

## Глава 2. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1. Введение

Дискуссионность проблемы нейропсихиатрических эффектов ионизирующих излучений сохраняется более столетия. Некоторые авторы возражают даже против самого факта постановки этой проблемы при облучении в дозах менее 20-60 Гр. Не разрешена эта проблема и в настоящее время: одни исследователи приводят убедительные данные о существовании радиационного поражения нервной системы при дозах менее 1 Гр, другие - не менее аргументированно настаивают на их отсутствии при дозах до 2-4 Гр и более. Причем противоречия заключаются не столько в регистрации самих психо-неврологических нарушений, сколько в определении роли ионизирующих излучений в их происхождении: *“Случается, что люди называют одно и то же разными именами. Слова несхожи, а смысл один...”* (Сэй-Сенагон, пер. со старояпон., X-XI в.).

К настоящему времени имеется огромная литература, посвященная радиоцеребральным эффектам. Охватить все источники нет возможности и нет необходимости: существуют монографии, обобщающие результаты по этой проблеме [Неменов М.И., 1950; Григорьев Ю.Г., 1958, 1963; Лившиц Н.Н., 1956, 1961; Лебединский А.В., Нахильницкая З.Н., 1960; Ливанов М.Н., 1962; Минаев П.Ф., 1962; Cleave V., Durward Ch., 1963; Kimeldorf D., Hunt E., 1965; Gilbert H., Kagan A., 1980; Mettler F.A., Moseley R.D., 1985; Давыдов Б.И., Ушаков И.Б., 1987; Давыдов Б.И. и соавт., 1991; Gutin P.H. et al., 1991; Ромоданов А.П. и соавт., 1993; Mettler F.A., Upton A.C., 1995 и др.], а также материалы научных конференций [“Реакция нервной системы на ионизирующее излучение”, Чикаго, 1960; “Эффекты ионизирующей радиации на нервную систему”, Вена, МАГАТЭ, 1961; “Реакция нервной системы на ионизирующее излучение”, Лос-Анжелес, 1962; “Действие ионизирующего излучения на нервную систему”, Ленинград, 1973; “Радиационный риск для развивающейся нервной системы”, Нюгерберг, 1985; “Изменение нервной системы человека при воздействии ионизирующей радиации”, Москва, 1989; “Актуальные и прогнозируемые нарушения психического здоровья после ядерной катастрофы в Чернобыле”, Киев, 1995 и др.], изучение которых мы настоятельно рекомендуем.

В предисловии к русскому изданию монографии Д.Кимельдорфа и Э.Ханта “Действие ионизирующей радиации на функции нервной системы” (1969) А.Б.Цыпин писал: “К 50-м годам интерес к проблеме действия радиации на нервную систему резко понизился. Зарубежные радиобиологи, считая нервную систему малочувствительной к радиации, почти не уделяли внимания этой проблеме, считая ее традиционно русской”. В то же время сами известные американские нейрорадиологи Д.Кимельдорф и Э.Хант отмечали, что наилучшим предисловием к их монографии служит высказывание Е.И.Комарова на II Международном конгрессе по радиационным исследованиям в 1962 г.: *“Немыслимо, чтобы организм [и мозг, по Б.И.Давыдову, И.Б.Ушакову (1987)] был просто пассивным зрителем своего собственного разрушения”*.

В данной главе обобщены результаты экспериментальных исследований изменений нервной системы при остром и хроническом облучении, которые выполнены после атомных бомбардировок Хиросимы и Нагасаки, то есть на “радиоэкологическом этапе” радиационной медицины и радиационной нейропсихиатрии.

## 2.2. Э ф ф е к т ы о с т р о г о о б л у ч е н и я

### 2.2.1. Радиационные нейро- и психофизиологические эффекты

#### 2.2.1.1. Системы афферентации и проблема радиочувствительности нервной системы

Ионизирующие излучения влияют на функциональное состояние нервной системы и поведение в результате как *прямого воздействия* на нервную систему, так и *косвенного*, за счет реактивности нервной системы на лучевое повреждение, вызываемое в других системах организма. При этом нервная реактивность, по мнению Д.Кимельдорфа и Э.Ханта (1969), может иметь большее интегративное физиологическое значение, чем прямое повреждение нервной системы в сверхлетальных дозах.

