения лучами Рентгена не обнаружил у морских свинок *ни функциональных, ни гистологических изменений в центральной нервной системе*. Развившиеся же после облучения у мышей *сонливость, судороги и параличи*, за которыми следовала *гибель* животных, автор связывал “с воспалением мозговой ткани или с токсикозом” [Цит. по М.И.Неменову, 1950].

Ф.Himstedt & W.A.Nagel (1902) впервые изучили *электрические реакции сетчатки* под влиянием рентгеновых лучей. Регистрируя электродвижущие силы между роговицей и задним полюсом глаза, они наблюдали ее колебание под влиянием рентгеновых лучей. Реакция была значительно выражена у животных (в сетчатках которых преобладают палочки), находившихся в состоянии адаптации к темноте.

М.О.Жуковским в 1903 г. были проведены наблюдения на собаках с целью выяснения степени влияния ионизирующего излучения на *возбудимость коры*. При воздействии на моторные зоны коры головного мозга через трепанационное отверстие γ -излучением от 10-15 мг бромистой соли радия в течение 12-40 минут происходило повышение возбудимости. Показателем раздражения коры служило разгибание передней и задней конечности при действии индукционным током на соответствующие корковые центры. Продолжительность периода повышения возбудимости находилась в прямой зависимости от поглощенной дозы облучения. М.О.Жуковский установил, что непосредственно после облучения *возбудимость возрастает*, а затем становится *ниже нормальной*. При повторных облучениях возбудимость не повышалась, а продолжала падать.

J.Danysz в 1903 г. вводил соль радия мышам под кожу в области головного и спинного мозга. У молодых мышей в возрасте до 1 месяца он наблюдал уже через 3 часа *параличи, паралигию*, а через 7-8 часов - судороги. Через 12-18 часов наступала *смерть* животных. У мышей старше одного года смерть наступала при применении тех же доз через 6-10 дней. Кроме того, при общем облучении мышей Данич наблюдал у них спустя 44 дня и более *параличи*, в результате которых животные погибали. У 8-12 дневных морских свинок, которым подшивался под кожу около люмбальной части позвоночника капилляр с солями радия, наблюдались полные параличи, как и при отравлении тетаническими ядами, и животные гибли в судорогах через 6-8 дней. Взрослые морские свинки при такой обработке не обнаруживали нервных явлений немедленно и гибли через несколько недель или месяцев от инфекционных заболеваний. При микроскопическом исследовании мозга были установлены выраженные нарушения церебральных сосудов, в то время как в самих нервных клетках изменений обнаружено не было. Таким образом, Данич впервые обратил внимание на *возрастные аспекты нейрорадиобиологии* и указал на значение *сосудистых нарушений* в патогенезе радиационного поражения мозга.

E.S.London (1903) подверг мышей общему облучению 30 мг бромистого радия на протяжении трех дней. У всех облученных животных наблюдались *вялость, отказы от пищи, сонливость, гипо- и гиперрефлексия, параличи задних конечностей*. Животные погибли через 5-6 дней после облучения. Гистологически отмечались изменения в *коре больших полушарий*. Такие же явления были установлены и на кроликах. Кроме того, Е.С.Лондон (1904) проводил эксперименты на человеке в целях вызвать возбуждение в коре больших полушарий путем воздействия на затылочную долю препаратом радия, помещенным около затылка. В итоге наблюдались *световые ощущения (фосфены)*.

Сходные результаты получил и С.В.Гольдберг. Облучением через трепанационное отверстие *головного мозга* собаки (75 мг радия в течение 7 часов) он

вызывал *резкое возбуждение, клонические и тонические судороги с последующими параличами*. При гистологическом исследовании головного мозга он наблюдал распыление вещества Ниссля и хроматолиз нервных клеток. Он указывал, что рентгеновское излучение оказывает такое же действие, как и излучение препаратов радия. Причиной гибели облученных животных автор считал хроматолиз нервных клеток.

Немецкий исследователь Н. Heinecke (1903) при общем облучении радием в смертельных дозах мышей и морских свинок обнаружил в ганглиозных клетках коры *головного мозга* при окраске по Ниссля смещение хромофильной субстанции к периферии клетки. W. Scholz (1904) при смертельном общем облучении мышей, кроликов и морских свинок гистологических изменений в нервных клетках облученных животных установить не смог. Он наблюдал лишь изменения в сосудах мозга. К сходным выводам пришел и Н. Obersteiner (1904).

В то же время Л. М. Горовиц (1906) в результате проведенного на кроликах морфологического исследования пришла к выводу, что нервная ткань наиболее чувствительна к облучению. В своей диссертационной работе “К учению о биологическом значении лучей радия”, защищенной в Военно-медицинской академии в Санкт-Петербурге в 1906 г. она писала: “...по чувствительности к действию радия ткани и органы можно разделить на три группы: к первой относится нервная ткань, половые железы, лимфоидные органы...”.

Следовательно, уже в 1896-1906 гг. на основе физиологических и морфологических экспериментальных исследований была показана радиочувствительность нервной системы. К недостаткам этих пионерских исследований следует безусловно отнести несовершенство методов применения ионизирующих излучений и дозиметрии.

1.2. Период становления (1906 - 1945)

1.2.1. Радиационные структурно-морфологические изменения нервной системы

В 1906 г. французские врачи J. A. Bergonie & L. Tribondeau установили правило, согласно которому определяется зависимость между некоторыми свойствами клеток живого организма и их чувствительностью к ионизирующим излучениям. В дальнейшем это правило приобрело наименование “*Закона Бергонье и Трибондо*”. Закон гласит, что излучения тем сильнее действуют на клетки, чем сильнее выражена их пролиферативная активность, чем продолжительнее у них процесс кариокинеза и чем их морфология и функция менее дифференцирована. Этот закон является краеугольным камнем практического применения лучевой терапии, основанной на различной радиочувствительности нормальных и патологических клеток.

На протяжении всего периода после формулирования закона Бергонье и Трибондо он подвергается критике, направленной, главным образом, на его локалистичность и рассмотрение клеточных реакций изолированно от состояния организма как целого. Тем не менее в настоящее время в мировой литературе он рассматривается в качестве основополагающего правила при изучении биологических эффектов ионизирующих излучений.

Начиная с 1906 г. была опубликована серия работ, в которых на основании результатов только морфологических исследований были сделаны выводы о большой радиорезистентности зрелой центральной нервной системы [Sicardo & Bayer J., 1907; Bayer J., 1911; Horsley & Finzi, 1911; Brunner H., 1920; Bagg A.J., 1921; Edwards D.S. & Bagg A.J., 1923; Davis & Culter, 1933 и др.]. Zeitz & Wintz (1920) ставили нервную систему по радиочувствительности на предпоследнее место в ряду тканей. Еще менее радиочувствительны, по их мнению, только кости. Wetterer (1920), Heinecke (1928) считали наиболее радиочувствительными клетками организма лимфоциты, а наиболее радиорезистентными - нервные клетки. В то же время оставались актуальными и получили дальнейшее развитие положения, высказанные еще в 1903 г. Даничем о большей радиочувствительности *развивающейся нервной системы*. Форстерлинг (1906)

установил, что щенки и молодые кролики после как общего облучения, так и облучения головы отставали в росте, у них появлялись спастические параличи, а затем наступала смерть.

Horsley & Finzi (1911) воздействовали γ -излучением при помощи 55-100 мг бромистого радия на *головной мозг* обезьяны на протяжении 2-5 часов. Гистологическим исследованием ими были установлены утолщение мозговой оболочки и изменения в сосудах мозга. Нервные же клетки оказались интактными. Авторы пришли к заключению, что γ -лучи не влияют на нервную ткань, а лишь на сосуды мозга.

R.Balli (1915) при облучении лучами Рентгена *спинного мозга* собак и морских свинок наблюдал нарушения структуры фибриллярной сети в нервных клетках.

H.Brunner (1920) при однократном рентгенооблучении четырьмя эритемными дозами *головного мозга* котят и щенков выявил отсутствие внешнего зернистого слоя мозжечка и очаговые поражения во внутреннем зернистом слое. Эти нарушения были выражены в большей степени у щенков. Однако, даже при облучении животных в огромных (7-40 эритемных) дозах он обнаружил лишь *изменения сосудов* - гиперемии, кровоизлияния и отек мозга. И этот автор отрицал действие рентгеновых лучей на нервные клетки и считал, что все явления наступают в результате изменений со стороны сосудов.