Изучение *биоэлектрической активности различных отделов нервной системы* является краеугольным камнем при нейро- и психофизиологических исследованиях влияния ионизирующих излучений. Нейрофизиологические эффекты при облучении носят *фазный характер*. Так, влияние ионизирующих излучений на периферический нерв вначале вызывает усиление спайковых потенциалов, скорости проведения и возбудимости. В дальнейшем, при продолжении облучения эти эффекты сменяются на противоположные с полной блокадой проводимости, что наиболее выражено в медленно проводящих волокнах в сравнении с быстро проводящими. Аналогичным образом ионизирующие излучения первоначально вызывают возбуждение центральной нервной системы: снижают пороги возникновения вызванных электрографической активности, вовлечения таламуса и спинальных рефлексов, а также повышают судорожную готовность мозга. С другой стороны, облучение в больших дозах вызывает угнетение рефлексов и активности центральной нервной системы.

Фазный характер ответа нервной системы на радиационное воздействие соответствует *трем фазам реакции организма на возрастающий стимул*, где выделяется 1-я фаза - превентивного торможения; 2-я - стимуляции и 3-я - запредельного торможения [Симонов П.Ф., 1962].

Облучение в дозах значительно меньших 0,01 Гр может действовать как *раздражитель нервной системы*, что подтверждалось регистрацией изменений биоэлектрической активности головного мозга. Вероятно, эти реакции являются результатом прямого возбуждения нейрональных или сенсорных структур.

Изменения, возникающие в *афферентных системах* под влиянием ионизирующих излучений, могут происходить на любом последовательном этапе вводе сенсорной информации: в избирательном преобразовании энергии и кодировании рецепторного ввода, в передаче этой информации сенсорным системам и в анализе (декодировании) ввода на различных уровнях центральной нервной системы [Brinkman R., 1962; Кимельдорф Д., Хант Э., 1969; Carpenter D. et al., 1978].

По мнению А.В.Лебединского и З.Н.Нахильницкой (1960), возможность наблюдения *радиофосфена* (светового ощущения при воздействии ионизирующих излучений) представляется бесспорной [Lipetz L.E., 1953,1955]. При действии рентгеновского излучения на сетчатки обоих глаз наблюдались явления, свойственные пространственному зрению. Ионизирующие излучения не преломляются в глазу и не вызывают флуоресценции глазных сред; световое ощущение обязано своим возникновением действию ионизирующих излучений на светочувствительные элементы сетчатки, которая в состоянии темновой адаптации глаза чувствительна к излучениям вплоть до своей крайней периферии. В соответствии с данными L.E.Lipetz (1955) можно предположить, что под воздействием ионизирующих излучений на глаз фосфен возникает в результате возбуждения молекул зрительного пурпура, т.е. вследствие *фотохимической реакции*. В то же время Д.Кимельдорф и Э.Хант (1969) оспаривают попытки объяснить радиофосфен выцветанием ретинального родопсина (зрительного пурпура), так как для этого требовались дозы облучения, в миллион раз большие, чем пороговые воздействия, необходимые для возникновения возбуждения. Пороговая величина дозы облучения

рентгеновского излучения для возникновения *радиофосфена*, по R.Pape & J.Zakovsky (1954), составляет всего около 0,5 мР при мощности доз 1,6-8,7 мР·с<sup>-1</sup>.

К.Motokawa et al. (1956,1957) и J.Umetsu (1956) использовали в качестве теста для выявления влияния рентгеновского облучения на глаз человека фосфен, возникающий при прохождении электрического тока через глазное яблоко - *электрофосфен*. Японские исследователи показали, что облучение в дозах 10-50 мР вызывало отчетливое повышение пороговой величины электрического тока для появления электрофосфена. Авторы предположили, что обнаруженный ими феномен обязан своим происхождением действию рентгеновых лучей на нервные элементы сетчатки.

V.Elenius & E.Sysimetsa (1957) наблюдали электрические явления в сетчатке при облучении рентгеновским излучением больных со старческой катарактой и туберкулезным иридоциклитом. По данным авторов, у человека пороговая доза для возникновения *реакции электроретинограммы* при кратковременной экспозиции (вспышка) составляет около 0,5 Р, что приблизительно в 1.000 раз превышает пороговую величину, необходимую для возникновения фосфенового эффекта. Причем сопоставление электроретинограмм, полученных при рентгеновском и световом раздражении, оказались практически идентичными.

Прямыми электрофизиологическими опытами было установлено, что действие ионизирующих излучений на сетчатку вызывает появление в ней слабых *электрических потенциалов* [Григорьев Ю.Г., 1963]. Р.И.Погосян и соавт. (1961) показали, что с увеличением интенсивности  $\gamma$ -излучения усиливаются биопотенциалы сетчатки и уменьшается их латентный период. При этом пороговая величина мощности дозы равнялась 0,001 Р·с<sup>-1</sup>. Авторы также обратили внимание на то, что электрическая реакция адаптированной к темноте сетчатки на  $\gamma$ -лучи <sup>60</sup>Со имела большое сходство с электроретинограммой.