H.J.Bagg (1921) при использовании эманации радия в стеклянной ампуле с активностью $127 \text{ мКи}\cdot\text{час}^{-1}$, вводимой непосредственно в *головной мозг* крыс и собак, лишь вблизи имплантированной ампулы обнаружил некротические изменения ткани мозга. В других опытах при использовании эманации радия с активностью $1.965\text{-}12.030 \text{ мКи}\cdot\text{час}^{-1}$ для облучения головного мозга собак и обезьян извне на расстоянии 10 мм от височной области он гистологических изменений головного мозга не обнаружил.

Впервые явления *демиелинизации* при воздействии препаратами радия на *периферический нерв* были выявлены E.S.Redfield, A.C.Redfield, D.Forbs (1922).

Pendergrass et al. (1922) использовали малые (следует учитывать, что под "малыми" дозами в то время понимались дозы до 1.000 Р [М.И.Неменов, 1950]) и очень большие дозы радия, которые вводили при помощи игл в вещество *головного мозга* собакам. При действии больших доз были получены некроз мозга, резкие изменения сосудистой стенки и т.д. Общие же симптомы, которые наблюдались у собак, авторы относили за счет токсина, якобы образующегося в облученной ткани, а смерть животных, которая в зависимости от дозы облучения наступала через 2-7 недель, они считали результатом *токсемии*.

К.Л.Хилов (1924) провел первые экспериментальные исследования, в которых вызвал повреждения *вестибулярного анализатора* при воздействии эманации радия [Цит. по Лебединскому А.В. и Нахильницкой З.Н., 1960].

А.В.Рахманов (1925), A.Rachmanow (1926) при воздействии 3 эритемными дозами лучей Рентгена на голову мышей выявил лишь изменения в сосудах и мезодерме *головного мозга*, тогда как в самой нервной ткани никаких нарушений гистологически не обнаружил.

R.Demel (1926) исследовал влияние ионизирующего излучения на *развивающийся головной мозг*. При воздействии 2,6 эритемной дозы лучей Рентгена на правую половину черепа 4-х дневного щенка наблюдал гемиатрофию зрительных бугров при сохранности базальных ганглиев, дегенеративные изменения клеток больших полушарий, уменьшение ножек мозга, пирамидальных и веревчатых тел продолговатого мозга.

К заключению о большей радиочувствительности *развивающейся нервной системы* по сравнению со зрелой пришли Б.Н.Могильницкий и Д.Я.Подляшук (1929), В.Могилnitzki & L.Podljaschuk (1929, 1930). Они после рентгеновского облучения головы щенков и крольчат в очень больших дозах (от 2 до 10 эритемных доз) выявили у них нарушения citoархитектоники и атрофические изменения ганглиозных клеток, тогда как после облучения взрослых особей обнаружили лишь реакцию соединительно-тканых элементов, пролиферацию глии и эпандимы, а также расширение спинномозгового канала, но изменений нервных клеток не выявили.

Б.Н.Могильницкий и Л.Д.Подляшук (1930) исследовали влияние рентгеновского облучения головы кроликов на *проницаемость гематоэнцефалического барьера* к трипановой сини. После облучения 3,5-10,5 эритменными дозами изменений проницаемости не было обнаружено. После трех-пяти облучений 4-6 эритменными дозами проницаемость повысилась.

М.С.Лютерштейн и А.В.Рахманов (1929) исследовали действие ионизирующего излучения на *чувствительные нервные окончания* в коже. Авторы после рентгеновского облучения хвостовой части спины мышей в дозах 2.000 Р наблюдали эпиляцию и значительные эрозии кожи. Эпидермис утолщался в 5-7 раз за счет увеличения числа слоев. Нервные волокна прорастали в эпидермис, образуя длинные ветвящиеся волокна. Клетки Меркеля частично дегенерировали, частично находились в более поверхностных слоях эпидермиса. Авторы отметили, что этот бурный рост нервных волокон является патологическим явлением, заканчивающимся дегенерацией и считали, что ионизирующее излучение первично действует на нервные волокна.

М.Н.Meissel (1930) после воздействия 1.000-3.000 Р рентгеновых лучей на спину белых мышей выявил разрастание *субэпителиальных и интраэпителиальных нервов и нервов соединительной ткани*. При больших дозах облучения путем имплантации под кожу ампул с радоном наблюдали некрозы всех тканей, включая и нервную. Во вновь регенерировавшем эпителии наблюдалось атипичное ветвление нервных волокон.

Д.Г.Шефер (1933, 1934, 1936) после облучения 1,5-5 эритменными дозами рентгеновского излучения *височных областей* щенков в возрасте 2-4 месяцев обнаружил гиперемия, отек ткани мозга, мелкие кровоизлияния. У щенков после облучения 4-5 эритменными дозами также были найдены дегенеративные изменения в *клетках коры и подкорковых узлах промежуточного мозга*, менее выраженные в стволе и мозжечке; эти же явления в меньшей степени наблюдались и после облучения 1,5-2 эритменными дозами. После облучения 4-5 эритменными дозами лучей Рентгена головы взрослой собаки он выявил дегенеративные изменения в стенках сосудов, легкий отек мозга, дегенеративные изменения астроцитов. В нервной ткани изменений выявлено не было. После аналогичного облучения *спинного мозга* собак он отметил резкие сосудистые изменения и нерезкие атрофические дегенеративные процессы в *клетках бокового и заднего рогов* и вокруг центрального канала. Д.Г.Шефер пришел к заключению, что у молодых животных ионизирующее излучение первично действует на нервные клетки. Это подтверждалось тем, что в одном поле зрения наряду с резко измененными клетками находятся и совершенно неповрежденные, что трудно было бы объяснить нарушением кровообращения.

R.S.Lyman, P.S.Kupalow, W.Scholz (1933) исследовали влияние больших доз лучей Рентгена на *головной мозг* взрослых собак. У собак была облучена затылочная часть головы 18-20 эритменными дозами. Через 5-6 недель наблюдали воспаление мягких мозговых оболочек и плазматическую трансудацию вокруг мелких кровеносных сосудов. Спустя 5-6 месяцев обнаружили многочисленные зоны некроза ткани, больше в белом веществе. Гистологическое исследование обнаружило как сосудистые изменения, так и повреждения нервных клеток, особенно выраженные у собаки, которая жила 6 месяцев. Это исследование было проведено мюнхенским нейрогистологом W.Scholz, который был решительным сторонником того, что нервные клетки при воздействии лучами Рентгена первично не страдают, поэтому был сделан вывод о том, что причиной некроза являлись сосудистые нарушения. Однако, в 1959 г. П.С.Купалов, возвращаясь к этой работе, указывал на возможность первичных структурных изменений нервных клеток после облучения, которые не улавливались обычными гистологическими методиками. Доказательством этого положения служили нарушения высшей нервной деятельности у облученных собак, основой которых автор рассматривал функциональные изменения нервных клеток.

Davis & Culter (1933) при введении 1-4 мг радия, что соответствует активности (3,7-14,8)·10⁷ Бк), под твердую мозговую оболочку у кошек, собак и обезьяны при гистологическом исследовании *головного мозга* обнаружили изменения в области облучения в виде расширения мелких сосудов и их тромбоза. В нервных клетках были найдены лишь незначительные изменения.

V.J.Alpers & H.K.Pancoast (1933) после рентгенотерапии на *большой мозг* человека 600 Р на 3 поля 2-3 раза с интервалами 2-3 месяца при гистологическом исследовании мозга выявили жировые изменения клеток коры, которые не были расценены как последствия облучения. Однако при облучении *задней черепной ямки* при достижении дозы 18.000 Р (дробно) они выявили патологические изменения в клетках Пуркинью и уменьшение их числа.

H.Griffith & E.Pendegrass (1934) при облучении рентгеновыми лучами в дозах 80 Р *превертебральных ганглиев* крысы в структуре периферических нервных сплетений явлений дегенерации не обнаружили.