D.Michel et al. (1980) получили ретинограмму после воздействия рентгеновского облучения культуры клеток сетчатой оболочки глаз крыс в условиях темновой адаптации. *Электроретинограмма после облучения* рентгеновским излучением была идентична таковой после воздействия светом. Было показано, что амплитуда электроретинограммы пропорциональна логарифму дозы облучения сетчатки [Цит. по Григорьеву А.Ю., 1991].

Б.Н.Савченко (1988) объяснял возможность возникновения *возбуждения в сетчатке* при непосредственном воздействии ионизирующих излучений квазикристаллической структурой мембран в которых возможна фотопроводимость, дырочная проводимость, миграция электронов, а также полупроводниковыми свойствами сетчатки.

Нарушения функциональных свойств сетчатки наблюдали при больших значениях доз ионизирующих излучений. Ц.М.Авакян (1958) на *электроретинограмме* отметил отчетливые изменения при облучении изолированного глаза лягушки в дозах 10-60 Р. В большинстве работ показано, что радиационные поражения зрительных путей и кортикальных проекций зрительного анализатора возможны при дозах, превышающих 400-500 Р [Лебединский А.В., Нахильницкая З.Н., 1960; Кимельдорф Д., Хант Э., 1969].

Мыши проявляют наиболее высокую чувствительность в отношении развития *лучевой катаракты*. По данным К.W.Christenberry & I.Furth (1951), у этих животных можно наблюдать помутнение хрусталика при облучении рентгеновскими лучами всего лишь в дозах 16-32 Р. Пороговые же дозы развития катаракт у обезьян, по данным D.J.Kimeldorf (1962), значительно выше: 75 *фэр* для быстрых нейтронов, 500 *фэр* для  $\gamma$ -квантов (<sup>60</sup>Со) и 825 *фэр* для тепловых нейтронов. Причем нейтроны в дозе 0,5 Гр вызывали значительное число случаев помутнений хрусталика, которые были достаточно выраженными для того, чтобы явиться помехой для прохождения света и, по-видимому, зрительному восприятию. N.Fujii et al (1986) после облучения головы в дозе 1,5 Гр отметил через 1-6 месяцев увеличение в хрусталике D-аспартат, сопровождающееся развитием *помутнения хрусталика*. Содержание D-аспартата рассматривается как индикатор *процессов старения*. Считается, что минимальная *катарактогенная доза* (для человека) составляет 3-5 Гр [Москалев Ю.И., 1991]. В то

же время международные эксперты МАГАТЭ (1992) привели данные о том, что пороговой дозой для радиационной катаракты у человека является лишь 0,5 Зв при однократном облучении.

Радиационная патология *органа слуха* описана при дозах облучения, превышающих 400-500 Р (как правило, 1.000-6.000 Р). В то же время были предприняты попытки радиогенного улучшения акустической чувствительности, что дало некоторые положительные результаты при облучении в дозах 500 Р [Hendricks J., Smith J.C.]. Однако, O.Novotny (1952) наблюдал при дозах более 1.000 Р повышение *аудиторного порога возникновения микрофонного потенциала улитки*, что отражало снижение проводимости в улитке. М.Я.Козлов (1958) отметил у морских свинок признаки *потери проводимости в улитке* при дозах общего облучения более 350 Р. Д.Кимельдорф и Э.Хант (1969) настаивали на признании радиочувствительности рецепторных волосковых клеток органа слуха.

Нарушения функции *вестибулярного анализатора* после облучения наблюдались в его периферическом и центральном отделах. J.Ross, S.Leavitt, E.Holst, C.Clemente (1954) описали появление *нистагма* у обезьян после облучения головы в дозе 3.000 Р. Н.Quastler (1957) при воздействии ионизирующего излучения на голову хомяка в дозах 7.500 Р обнаружил ряд *лабиринтных явлений* - вращательные движения, нарушения ориентации в пространстве. З.А.Янсон (1957,1958,1961) показал резкое повышение *лабиринтного рефлекса на мышцы конечностей* сразу же после тотального облучения кроликов в дозе 1.000 Р. Изменения тонических лабиринтных рефлексов были подтверждены и на децеребрированных животных. Анализируя эти опыты, М.Н.Ливанов (1962) пришел к заключению о том, что после общего облучения в дозах 800-1.000 Р наблюдается повышение возбудимости и раздражение коры и центров промежуточного и продолговатого мозга. В качестве одной из причин этого явления он приводил усиление поступающей с периферии афферентации.

Ионизирующие излучения как при местном, так и общем воздействии вызывают отчетливые изменения функционального состояния *сомато-сенсорной афферентной системы*. Н.А.Рокотова и И.М.Горбунова (1957) провели эксперименты, показавшие возбуждающее действие  $\beta$ -излучателя  $^{32}\text{P}$  на *рецепторы кожи и слизистой оболочки*. Исследователи наблюдали повышение двигательных и секреторных пищевых условных рефлексов после воздействия на кожу плоского аппликатора, содержащего  $^{32}\text{P}$ , в дозе 2 Р. В дальнейшем наблюдали некоторое угнетение с последующей нормализацией рефлексов. Непосредственно после местного воздействия рентгеновским излучением на стопу кролика в дозе 500 Р наблюдали периодическое появление *"спонтанной" электрической активности в кожных нервах*, а также усиление реакции ЭЭГ на тактильное раздражение [Ливанов М.Н., Делицына Н.С., 1956; Делицына Н.С., 1969].

Я.И.Гейнисман и Е.А.Жирмунская (1952) провели экспериментальные исследования о влиянии рентгеновского излучения в дозе 5.400 Р на *кожные рецепторы* лягушки. Авторы показали, что через несколько минут после воздействия отмечаются изменения электрической реакции кожного нерва в ответ на раздражение кожи.

В экспериментах было показано повышение порога *болевых реакций* после облучения. У морских свинок этот феномен обнаруживался при общем облучении их в дозе 10.000 Р. Доза 5.000 Р таких явлений не вызвала [Andrews H.L., 1957].

В литературе имеются указания о нарушениях при облучении *интероцептивного анализатора* или *сомато-висцеральной афферентной системы*. Этой системе придается решающее значение в реакции целостного организма на действие ионизирующих излучений. Обнаружены отчетливые изменения интероцептивных рефлексов с сосудистых рефлексогенных зон: *синокаротидной области* (И.А.Пеймер, 1952; А.С.Мозжухин, 1953, 1954, 1956; Р.М.Любимова, 1955), *сосудов и ткани лимфатических узлов* (Ю.М.Зарецкая, 1956), *механорецепторов мочевого пузыря и хеморецепторов тонкого кишечника* (В.А.Черниченко, 1955), *прямой кишки* (Н.С.Делицына, 1955; Т.В.Попова, 1956), *желудочно-кишечного тракта* (Н.А.Лапшин, 1955; Т.В.Попова, 1956), *баро- и терморецепторов желудочно-кишечного тракта* (Т.К.Джаркьян, 1956), *хеморецепторов костного мозга* (И.А.Шевченко, С.И.Эренбург,

1954). Наиболее характерной чертой изменений интероцептивных рефлексов при облучении является фазность их протекания [Лебединский А.В., Нахильницкая З.Н., 1960; Кимельдорф Д., Хант Э., 1969].

Следовательно, вопреки распространенному мнению о невозможности детекции ионизирующих излучений органами чувств, существует достаточно много работ, ставящих под сомнение положение о “невидимости” или “неосвязаемости” этих излучений. Наибольшей радиочувствительностью обладают *зрительная и сомато-сенсорная* (включая *сомато-висцеральную*) *афферентные системы*. Эти системы имеют также наибольшее информационное значение [Шмидт Р., 1984].

Кимельдорф Д. и Хант Э. (1969) отмечали, что ионизирующие излучения являются своеобразным фактором в отношении организации нервной системы. За исключением действия ионизирующих излучений на фотохимические процессы, нет других данных о том, что эти излучения представляют собой адекватный или даже эффективный раздражитель для каких-либо рецепторных систем. Пути радиационной стимуляции остаются невыясненными. Высказаны гипотезы о непосредственном влиянии ионизирующих излучений на энергочувствительные *синаптические процессы* и о существовании *радиационных рецепторов*, среди которых названы обонятельные и вкусовые рецепторы, а также рецепторы химической чувствительности в мозговом стволе. Рассмотрена возможность участия *фоточувствительных систем* в раздражающих эффектах ионизирующих излучений.

А.Б.Цыпин (1955), А.Б.Цыпин и Ю.Г.Григорьев (1960) высказали положение, что ионизирующие излучения могут привести к *повышению возбудимости самих рецепторов к адекватному раздражителю*. В результате такого действия на рецепторы адекватные раздражители, бывшие до облучения подпороговыми, после облучения могут стать надпороговыми и вызвать ответную реакцию анализатора. Кроме того, авторы показали, что среднее время возникновения реакции нервной системы на облучение в зависимости от мощности дозы облучения описывается типичной для электрического раздражителя кривой Горвега-Вейса.