W.Scholz (1934) при смертельном облучении лучами радия головы молодого кролика наблюдал инъекции сосудов мозговых оболочек. Однако макроскопических изменений *головного мозга* он не обнаружил. В своей другой работе W.Scholz (1935) при рентгеновском облучении в 1-2 эритемных дозах щенков в возрасте от 9 до 40 дней обнаружил некротические очаги в *развивающемся головном мозге*. Однако у аналогично облученных щенков в возрасте от 27 до 50 дней он изменений нервной ткани не обнаружил.

W.Scholz (1934, 1935) при воздействии лучами Рентгена в 4-20 эритемных дозах на *зрелый головной мозг* собак за период до 9 недель после облучения гистологических изменений не обнаружил. В тех случаях, когда вскрытия производились в период от 16 часов до 14 дней после облучения, автор наблюдал воспалительные процессы без изменений мозговой ткани. Через 3-12 месяцев после облучения дозами, не менее 8 эритемных, выявил некротические очаги мозга, которые автор считал результатом сосудистых нарушений. Ганглиозные клетки коры и подкорковой области взрослых животных он считал радиоустойчивыми.

Г.Н.Кассиль, С.И.Петров и М.А.Грушецкая (1935) в экспериментах на крысах, кроликах и собаках установили, что однократные облучения рентгеновским излучением в больших дозах головы животных приводят к нарушению проницаемости *гематоэнцефалического барьера*, а повторные облучения малыми дозами снижают его проницаемость. Исследованиям изменений проницаемости гематоэнцефалического барьера при облучении посвящен ряд работ [Натанзон и Никитин, 1935; Д.М.Гольдштейн и М.М.Мирская, 1937], однако в них приводятся противоречивые результаты.

T.Markiewich (1935) после рентгеноблучения участка черепа человека в высоких терапевтических дозах наблюдал некротические очаги в *головном мозге*, которые автор считает вторичными результатами сосудистых изменений.

Д.Г.Шефер (1936) после двустороннего облучения *височных долей* взрослых собак при пороге эффекта 4 эритемные дозы наблюдал дегенеративные изменения в стенках сосудов и астроцитах, легкий отек мозга, а также атрофические дегенеративные процессы в *клетках вегетативных ядер промежуточного мозга*. Однако в ганглиозных клетках коры, подкорковых узлов и ствола особых изменений он не выявил. Д.Г.Шефер особо подчеркивал, что *ганглиозные клетки вегетативных центров являются самыми радиочувствительными элементами нервной системы*. Д.Г.Шефер (1936) также показал, что рентгеновское облучение головы собак дозами 0,9-1,5 эритемных вызывает уменьшение продукции *спинно-мозговой жидкости*, а после облучения дозами 4-5 эритемных продукция спинно-мозговой жидкости в первые дни повышается, а затем резко падает.

Б.Н.Могильницкий, Л.Д.Подляшук и М.И.Сантоцкий (1936) установили, что при дозах рентгеновского облучения 1.350-1.380 Р на конечности кролика можно выявить небольшие участки демиелинизации *периферических нервов*, а при больших дозах - деструктивные изменения в осевых цилиндрах и миелиновых волокнах.

А.А.Заварзин, Г.В.Ясвоин, В.Я.Александров и Г.С.Стрелин (1936) при рентгеновском облучении в дозах от 0,25 до 1,5 эритемной при общем облучении яиц кур породы леггорн на 12-48 часы после высиживания провели первые *радионейроэмбриологические* исследования. При пороговой дозе облучения в 0,5 эритемной авторы при гистологическом изучении изменений в центральной нервной системе эмбрионов обнаружили распад нервных клеток при полном отсутствии видимых нарушений кровообращения эмбриона. При этом авторы наблюдали, что

разрушенная ионизирующим излучением нервная трубка может снова восстановиться настолько, что развитие цыпленка может продолжаться до вылупления из яйца. В этой работе были показаны, с одной стороны, высокая радиочувствительность эмбриональной нервной системы и, с другой, - значительная способность нервной системы в эмбриональном состоянии к регенерации.

J.O'Connell & A.Brunschwig (1937) при терапевтическом облучении рентгеновским излучением участка черепа человека в дозах 13.275 и 15.400 Р (дробно) выявили дегенеративные изменения в *паренхиме головного мозга*, которые считали первичными. Авторы пришли к выводу, что ионизирующее излучение оказывает прямое действие на нервную ткань, поскольку дегенеративные и неповрежденные нервные клетки находились в непосредственной близости друг от друга. Причем эти радиационные изменения охватывают не только нервные клетки, но и нейроглию, и кровеносные сосуды, причем изменения паренхимы мозга не являются вторичными по отношению к сосудистым изменениям.

V.Rascanu, D.Dorogan, M.Карпi (1938) после облучения *нерва* обнаружили нарушения структуры *миелина*.

B.Baily & A.Brunschwig (1938) после воздействия рентгеновского излучения на голову человека при дозах 14.000-18.000 Р дробно выявили некротические очаги в *коре больших полушарий* и в *мозжечке*, которые авторы считали действием ионизирующего излучения непосредственно на нервные клетки.

L.M.Davidoff, C.G.Dyke, C.A.Elsberg, T.M.Tarlow (1938) при изучении воздействия ионизирующих излучений на *двигательные функции* установили, что явления, наступающие после облучения *головного и спинного мозга обезьян*, зависят от величины применяемой дозы. Гистологические исследования обнаруживали изменения в нервной ткани.

W.Scholz & J.K.Hsu (1938) при гистологическом исследовании последствий рентгенотерапии 4 дробными эритемными дозами на участок черепа человека обнаружили повреждения *паренхимы головного мозга*, которые отнесли за счет нарушений кровообращения.

R.Abderhalden (1940) провел первые *радионейроиммунологические* исследования: определение радиочувствительности тканей по величине пороговых доз, вызывающих появление в крови специфических тканевых протеиназ. При воздействии 247,5 Р рентгеновского излучения на головной мозг кролика он обнаружил появление в крови *специфических протеаз клеток головного мозга*.

И.М.Жданов (1941), облучая область сердца кролика и кошки рентгеновыми лучами в дозах от 300 до 3000 Р, изучил гистологические изменения в *нервных элементах сердца и шейных симпатических узлах*. Трехкратное облучение дозами 300 Р и двукратное дозами 750 Р ежедневно не вызвали изменений в нервных элементах сердца и в шейных симпатических и парасимпатических ганглиях. После двукратного облучения дозой 1.500 Р наблюдались места вздутия нервных волокон в сердце. У кошки после двукратного облучения дозами 3.000 Р были обнаружены деструктивные изменения нервных волокон.

Я.Е.Шапиро (1941) после попеременного битемпорального облучения собаки рентгеновским излучением при суммарных дозах свыше 2.700 Р за 4-6 сеансов за 10-12 дней на вскрытии был обнаружен *тяжелый диффузный дегенеративный процесс*, наиболее выраженный в *промежуточном мозге*.

F.Ellinger & Ch.Dakison (1942) при общем рентгеновском облучении рыб в дозах 1.500-10.000 Р наблюдал нарушения нервной ткани, которые считал первичными с порогом эффекта 1.500 Р. Вывод о прямом действии ионизирующего излучения на ткань *головного мозга* был сделан на том основании, что сосудистые изменения при облучении как дозами 1.500 Р, так и 10.000 Р были сходными, а изменения в мозге с увеличением дозы заметно возрастали.

A.Janzen & S.Warren (1942) при облучении рентгеновским излучением в дозах свыше 75.000 Р *седалищного нерва* крысы выявили дегенерацию нерва и афферентного нейрона.

P.S.Henshow (1944) при общем рентгеновском облучении мышей, морских свинок и кроликов в дозах 50.000 Р при гистологическом исследовании *головного*

мозга наблюдал распыление вещества Ниссля и набухание ядер в ганглиозных клетках. Однако, даже при действии этих смертельных доз, которые вызывали полный распад лимфоидной ткани, разрушения нервных клеток не наблюдалось.

L.D.Stevenson & R.E.Ekhard (1945) после рентгенотерапии человека по поводу метастазов рака глотки в суммарной дозе 9.800 Р описали миеломалации шейной части *спинного мозга*.

D.Marburg, Ph.R.Resek, R.M.Fleming (1945) после воздействия рентгеновским и γ -излучениями в дробных дозах до 8.000 Р на *головной мозг* человека, причем черепная кость была разрушена канцером, при гистологическом исследовании головного мозга выявили лишь изменения сосудов и атрофию глии. Изменений нервной ткани обнаружено не было.

T.I.Wachowsky & H.Chenault (1945) после рентгенооблучения в дозах 13.000-17.000 Р дробно на участок черепа человека выявили дегенеративные процессы в ткани *головного мозга*, не связанные с основным заболеванием.

Таким образом, научные данные первой половины XX века о морфологической радиочувствительности центральной и периферической нервной системы были весьма противоречивы. Господствующее положение приобрела точка зрения о *радиорезистентности нервной системы*. Даже при действии очень высоких доз изменения в нервной системе рассматривали как вторичные в результате сосудистых нарушений.

1.2.2. Клинические радиocereбральные эффекты

Клинические нейропсихиатрические наблюдения последствий облучения на человеке в начале XX века в основном ограничивались случаями рентгенотерапии. Сразу после того, как стали применять лучи Рентгена с лечебной целью, стало известно об общем действии ионизирующего излучения на организм. Было установлено, что после облучения наступают изменения белкового, углеводного, солевого и холестерина обмена, изменяются свертываемость крови, кровяное давление. Очень рано было установлено наступление после облучения общей ранней реакции, которую немецкие авторы называли "*Röntgenkater*" - "*рентгеново похмелье*".

Однако, наличие заболевания, как правило, весьма тяжелого, по поводу которого проводилась лучевая терапия, крайне затрудняло изучение самих эффектов облучения. Поэтому мы сочли целесообразным привести некоторые результаты клинических нейропсихиатрических наблюдений за облученными животными, проведенными в мире с 1906 по 1945 г. Следует, безусловно, отметить, что экстраполяция любых эффектов с животных на человека встречает ряд ограничений, особенно в отношении высшей нервной деятельности.

Форстерлинг (1906) установил, что щенки и молодые кролики после как общего облучения, так и облучения головы *отставали в росте*, у них появлялись *спастические параличи*, а затем наступала *смерть*.

Horsley & Finzi (1911) воздействовали γ -излучением при помощи 55-100 мг бромистого радия на головной мозг обезьяны на протяжении 2-5 часов. Несмотря на столь интенсивное облучение, эти авторы утверждали, что они в течение 26-45 дней не обнаружили у облученных обезьян *никаких функциональных изменений со стороны центральной нервной системы*.

R.Balli (1915) при облучении лучами Рентгена спинного мозга собак и морских свинок наблюдал *парезы*.

H.Brunner & G.Schwarz (1918) при жестком рентгеновском облучении в малых дозах головы 4-дневных щенков наблюдали *отставание в росте, дрожание шейных мышц, эпилептиформные припадки и смерть*.

H.Brunner (1920) при однократном рентгенооблучении четырьмя эритемными дозами головного мозга котят и щенков выявил *кахексию и судороги*. Эти нарушения были выражены в большей степени у щенков. При облучении в огромных (7-40 эритемных) дозах у животных наступали *судороги и гибель*.

H.J.Bagg (1921) при непосредственном введении в головной мозг крыс и собак эманации радия в стеклянной ампуле с активностью 127 мКи·час⁻¹, *никаких*

клинических симптомов не наблюдал. В других опытах при использовании эманации радия с активностью 1.965-12.030 мКи·час⁻¹ для облучения головного мозга собак и обезьян извне на расстоянии 10 мм от височной области он наблюдал *саливацию и пассивность*.

Н.А.Панов (1925) [Цит. по С.Б.Даниярову, 1971] описывая симптоматику “*рентгеновского похмелья*” после облучения в виде *головокружения, тошноты, рвоты* и проч., рассматривал ее как результат возбуждения блуждающего нерва.

В 20-40 гг. на опыте рентгенотерапии беременных по поводу миомы или рака матки было установлено, что *внутриутробное облучение* приводит к *тяжелым умственным нарушениям*. У пренатально облученных детей были описаны тяжелейшие формы *радиационного поражения центральной нервной системы: микроэнцефалия, микрофтальмия, гидроцефалия и дефекты психики* [Robinson M.R., 1927; Shall L., 1933; Stocckel W., 1933; Mole R.H., 1986; Давыдов Б.И., Ушаков И.Б., 1987].

Cairns & Fulton (1930) при облучении спинного мозга у кошек и обезьян радоном в зависимости от примененной дозы наблюдали *мышечную слабость задних конечностей и паралигию*. Обезьяны оказались значительно устойчивее к действию радона, чем кошки.

С.А.Никитин и Е.П.Максимчук (1933) при *экспериментальной лучевой болезни* у кроликов, вызванной 2.000 - 2.700 Р рентгеновского излучения описали, “*рентгеношок*”, который характеризовался наступающим через 10-15 минут после облучения *возбуждением, быстро нарастающим и сменяющимся угнетением, судорожным припадком с криком, мочеиспусканием и дефекацией, заканчивающийся смертью* в течение 45-90 минут после облучения.

Davis & Culter (1933) при введении 1-4 мг радия под твердую мозговую оболочку у кошек, собак и обезьяны не наблюдали *никаких поведенческих изменений*.

Г.Н.Эвергетова, С.И.Зиндберг и Р.В.Горяинова (1933) исследовали влияние рентгеновых лучей на некоторые психические функции ребенка после освещения волосистой части головы по поводу грибковых заболеваний. При помощи ряда психологических тестов у 100 детей, подвергавшихся лучевой терапии, по сравнению с 500 здоровыми детьми, было выявлено *ослабление памяти и внимания*.

R.S.Lyman, P.S.Kupalow, W.Scholz (1933) наблюдали у собак после рентгеновских облучений головы 18-20 эритемными дозами *выраженные нарушения высшей нервной деятельности*, а у одной из собак, выжившей дольше других - *симптомы тяжелого диффузного поражения головного мозга (атаксия, нарушения зрения, мышечная слабость и т.д.)*. В основе этих клинических симптомов авторы рассматривали расстройство мозгового кровообращения.

W.Scholz (1934) при смертельном облучении лучами радия головы молодого кролика наблюдал *параличи*. W.Scholz (1935) при рентгеновском облучении в 1-2 эритемных дозах щенков в возрасте от 9 до 40 дней обнаружил *задержку роста, эпилептические припадки и параличи*. Однако у аналогично облученных щенков в возрасте от 27 до 50 дней он выявил лишь в раннем периоде *кахексию*. W.Scholz (1934, 1935) при воздействии лучами Рентгена в 4-20 эритемных дозах на зрелый головной мозг собак за период до 9 недель после облучения *клинических изменений не обнаружил*. Через 3-12 месяцев после облучения дозами, не менее 8 эритемных, он выявил *нарушения моторики*.

T.Markiewich (1935) после рентгенооблучения участка черепа человека в высоких терапевтических дозах наблюдал *эпилепсию, амавроз и паралигию нижних конечностей*.

Е.И.Бакин, А.Н.Науменко (1938) после облучения радоном спинного мозга лягушек наблюдали *гиперрефлексию, судороги и затем параличи задних конечностей*.

L.M.Davidoff, C.G.Dyke, C.A.Elsberg, T.M.Tarlow (1938) выявили зависимость “*доза-эффект*” при изучении двигательных функций после облучения головного и спинного мозга обезьян. Так, облучение мозга дозами 2.000 Р, которое непосредственно не вызывало у животных никаких изменений, влекло за собой через два года *прогрессирующую слабость*. Облучение в дозах 2.000-3.000 Р вызывали через несколько месяцев после облучения *гемипарез*. При облучении дозами выше 4.000 Р наступал *паралич* конечностей на противоположной облученному полушарию стороне. После облучения мозжечка в дозах более 4.000 Р наблюдалась *атаксия*. После

облучения спинного мозга дозами 4.000-5.000 Р через пять месяцев наступала *гемиплегия*.

М.И.Неменовым и соавт. были проведены работы по выяснению действия умеренных доз излучения, применяемых в клинике человека для лечения грибковых заболеваний волосистой части головы, на высшую нервную деятельность собаки. М.И.Неменов и В.В.Яковлева (1942) при облучении поочередно правого и левого полушария по 500 Р с интервалом в 24 часа в течение первых 10-15 дней отмечали повышение условно-рефлекторной деятельности. В последующем уровень условных рефлексов снижался и оставался низким в течение ряда месяцев. Увеличение функциональной нагрузки на кору приводило к дальнейшему снижению условных рефлексов и развитию парадоксальных реакций. При усложнении условно-рефлекторных сочетаний происходил срыв высшей нервной деятельности и у собак развивалось *невротическое состояние*.