В исследованиях, выполненных в лаборатории М.Н.Ливанова, получил развитие применительно к ионизирующим излучениям известный *психофизический закон Вебера-Фехнера*, описывающий зависимость интенсивность ощущения от силы раздражителя. Кроликов подвергали общему  $\gamma$ -облучению с мощностью дозы  $1,53 \text{ Гр}\cdot\text{мин}^{-1}$ . В течение всего времени облучения велась непрерывная запись биоэлектрической активности мозга. После 7 мин лучевого воздействия одновременно увеличивали мощность дозы до  $4,59 \text{ Гр}\cdot\text{мин}^{-1}$ , т.е. на  $3,06 \text{ Гр}\cdot\text{мин}^{-1}$ . У животных возникали отчетливые изменения биопотенциалов коры головного мозга в момент начала дополнительного лучевого воздействия [Григорьев А.Ю., 1991].

Однократное общее рентгеновское облучение кроликов в дозе 10 Р вызывало изменение времени *флексорных рефлексов* задней конечности [Кудрицкий Ю.К., 1955; Федорова И.В., 1958]. Изменения функции *периферических нервов* и *сегментарных рефлексов* наблюдали уже при дозах 1-10 мГр. Обращено внимание на большую радиочувствительность *медленно проводящих волокон*, чем быстропроводящих. Считают, что афферентные нервы и пути спинного мозга более радиочувствительны, чем элементы двигательной системы. Прослежены радиогенные изменения на уровне *структуры рецепторов, нервно-мышечного соединения, спинного мозга*. Необходимо отметить, что в последних случаях, также как и при облучении периферических нервов, в большинстве работ радиационные эффекты наблюдались при очень высоких дозах облучения, как правило превышающих десятки и сотни грей [Лившиц Н.Н., 1961; Ливанов М.Н., 1962; Кимельдорф Д., Хант Э., 1969].

Высокая радиочувствительность была установлена для *стволовых центров*. Так, облучение гипофизарно-промежуточной области у людей рентгеновским излучением в дозе всего 10 Р вызывало повышение проницаемости капилляров руки и фазное изменение кожного сопротивления. Эти реакции объяснялись большой чувствительностью *вегетативных центров* к облучению [Pape R., Branter K., Jasky K., 1953; Hecht H., Neumaier A., Thurnher B., 1953].

A.Zuppingер (1953) подчеркивал участие *вегетативных иннервации* в реакции на облучение, обращая внимание на эффективность назначения препаратов,

подавляющих *симпатический и парасимпатический отделы вегетативной нервной системы* в целях подавления общей реакции организма на облучение. З.Н.Нахильницкая (1957) наблюдала изменения функционального состояния *постганглионарных симпатических волокон* после общего облучения в дозе 600 Р.

А.В.Лебединский (1962) обратил особое внимание на чувствительность *вегетативной нервной системы* к действию ионизирующих излучений, подчеркивая значение нарушений *гипоталамуса*. Им была высказана гипотеза об особой чувствительности к ионизирующим излучениям *синаптических образований* с развитием стойкой деполяризации синаптических мембран и нарушением системы ацетилхолинэстеразы.

Г.З.Абдуллин (1962) рассмотрел сравнительную радиочувствительность различных отделов головного мозга по изменению их функций и пришел к заключению о том, что легче и быстрее при действии ионизирующих излучений изменяются функции *средне-мозговых образований*. *Вегетативные условные рефлексы* изменялись более резко и при меньших дозах облучения, чем двигательные условные рефлексы. Автор отметил преимущественное поражение ионизирующими излучениями функций *подкорково-стволовых образований головного мозга* (гипоталамус, продолговатый мозг).

Повышение возбудимости *гипоталамуса* в виде учащения биопотенциалов, полиритмии, острых волн и спайковых разрядов было выявлено Н.П.Смирновой (1958, 1969) при тотальном облучении кошек в дозе 50 Р. Изменение функционального состояния гипоталамуса играло немаловажную роль в развитии выделенной автором *лучевой вегето-сосудистой дистонии*.

Т.А.Королькова (1958) показала, что рентгеновское излучение в дозах 5,10, 25 и 50 Р при однократном тотальном воздействии усиливает процессы *коркового возбуждения*. Стимулирующее действие ионизирующего излучения в дозе 25 Р проявлялось уже в день облучения, а при дозе 5 и 10 Р - на следующие сутки. При обследовании людей, подвергшихся воздействию ионизирующих излучений в дозах, близких к предельно допустимым, были обнаружены отчетливые изменения условных рефлексов, свидетельствовавших о нарушении подвижности и уравновешенности основных корковых процессов [Ливанов М.Н., 1962].