Таким образом, в первой половине XX века клинические радиационные нейропсихиатрические наблюдения изобиловали противоречивостью. Несмотря на применение больших и очень больших доз ионизирующих излучений *одни* авторы вообще отрицали какие бы то ни было клинические проявления нарушений нервной системы, *другие* - описывали “невротические” состояния, развившиеся вслед за облучением, а *третьи* - указывали на расстройства, причинно связанные с воздействием ионизирующих излучений (“рентгеношок”, “рентгеновское похмелье”) вплоть до радиационного органического поражения центральной нервной системы.

1.2.3. Радиационные нейро- и психофизиологические эффекты

Первые данные об изменениях функциональных свойств *периферического нерва* под влиянием ионизирующего излучения были получены W.Lazarus-Barlow (1913). При этом было показано, что при воздействии эманации радия на нерв лягушки происходит понижение его возбудимости [Цит. по Лебединскому А.В., Нахильницкой З.Н., 1960]. E.S.Redfield, A.C.Redfield, D.Forbs (1922) при воздействии малыми активностями эманации радия выявили повышение возбудимости нерва.

Donato (1926) сообщил о повышении возбудимости *вестибулярного анализатора* у людей в случае локального облучения среднего уха с терапевтической целью [Цит. по Григорьеву Ю.Г., 1963].

Тем не менее, на основании ряда гистологических и некоторых психологических работ в литературе того времени сформировалось мнение о том, что зрелая нервная система является в высшей степени радиоустойчивой. Так, например, H.J.Vagg (1921) при использовании эманации радия с активностью 1.965-12.030 мКи·час⁻¹ для облучения головного мозга собак и обезьян извне на расстоянии 10 мм от височной области никаких изменений зоопсихологических тестов не обнаружил.

Альтернативной концепцией являлась идея *нервизма*, лежащая в основе трудов И.П.Павлова. Начиная с 1927 г., М.И.Неменов изучал условно-рефлекторную деятельность у собак при локальном облучении головы. Исследования М.И.Неменова (1928, 1932, 1944) произвели настоящий переворот в области изучения действия ионизирующих излучений на нервную систему. Первые его работы были выполнены под личным руководством И.П.Павлова и в них было установлено влияние рентгеновского облучения головы собаки на *условно-рефлекторную деятельность*.

М.И.Неменов (1932) после облучения лучами Рентгена в дозах 3.500 Р и через 41 день 2.800 Р головы собаки наблюдал *снижение положительных условных рефлексов*. После аналогичного облучения, но вначале 1.500 Р, а через 7 дней - 2.200 Р в первом случае отметил *ослабление положительной индукции*, а во втором - *снижение условных рефлексов*.

R.S.Lyman, P.S.Kupalow, W.Scholz (1933) наблюдали тяжелые *нарушения высшей нервной деятельности* у собак после рентгеновских облучений головы 18-20 эритемными дозами. Несмотря на то, что у собак облучалась только затылочная область, изменения условно-рефлекторной деятельности были диффузными и условные рефлексы с глаза страдали не больше, чем условные рефлексы с других анализаторов. Наблюдались нарушения деятельности всех отделов коры и даже

центров вегетативной нервной системы. В течение первых 3 недель после облучения наблюдалась тенденция к снижению условных рефлексов, наиболее ярко выраженная у собаки слабого типа. Таким образом, еще в 1933 г. была отмечена *роль типа высшей нервной деятельности в реакциях нервной системы на облучение*. Во второй фазе, длящейся до 12 недель после облучения, у собак резко снижались как условные, так и безусловные рефлексы.

E.Girden & E.Culler (1933) провели серию экспериментов, основанных на Павловском методе условных рефлексов по улучшению *акустической чувствительности* под воздействием “умеренных доз” мягких рентгеновских лучей. Преходящее снижение порога до 5,5 дБ наблюдалось уже после облучения в суммарной дозе 39 Р. В дальнейшем, Brogden W.J. & Culler E. (1937) обнаружили увеличение слуховой чувствительности после однократного рентгеновского облучения в диапазоне доз от 75 до 675 Р. Авторы предположили, что слуховой эффект является следствием снижения плотности и вязкости лимфы улитки, что могло уменьшать механическую инерцию процессов передачи колебаний. Они связали эти изменения в перилимфе и эндолимфе со снижением сахара в крови, что объясняли облучением гипофиза [Цит. по Д.Кимельдорфу и Э.Ханту, 1969].

J.Audiat, D.Auger, A.Fessard (1934) при облучении периферического нерва лягушки рентгеновским излучением в огромных дозах (200.000 - 300.000 Р) отмечали потерю его *возбудимости*, которая в некоторых случаях была обратимой.

П.О.Макаров (1934) исследовал влияние ионизирующего излучения на *возбудимость, проводимость и рефрактерную фазу* седалищного нерва лягушки. Нервно-мышечный препарат облучался радоном с активностью 20-40 и 80-120 мКи. При облучении 80-120 мКи возбудимость и проводимость сразу снижались, а рефрактерная фаза укорачивалась. Малые дозы (20-40 мКи) вызывали вначале повышение проводимости и возбудимости, затем снижение, а при длительном действии - парабитические явления.

Д.А.Лапицкий (1935) при общем рентгеновском облучении лягушек 0,5-2 эритемными дозами подтвердил эксперименты И.Р.Тарханова (1896) о *замедлении наступления стрихниновых судорог* под действием рентгеновского излучения. Однако, в дальнейшем антиконвульсивный эффект ионизирующих излучений не нашел практического подтверждения.

E.Girden (1935) по методу условных рефлексов обнаружил понижение возбудимости *слухового анализатора*.

V.Rascanu, M.Kapri, Ch.Porovici (1938) при рентгеновском облучении моторной зоны коры собаки обнаружили увеличение *хронаксии*.

Е.И.Бакин и А.Н.Науменко (1938) под руководством П.С.Купалова провели серию физиологических исследований действия ионизирующего излучения на *спинной мозг и судорожные процессы*, которые сыграли важную роль в выяснении вопроса о радиочувствительности нервной системы. В частности, ими был показан эффект суммации подпороговых доз стрихнина и эманации радия в развитии судорог с последующим параличом.

H.Davis & P.Davis (1939) впервые при изучении влияния ионизирующего излучения на мозг использовали метод *электроэнцефалографии (ЭЭГ)*, благодаря которому они наблюдали изменения биоэлектрической активности головного мозга у облученных обезьян.

Развивая идеи возможности *рефлекторного действия ионизирующих излучений на центральную нервную систему человека*, К.Х.Кекчеев, З.З.Шаевич и А.П.Анисимова (1939) при рентгенооблучении кистей рук в дозах 30-100 Р изучили *зрительную темновую адаптацию*. Они установили повышение зрительных порогов в условиях темновой адаптации с порогом эффекта 30 Р.

А.И.Науменко (1939) показал, что у лягушек при облучении нижних сегментов спинного мозга препаратами эманации радия активностью 30-75 мКи *токи покоя портняжных мышц* уменьшались вдвое. На денервированной стороне токи покоя почти не изменялись.

Е.И.Бакин (1939) установил, что при подшивании к коже лягушки над нижними сегментами спинного мозга препарата радона активностью 30-60 мКи

проницаемость кожи задних конечностей к NaCl на стороне с сохраненной иннервацией увеличилась в 3 раза, а на денервированной - в 1,5 раза. Автор отметил, что, видимо, облучение угнетало *активность спинного мозга*, так как разрушение спинного мозга вызывало еще более резкие сдвиги проницаемости кожи иннервируемых им участков.

В.А.Мужеев и Е.И.Бакин (1939) выявили изменения структуры *поперечно-полосатых мышц* в виде резких изменений поперечной исчерченности, гомогенизации и появления зернистости после воздействия ионизирующего излучения на спинной мозг. У денервированных мышц изменения структуры отсутствовали.

Е.И.Бакин (1941) наблюдал у лягушек *судороги* после подшивания к коже у позвоночника трубочек, содержащих эманацию радия активностью 15-50 мКи. Судороги наступали также при облучении спинного мозга, но они не были обнаружены при облучении нервных волокон, кожи, мышц и головного мозга. Облучение спинного мозга ускорило развитие стрихниновых судорог.

Обобщая результаты довоенных работ своих сотрудников (Е.И.Бакин, А.И.Науменко, В.А.Мужеев), П.С.Купалов (1959) отметил, что они, в отличие от других исследователей, впервые получили не отдаленный, а непосредственный, острый эффект облучения, причем *эффект специфический*. Факты, полученные в этих исследованиях “...делают почти несомненным наличие прямого влияния проникающего излучения на нервную систему”.

R.R.Newell & W.E.Vorley (1941) определили пороговую величину мощности дозы облучения, необходимой для возникновения *фосфена*, которая составила 0,5-1,4 Р·мин⁻¹ на 1 мм² сетчатки. Причем порог понижался по мере повышения чувствительности глаза в процессе адаптации к темноте [Цит. по Motokawa K. et al., 1956].

М.И.Неменов и В.В.Яковлева (1942) после рентгеновского облучения головы собаки в дозах 1.500 Р и через 4,5 и 10 месяцев снова 1.500 Р, причем облучение сопровождалось действием звукового раздражителя (сирены или метронома), обнаружили резкое падение положительных условных рефлексов. При аналогичных условиях облучения, но без звукового раздражителя, эти были отмечены лишь кратковременное снижение условных рефлексов. Кроме того, при воздействии 500 Р на правое и левое полушария головного мозга собаки попеременно после 1-го облучения эти авторы вначале отметили улучшение условно-рефлекторной деятельности, а затем - снижение условных рефлексов; после 2-го облучения они отметили ухудшение подвижности нервных процессов.

При повторных облучениях М.И.Неменов и соавт. наблюдали у собак менее отчетливые нарушения условно-рефлекторной деятельности и ослабление клинических проявлений лучевой болезни. Сходную мысль высказывал и П.О.Макаров (1934), отмечая, что при повторных облучениях изолированного нерва лягушки наблюдаемые изменения становятся менее выраженными. Это дало основания высказать предположение об “*адаптации к радиоактивному влиянию*”. Однако, как совершенно справедливо в дальнейшем отмечал Ю.Г.Григорьев, “...следует учитывать, что при повторных облучениях наряду с адаптацией безусловно одновременно идет и процесс кумуляции” [Ю.Г.Григорьев, 1958]. Подтверждением последнему могут служить опыты М.Б.Цукер (1942), которая наблюдала, что 3-4 кратное воздействие рентгеновским излучением в малых дозах (160 Р) на голову собак вызывают фазовые изменения скорости всасывания спинно-мозговой жидкости.

A.Janzen & S.Warren (1942) при облучении рентгеновским излучением в дозах 4.000-10.000 Р *седалищного нерва* крысы не обнаружили изменений возбудимости, то есть, было установлено, что пороговые дозы ионизирующего излучения, вызывающие изменения функции нервов, могут быть весьма высокими.

Таким образом, в нейро- и психофизиологических исследованиях первой половины XX века была убедительно продемонстрирована высокая *радиочувствительность центральной нервной системы* человека и животных при весьма высокой *радиорезистентности периферических нервов*.

1.2.4. Влияние ионизирующих излучений на вегетативную нервную систему и нейро-эндокринную регуляцию

G.Riecker (1915) впервые выявил нарушения *вегетативной нервной системы* при облучении. G.Riecker (1915) и G.Gabriel (1926) начали дискуссию о роли *парасимпатической нервной системы в реализации гипотензивного эффекта* при облучении. Обсуждался также профилактический эффект *ацетилхолина, адреналина, холинолитиков (ганглиоблокаторов) и антихолинэстеразных веществ* при лучевых поражениях.

Данные о *радиочувствительности вегетативной нервной системы* послужили стимулом к разработке принципиально нового метода лучевой терапии. В 1918 г. в немецкой литературе появились сообщения об успешном лечении рентгеновыми лучами язвы желудка. В 1920 г. А.М.Югенбург получила сходные результаты. В этом же году М.И.Неменов высказал мысль о возможности достижения благоприятных результатов при лечении различных заболеваний благодаря воздействию ионизирующими излучениями на вегетативную нервную систему. О. Wolmershauser (1923), М.И.Неменов (1928-1950) выдвинули теорию о *регулирующем действии ионизирующих излучений на вегетативную нервную систему и через нее - на организм в целом*. М.И.Неменов считал, что механизм нормализующего влияния излучения связан с избирательным действием его на патологически возбужденный отдел вегетативной нервной системы. М.И.Неменовым, А.М.Югенбург и др. рентгенотерапия применялась для лечения язвенной болезни желудка, хронических запоров, длительно незаживающих огнестрельных ран, болезни Рейно, отморожений, гипертонической болезни, стенокардии, ряда эндокринологических заболеваний, а также травматических психоневрозов. Необходимо отметить значительную противоречивость в интерпретации получаемых авторами этой концепции собственных же результатов исследований. Кроме того, как по многочисленным литературным данным, так и по результатам наших собственных клинических наблюдений, *“рентгенотерапия через воздействие на нервную систему”* изобилует осложнениями в отдаленном периоде, которые вовсе не учитывались авторами.

O.Strauss & J.Rother (1924) при облучении кроликов рентгеновским излучением в одной эритемной дозе наблюдали снижение кровяного давления с 65 до 30 мм рт.ст. У кроликов, которым подкожно вводилось 0,1 г атропина, эффект снижения давления отсутствовал. Причем в контрольных экспериментах было показано, что вводимая доза атропина не вызывала повышения давления. В этих изящных опытах, показавших, что у атропинизированных животных после воздействия рентгеновского облучения не снижается кровяное давление, было убедительно указано на *центрально-нервный механизм рентгеновской гипотонии*, в реализации которого существенную роль играют *ацетилхолиновые нейромедиаторные системы*.

В.В.Закусов (1924) наблюдал *изменения реакций сосудов* изолированного уха кролика на действие некоторых нейротропных веществ непосредственно во время воздействия лучами Рентгена. На фоне облучения сосудорасширяющий эффект кофеина был выражен резче, чем в норме. Действие ранее введенного адреналина и никотина снималось совсем или ослаблялось.

Н.А.Панов (1925) [Цит. по С.Б.Даниярову, 1971] считал, что *“рентгеновское похмелье”* после облучения имеет в своей основе *возбуждение вагуса*. В доказательство приводились экспериментальные работы с перерезкой блуждающего нерва.

Н.В.Лазарев и А.П.Лазарева (1926), N.W.Lasarew & A.Lasarewa (1926, 1927) показали, что реакция кожных сосудов на рентгеновское облучение связана с изменением функционального состояния сосудодвигательных нервов. Они установили, что в первые 2 часа после облучения повышается тонус сосудосуживающих нервов. Через 2 дня после облучения повышался тонус сосудорасширяющих нервов. Через 4 недели наступала третья фаза: сосуды облученного уха сильнее реагировали на сосудосуживающие вещества, чем на сосудорасширяющие. Эти авторы при исследовании влияния облучения на воспалительную реакцию также показали *фазность изменения тонуса сосудодвигательных нервов* после воздействия ионизирующего излучения.

N.W.Lasarew & A.Lasarewa (1927) исследовали также влияние лучей Рентгена на *состояние капилляров и возбудимость сосудодвигательных нервов* человека. Они подвергли воздействию рентгеновского излучения предплечье здоровых испытуемых и в периоды от нескольких минут до года после облучения исследовали сосудистые реакции на фармакологические вещества и термические раздражители на облученной и контрольной сторонах. Авторы выявили, что в течение первого часа после облучения возбудимость сосудосуживающих нервов была повышена, что соответствовало спастическому периоду. Через час после облучения дозой, равной 80-90% эритемной, возбудимость сосудорасширяющих нервов повышалась, а возбудимость сосудосуживающих - понижалась, результатом чего являлось расширение капилляров. На второй день эти явления ослаблялись и постепенно исчезали, но возникали вновь соответственно 2-й и 3-й волнам эритемы. Таким образом, в этих опытах был установлен полный параллелизм между волнообразными изменениями тонуса сосудодвигательных нервов и течением эритемных реакций.

H.Langer (1927) при рентгеновском облучении *шейного симпатического нерва* кошки вначале наблюдал расширение зрачка, а затем полную блокировку нерва.