Таким образом, дозы облучения 0,05, 1, 2, 5 и 10 Р при однократном внешнем облучении являются уже достаточными, чтобы считать возможным обнаружить следовые функциональные изменения в нервной системе. Приведенные значения доз облучения не могут со всей убедительностью рассматриваться в качестве пороговых для различных отделов нервной системы, однако, есть все основания полагать, что выявленные *изменения в нервной системе являлись первичными* по отношению к сосудистым и другим нарушениям, вызываемых действием ионизирующих излучений. Нельзя исключить, что любое воздействие этих излучений оказывает альтерирующее действие на биосубстраты, что, в свою очередь, ведет к представлению об отсутствии пороговых доз в первичных реакциях на облучение. Поэтому можно предположить, что даже и естественный радиационный фон постоянно наносит поражение отдельным элементам биосубстрата, но ввиду наличия репарационных процессов организм справляется с этим действием. Развитие патологического процесса наступает лишь с того момента, когда степень повреждающего влияния начинает превосходить возможности репарации, где могут обнаруживаться пороговые зависимости. Причем возможно существование расхождения порогов чувствительности и порогов повреждающего действия ионизирующих излучений, т.е. необходимо различение понятий *радиочувствительности и радиопоражаемости*. [Ливанов М.Н., 1962].

П.Д.Горизонтов (1964) писал: "... в радиобиологии не следует путать понятия *радиочувствительности и радиопоражаемости*...". А.Г.Свердлов (1984) считал, что сочетание классических и новейших методов исследования самих нейронов и их ансамблей - залог успеха в исследованиях радиорезистентности и радиопоражаемости центральной нервной системы. Категорически против разделения этих двух понятий выступает С.П.Ярмоненко (1989). В то же время, по мнению А.Ю.Григорьева (1991), установленное свойство нервной системы реагировать на воздействие ионизирующих

излучений физиологическими реакциями позволяет дифференцированно подходить к радиочувствительности и радиопоражаемости, между которыми различия в диапазоне доз могут достигать 5–6 порядков. При этом необходимым является учет также *индивидуальных* радиочувствительности и радиопоражаемости, обнаруживающими зависимость от исходного функционального состояния организма, а также неспецифической его реактивности.

### 2.2.1.2. Спонтанная и вызванная биоэлектрическая активность головного мозга

Подводя итоги более чем десятилетних исследований влияния ионизирующих излучений на нервную систему, М.Н.Ливанов (1962) пришел к заключению, что изменения в коре головного мозга при облучении в значительных дозах (500–1.000 Р) носят *фазный характер*. Они заключаются в начальном кратковременном повышении функционального состояния коры, сменяющемся глубоким и длительным его угнетением. Эти сдвиги в функциональном состоянии коры головного мозга широко отражаются во всех органах и тканях облученного организма. При облучении в дозах около 1.000 Р регистрировалась *эпилептическая активность в коре и стволе мозга*. В экспериментах с односторонним разрушением *ретикулярной формации среднего мозга* показано, что изменения функционального состояния коры головного мозга зависят от влияний с периферии, реализующихся через *неспецифическую активирующую систему головного мозга*. При этом, в процесс несомненно вовлекаются *вегетативная нервная система* и многочисленные *гуморальные механизмы*. В основном действие ионизирующих излучений сводится к *ослаблению нервных процессов* с формированием раздражительной слабости.

Ю.Г.Григорьев (1963) в качестве показателя оценки чувствительности центральной нервной системы к ионизирующим излучениям использовал *ЭЭГ непосредственно во время облучения*, т.е. регистрировал ранние реакции головного мозга на облучение. Это впервые дало возможность установить пороговую дозу излучения для оценки функциональной чувствительности нервной системы в условиях непосредственного действия ионизирующих излучений. Суммарная доза, при которой автор обнаружил изменения биопотенциалов мозга для мощности дозы  $0,013 \text{ Р}\cdot\text{с}^{-1}$ , составляет 0,05 Р, что в 20–50 раз ниже тех доз, которые приводили к устойчивым нарушениям. Ю.Г.Григорьев (1963) заключил, что биологическое действие ионизирующих излучений по своему существу, по-видимому, можно считать беспороговым, но по форме своего проявления на более высоком биологическом уровне, там где наблюдаются явления компенсации и восстановления, это действие носит вид пороговых ответных реакций. *Зависимость эффекта от величины дозы* наилучшим образом описывается *S-образной кривой*.