J.Rother (1928) показал, что при облучении рентгеновским излучением в дозах в "5,9 раз выше терапевтических" взвеси размельченной печени морских свинок не наблюдается изменений содержания в ней сахара. Также не оказали влияния лучи Рентгена на содержание сахара в оттекающей жидкости изолированной печени собаки. Облучение при тех же условиях области печени у неповрежденных кроликов вызывало резкую гипергликемию. В то же время у четырех кроликов с денервированными надпочечниками *рентгеновская гипергликемия* не наблюдалась, что свидетельствовало о роли *нарушений нейроэндокринной регуляции* в реализации эффектов облучения.

Zimmern & Bert (1929) при воздействии лучами Рентгена в дозах 2.000 Р на обнаженный ствол блуждающего нерва выявили *снижение возбудимости нерва, ослабление глазо-сердечного рефлекса и резкое изменение сердечного ритма*.

G.Gabriel (1929) при облучении в дозах 620-1240 Р рентгеновыми лучами правой стороны шеи кролика при экранировке сердца выявил *изменения электрокардиограммы, соответствующие изменению тонуса блуждающего нерва*.

R.Glauner (1933) предложил гипотезу, согласно которой возникающие при воздействии ионизирующих излучений биологически активные вещества образуются первично в вегетативной нервной системе и оказывают действие не через кровь, а через вегетативную нервную систему. *Симпатические и парасимпатические ганглии и окончания вегетативных нервов* автор рассматривал "самыми важными и самыми главными точками приложения действия ионизирующих излучений". Наряду с образованием биологически активных веществ он допускал также возможность действия на периферические окончания нервов веществ, образующихся и вне вегетативной нервной системы. Таким образом, впервые было указано на роль *нейротрансмиттерных и нейромодуляторных систем мозга* при радиационной патологии.

Одним из важных положений в радиобиологии является факт *влияния на радиочувствительность тканей их исходного состояния*. С.А.Никитин и Е.П.Максимчук (1933) впервые исследовали влияние функционального состояния нервной системы на лучевые реакции организма. При *экспериментальной лучевой болезни* у кроликов, вызванной 2.000 - 2.700 Р рентгеновского излучения, авторы выделили два этапа. Начальный, "рентгеношок" характеризовался наступающим через 10-15 минут после облучения возбуждением, быстро нарастающим и сменяющимся угнетением, судорожным припадком с криком, мочеиспусканием и дефекацией, заканчивающийся смертью в течение 45-90 минут после облучения. Авторы считали причиной "рентгеношока" воздействие на центральную нервную систему токсических веществ, образующихся в облученном организме. Конечный же этап является следствием глубокого нарушения жизненно важных структур. Эфирно-хлороформный или магниевый наркоз, данный во время или после облучения препятствовал возникновению "рентгеношока", что отражало его *нейрогенный механизм*.

М.И.Неменов (1935,1936) на основании экспериментальных и клинических наблюдений пришел к заключению, что общая ранняя реакция организма на облучение является результатом первой фазы воздействия ионизирующих излучений на *вегетативную нервную систему, фазы повышенного возбуждения.*

М.И. Неменов и Е.Н. Можарова (1938) при рентгеновском облучении в дозах 375 Р грудной части позвоночника и вегетативных узлов человека наблюдали *изменения температуры кожи.*

М.И.Неменов, П.С.Купалов, А.И.Науменко и Е.И.Бакин (1938) исследовали влияние ионизирующего излучения на *дыхательный центр.* Кошкам с удаленными большими полушариями и зрительными буграми подкладывался под продолговатый мозг препарат радона с активностью от 43 до 80 мКи. Через 15-30 минут после начала облучения дыхание животных становилось чаще и глубже и животные погибали при явлениях *гипервентиляции.*

А.В.Кантин (1938) при облучении радиом и лучами Рентгена шеи человека в 1,5-2 эритемных дозах наблюдал изменения моторики желудка, кислотности желудочного сока, а также глазо-сердечного и дыхательного рефлексов. При аналогичных условиях облучения К.Н.Чочиа (1938) проследил изменения углеводного и кальциевого обмена, а Ю.П.Аркусский и М.М.Минц (1938) - падение кровяного давления с одновременным учащением сердечного ритма и изменениями в электрокардиограмме. Изменения в сердечной деятельности, по мнению авторов, свидетельствовали о *раздражении блуждающего и симпатического нерва.*

Р.Г.Гуревич (1938) после трехкратного двустороннего облучения височных долей и теменной области кролика в дозах по 312 г или 937 Р однократно наблюдала *сдвиги формулы крови:* уменьшение числа лимфоцитов и увеличение псевдоэозинофилов.

Э.А.Фельдман (1939) при воздействии 15 % эритемной дозы рентгеновского излучения на голову человека наблюдал повышение температуры тела на 0,6-0,8°C, а в одном случае - снижение на 0,5°C. Эти эффекты автор считал результатом воздействия на *вегетативные центры головного мозга.* Облучения спинного мозга не вызывали повышения температуры.

Я.И.Гейнисман, Н.Б.Маньковский, А.А.Уманский (1939) при рентгенооблучении 4 эритемными дозами головы крыс при проведении биохимических исследований обнаружили изменения содержания аскорбиновой кислоты в больших полушариях и в мозжечке. Причем они показали, что изменение содержания аскорбиновой кислоты связано не с перераспределением ее в организме, а с усилением разрушения ее в мозге.

Я.Е.Шапиро (1941) выявил резкое нарушение *трофических функций* головного мозга при действии ионизирующего излучения. После попеременного битемпорального облучения собаки рентгеновским излучением при суммарных дозах свыше 2.700 Р за 4-6 сеансов за 10-12 дней он наблюдал тяжелую кахексию, гипогликемию и повышение чувствительности к инсулину.

М.И.Неменов (1938, 1950) отмечал, что преобладание симпатических или парасимпатических влияний при облучении находится в зависимости от *исходного функционального состояния* в момент облучения. *“Действие лучистой энергии сказывается прежде всего на нервных элементах, находящихся в состоянии возбуждения”.* Иными словами, люди и животные с уравновешенной нервной системой являются более радиорезистентными, чем люди и животные с неуравновешенной нервной системой.

Позже Е.И.Бакиным было показано, что *возбужденные участки коры в большей степени чувствительны к лучевому воздействию.* Эти данные соответствовали результатам, полученным М.И.Неменовым, который, повышая перед облучением деятельность мозга собак различными раздражителями, наблюдал более сильный поражающий эффект. Известно, что, *изменяя исходное функциональное состояние центральной нервной системы перед облучением, можно влиять на характер ее ответных реакций и на клиническое течение лучевой болезни в целом.* Например, в дальнейшем Ю.Г.Григорьевым (1958) было показано влияние различного исходного состояния

центральной нервной системы на развитие реакций, наблюдаемых непосредственно во время облучения.

Краткое изложение итогов пионерских исследований в нейрорадиобиологии представлено в таблице 1.1.

Таблица 1.1

ХРОНОЛОГИЯ РАЗВИТИЯ НЕЙРОРАДИОБИОЛОГИИ (1896-1945 гг.)

Дата	Открытие	Авторы
1896	<i>Действие лучей Рентгена на организм. Первый нейрорадиобиологический эксперимент. Возможность лечения с помощью рентгеновых лучей</i>	И.Р.Тарханов
1896	<i>Радиофосфен</i>	Т.Эдисон, Г.Брандес и Е.Дорн
1896	<i>Непосредственные поведенческие реакции на облучение</i>	Аксенфельд
1897	<i>Радиационная неврологическая симптоматика (парезы, параличи, дрожание конечностей, нарушения тактильной чувствительности)</i>	Удэн, Бартелеми и Дарье
1901	<i>Радиационная гибель организмов</i>	Кинбек
<i>начало XX века</i>	<i>Общая ранняя лучевая реакция - "Röntgenkater" - "рентгеново похмелье"</i>	Немецкие радиологи
1902	<i>Электрические реакции сетчатки под влиянием рентгеновых лучей</i>	Ф.Хиштедт и У.Нэйгел
1903	<i>Изменения возбудимости коры головного мозга при воздействии ионизирующего излучения</i>	М.О.Жуковский
1903	<i>Радиационное поражение церебральных сосудов. Установление большей радиочувствительности молодых особей</i>	Дж.Данич
1903	<i>Радиационные морфологические изменения в нейронах коры головного мозга</i>	Е.С.Лондон; С.В.Гольдберг; Г.Гейнеке
1904	<i>Утверждение примата сосудистых нарушений над патологией непосредственно нейронов при радиационном поражении нервной системы</i>	В.Шольц, Г.Оберштейнер
1906	<i>Радиационная задержка развития организма</i>	Форстерлинг
1906	<i>Признание высокой радиочувствительности нервной ткани</i>	Л.М.Горовиц
1906	<i>Установление "радиобиологического закона Бергонье-Трибондо", согласно которому нервная ткань считается радиорезистентной</i>	Ж.Бергонье и Л.Трибондо

Дата	Открытие	Авторы
1913	Радиационные изменения функционального состояния периферических нервов	В.Лазарус-Барлоу
1915	Радиационные нарушения вегетативной нервной системы. Установление высокой радиочувствительности вегетативной нервной системы. Роль парасимпатической нервной системы в реализации радиационного гипотензивного эффекта. Эффект нейромедиаторов для профилактики лучевых поражений	Г.Рикер
1918	Радиационные эпилептиформные припадки	Г.Бруннер и Г.Шварц
1920	Радиационное поражение мозжечка	Г.Бруннер
1922	Радиационная демиелинизация периферических нервов	Е.Рэдфилд, А.Рэдфилд и Д.Форбс.
1922	Радиационная токсемия	Пендеграсс и др.
1923	Теория о регулирующем действии ионизирующих излучений на вегетативную нервную систему и через нее - на организм в целом	О.Валмершаузер
1924	Центрально-нервный механизм радиационной гипотонии	О.Штраусс и Дж.Ротер
1924	Радиационное поражение вестибулярного анализатора	К.Л.Хилов
1926	Фазность радиационных изменений сосудодвигательных центров	Н.В.Лазарев и А.П.Лазарева
1926 - 1927	Радиационные поражения центральной нервной системы вследствие внутриутробного облучения при рентгенотерапии беременных	Дж.Запперт, М.Робинсон
1928	“Рентгенотерапия через воздействие на нервную систему”	М.И.Неменов
1928	Радиационная гипергликемия. Роль нарушений нейроэндокринной регуляции в реализации эффектов облучения	Дж.Ротер
1929	Радиационные изменения чувствительных нервных окончаний в коже	М.С.Лютерштейн и А.В.Рахманов
1930	Радиационное повреждение гематоэнцефалического барьера	Б.Н.Могиланский и Л.Д.Подляшук
1932	Радиационные психофизиологические эффекты (изменения условных рефлексов)	М.И.Неменов
1933	Нейрогенный характер “рентгеношока” при экспериментальной лучевой болезни. Влияние исходного состояния тканей на их радиочувствительность	С.А.Никитин и Е.П.Максимчук
1933	Радиационные дегенеративные изменения в нейронах коры и подкорковых узлах промежуточного мозга, а также атрофические дегенеративные процессы в нейронах бокового и заднего рогов спинного мозга (у молодых особей)	Д.Г.Шефер
1933	Сочетание радиационных сосудистых и нейрональных поражений в головном мозге Роль типа высшей нервной деятельности в реакциях нервной системы на облучение	Р.Лиман, П.С.Купалов и В.Шольц
1933	Радиационные изменения психики детей (ослабление памяти и внимания)	Г.Н.Эвергетова, С.И.Зиндберг и Р.В.Горяинова
1934	Гипотеза об “адаптации к радиоактивному влиянию”	П.О.Макаров
1936	Признание ганглиозных клеток вегетативных центров наиболее радиочувствительными элементами нервной системы. Радиационные изменения продукции спинно-мозговой жидкости	Д.Г.Шефер
1936	Первые радионейроэмбриологические эксперименты	А.А.Заварзин и др.
1937	Радиационные некрозы в паренхиме головного мозга при проведении рентгенотерапии	Дж.О’Коннел и А.Бруншвиц
1938	Установление зависимости радиocereбральных эффектов от дозы облучения	Л.М.Давыдов и др.

Дата	Открытие	Авторы
1939	Первое применение ЭЭГ для изучения радиocereбральных эффектов	Г.Давис и П.Давис
1939	Первые радионейроиммунологические исследования	Р.Альдерхалден
1941	Радиационные изменения в нервных элементах сердца и шейных симпатических узлах	И.М.Жданов
1942	Срыв высшей нервной деятельности и развитие “невротического состояния” после облучения	М.И.Неменов и В.В.Яковлева
1942	Кумуляция эффектов облучения	М.Б.Цукер

Таким образом, уже в первой половине XX столетия была убедительно показана высокая радиочувствительность вегетативной нервной системы и роль нейро-эндокринной регуляции в реакциях организма на облучение.

Первый, исследовательский, этап радиационной нейропсихиатрии характеризовался накоплением экспериментальных и клинических данных о влиянии “освещения лучами Рентгена и радия” на нервную систему и организм в целом. Научное наследие этого этапа представляет собой исключительную ценность, позволяя рассмотреть проблему нейропсихиатрических эффектов ионизирующих излучений изолированно от психогений экстремальных ситуаций.

Клинические наблюдения были представлены последствиями лучевой терапии и рентгенодиагностики, а также профессиональным облучением рентгенологов, экспериментаторов и рабочих, контактирующих с радиоактивными изотопами. Причем в течение длительного времени оставалась неясной зависимость расстройств от лучевого воздействия. Различные проявления этих расстройств (сонливость, головная боль, тошнота и др.) связывали сначала с психическими нарушениями, а в дальнейшем с интоксикацией нитридными газами и озоном, образующимися в помещениях рентгеновских кабинетов. Лишь в дальнейшем, с развитием радиационных технологий и радиобиологии выяснилось, что эти нарушения находятся в причинной зависимости от лучевого воздействия.

Многие авторы на основании экспериментальных исследований отрицали возможность радиационных структурных изменений в зрелой нервной ткани, а в тех случаях, когда после облучений массивными дозами эти изменения все же наблюдались, считали их вторичным результатом нарушения кровообращения. В то время в многотомном руководстве Мауег по рентгенотерапии в разделе, написанном Heineke & Pertes, было приведено следующее: “Центральная нервная система и при этом как ганглиозные клетки, так и нервные волокна и глия, относятся, по крайней мере у взрослых животных и человека, несомненно к наименее радиочувствительным элементам организма. Насколько мы знаем из экспериментальных и клинических наблюдений, в головном и спинном мозге могут наступать изменения лишь при дозах, которые во много раз превосходят дозы, применяемые при рентгенотерапии, т.е. при таких дозах, при которых любая живая ткань подвергается разрушению. Точно так же и в функциональном отношении центральная нервная система не реагирует на терапевтические дозы (т. 1, С. 791) [Цит. по М.И.Неменову, 1950].

Несмотря на то, что большинство рентгенотерапевтов и гистологов стояло на приведенных выше позициях, существовали и принципиально отличные взгляды. Так, М.И.Неменов (1928, 1935, 1938, 1950) считал, что радиобиология пошла по ложному пути, увлекшись морфологическим направлением. В результате нервная система выпала из поля зрения радиобиологов, а “... большой ряд весьма важных изменений в организме, развивающихся после освещения рентгеновыми лучами, был отнесен не за счет первичных изменений в нервной системе, а за счет токсических явлений в результате наводнения организма продуктами распада клеток”.

В заключение необходимо отметить научную необоснованность противопоставления “морфологических” и “функциональных” радиocereбральных эффектов, которое сохраняется и в наше время. Противоречивость дихотомии болезней на “функциональные” и “органические” заложена уже в самом определении

“функциональный” - означаящем внешнее проявление какого-либо свойства структуры. Как совершенно справедливо отмечает Д.С.Саркисов (1994), по современным взглядам структура и функция как одно из проявлений материи и движения представляют собой две воедино слитые стороны процесса жизнедеятельности. Прежнее мнение о большей лабильности функций, чем структуры, об опережающем характере функциональных изменений сравнительно с морфологическими сегодня является анахронизмом. Современный уровень знаний о живой материи дает основания категорично утверждать, что никакие, даже тончайшие функциональные изменения клетки не могут произойти без соответствующих им структурных изменений на внутриклеточном уровне.