Другие авторы изменения ЭЭГ описывали лишь при действии значительно больших доз. М.Ветто (1970) считал, что *минимальная доза*, вызывающая существенные изменения ЭЭГ, составляет 4,5 Гр, что значительно меньше таковой для морфологических паттернов – 7,6 Гр. Показано, что большие дозы облучения вызывают увеличение амплитуды и урежение волн на ЭЭГ, при этом считается, что изменения связаны, главным образом, с *пострадиационным повышением синаптической возбудимости*. При облучении обезьян в дозах 4.500–6.000 Р наблюдали появление *спайков, эпилептиформных разрядов и замедление ритмов ЭЭГ*. При облучении головы крыс в дозах 9.000–10.000 Р выявили *замедление частоты колебаний ЭЭГ*, сочетавшееся со снижением уровня *серотонина* в головном мозге, а также *угнетение биопотенциалов мозга* вплоть до “биоэлектрического молчания” [Andrews H.L. et al., 1953; Bailey O.T. et al., 1958; Ruebe W., 1959; Speck L.B., 1962; Nair V. et al., 1963; Sato M., 1978; Давыдов Б.И. и соавт., 1991].

При облучении в дозах 200 и 400 Р наблюдались *спайковые разряды в гиппокампе* при отсутствии каких-либо клинических признаков неврологического повреждения или лучевой болезни [Gangloff H., 1962; Haley T., 1962]. Кроме того, Т.Хэли (1962) отметил, что облучение в дозе 400 Р вызывало непосредственное увеличение *быстрых низковольтных* колебаний биопотенциалов и снижение количества *медленной* ритмики ЭЭГ. В.А.Хасабова (1969) уже в первые часы после облучения в дозах 60, 100 и 400 Р

выявила увеличение выраженности и амплитуды *высокочастотного диапазона биоэлектрической активности* в двигательной, лобной, затылочной, орбитальной, височной областях коры, таламусе, гиппокампе и стриопаллидарных ядрах. При этом степень ранней активации не зависела от дозы облучения.

Б.И.Давыдов и И.Б.Ушаков (1987), считают, что *первая фаза - фаза активации* - вряд ли является специфической только для радиационного фактора. Ю.Г.Григорьев (1982) расценивает ее как временную десинхронизацию корковой электрической активности, возникающую вслед за включением источника облучения ("on" - эффект). Прекращение облучения также приводит к десинхронизации ("off" - эффект). Десинхронизация ЭЭГ, сопровождающаяся усилением  $\beta$ -активности в результате восходящего активирующего влияния ретикулярной формации, считается наиболее универсальной реакцией, возникающей при действии многих факторов среды. Для *второй фазы* изменений биоэлектрической активности характерны *замедленные* ( $\theta$ - и  $\delta$ -активность) и *нерегулярные волны*, а также периодические *пароксизмальные волны* и *судорожные пиковые разряды* [Ross J.A.T. et al., 1954].

Исследования Грузинской школы радионейробиологов (К.Ш.Надарейшвили, О.С.Бакрадзе 1968; О.С.Бакрадзе, 1971; К.Ш.Надарейшвили и соавт., 1972-1978) были сосредоточены на изучении *биоэлектрической активности различных структур мозга непосредственно при облучении*. Сразу после начала облучения ( $67-75 \text{ мГр}\cdot\text{с}^{-1}$ ) наблюдали изменения биоэлектрической активности в хиазме, оптическом тракте, латеральном колленчатом теле, первичной и вторичной зрительных областях коры, ретикулярной формации среднего мозга, гипоталамусе, гиппокампе, моторной, сомато-сенсорной и лимбической коре. В наибольшей степени изменения были выражены в *обонятельной луковице, гипоталамусе и лимбической системе*. При *гемилатеральном облучении* были получены весьма противоречивые результаты, касающиеся межполушарных асимметрий при облучении. В итоге авторы пришли к заключению о том, что происхождение судорог связано с непосредственным действием ионизирующих излучений на нервные клетки, их ансамбли и глионейронные связи. При дозах 90-100 Гр происходило заметное угнетение *вызванных потенциалов* в ретикулярной формации и зрительном тракте. В дальнейшем наблюдали восстановление вызванных потенциалов, исключая кору головного мозга, где нормализации вызванных ответов не наблюдалось. Авторы пришли к выводу о том, что угнетение вызванных потенциалов является наиболее ранним показателем нарушений биоэлектрической активности при облучении. В эксперименте с гемилатеральным облучением мозга кроликов в диапазоне 80-120 Гр изменения вызванных потенциалов, также как и судорожная активность была билатеральной. Н.Р.Кикнадзе (1975) и Р.Н.Кордзадзе и соавт. (1983) отметили выраженные изменения в низкочастотных ритмах у облученных кошек в стадии *глубокого медленноволнового сна*, а менее выраженные - в *парадоксальной фазе сна*, когда регистрировались высокие спайковые разряды.

Таким образом, несмотря на очень высокую радиочувствительность биоэлектрической активности головного мозга, отмечается огромный разброс величин доз облучения, при которых наблюдали те или иные изменения ЭЭГ, а также неоднозначность толкования паттернов ЭЭГ. Поэтому до настоящего времени сохраняется актуальность причины *дискуссии о пригодности ЭЭГ как критерия функциональных или органических радиационных изменений головного мозга*.

После рентгеновского облучения в дозе 35 Гр через 24-72 ч в правой зрительной области коры обезьян обнаружили снижение амплитуды *зрительных вызванных потенциалов* [Caveness W.F., 1968]. Т. Minamisawa et al. (1972, 1977) также наблюдали постепенную редукцию *зрительных вызванных потенциалов* у кроликов при дозах облучения 1-3 Гр однократно или 3-30 Гр фракционно. В то же время Л.Д.Динер (1971) после общего рентгеновского облучения кошек с мощностью дозы  $1,5 \text{ мГр}\cdot\text{с}^{-1}$  наблюдал, наоборот, увеличение амплитуды позитивной фазы *вызванных потенциалов на световой и механический раздражители* в мезенцефалической ретикулярной формации, сенсомоторной области коры и переднем гипоталамусе. Т.С.-к. Кафарова (1973) показала изменения вызванной электрической активности структур



зрительного анализатора в зависимости от различного функционального состояния ретикулярной формации до и после рентгеновского облучения.

А.В.Мцхетадзе (1972,1984) в исследованиях эффекта передачи возбуждения в *симпатических вегетативных ганглиях* непосредственно во время облучения показал, что их биоэлектрическая активности изменяется как результат *прямого действия ионизирующих излучений*. Однако, В.Ю.Большаков и А.Г.Свердлов (1989) привели данные о высокой радиорезистентности мембранных структур, обеспечивающих проведение нервных импульсов через симпатический ганглий. Авторы предположили, что возможные нарушения функционирования синаптических механизмов при действии высоких доз ионизирующих излучений не являются определяющими в развитии ЦНС-синдрома острой лучевой болезни.

Развивая положение о высокой радиочувствительности нервной системы, С.И.Пеймер, А.О.Дудкин и А.Г.Свердлов (1985) выявили *непосредственное активирующее влияние ионизирующих излучений в дозах 6-8 мГр на эндогенный (пейсмекерный) механизм генерации нервных импульсов*. Характер реакций нервных клеток соответствовал той активации гиппокампа, которая описана при ориентировочном поведении. С.И.Пеймер и соавт. (1988) отметили, что описанные лучевые реакции обладают характерными признаками функциональных ответов на раздражители, что позволяет их рассматривать с общефизиологических позиций. При этом авторы считали, что исходно высокочастотные нейроны (более 4 Гц) и предположительно содержащие большие количества цАМФ более радиорезистентны.

А.О.Дудкин (1987) после рентгеновского облучения в дозах 6-8 мГр среза гиппокампа крыс наблюдал отчетливые изменения частоты спонтанной импульсной активности. Вывод о *непосредственном действии столь малых доз ионизирующих излучений на нейроны* был сделан на том основании, что при замещении стандартного инкубационного раствора на раствор без ионов кальция (при таких условиях нарушается прежде всего синаптическое проведение, т.к. для высвобождения медиаторов необходимо вхождение в синапс кальция) динамика реакции на облучение не отличалась от таковой при стандартных условиях. При этом характер реакции нейронов соответствовал тому типу активации гиппокампа, которая характерна для ориентировочного поведения.

По мнению Б.И.Давыдова и И.Б.Ушакова (1987), проведенные эксперименты свидетельствуют о том, что радиочувствительность биоэлектрической активности сравнима с радиочувствительностью поведенческих реакций избегания облучения. Б.И.Давыдов и И.Б.Ушаков (1987) обратили внимание на то, что *биоэлектрической и нейрохимической активности гиппокампа (палеокортекса) - "сердца лимбической системы"*, компаратора, детектора ошибок, акцептора результата действия, детектора прагматической неопределенности и т.п.,- придается все большее значение в объяснении нейрофизиологических явлений после облучения.

В.Б.Дутов, А.Г.Свердлов, А.А.Кузнецов (1989) считают, что существуют экспериментальные и теоретические основания, позволяющие рассматривать *импульсные ионизирующие излучения большой мощности при короткой экспозиции как физические раздражители, а соответствующие лучевые функциональные реакции мозга трактовать как ответы на такое раздражающее действие*. Авторы облучали головы пациентов импульсным рентгеновским излучением. Каждая экспозиция включала в себя три импульса длительностью 20 нс при мощности дозы 1 Гр·с<sup>-1</sup> (с учетом всей экспозиции). Мощность дозы, создаваемая одним импульсом составляла 1,7·10<sup>3</sup> Гр·с<sup>-1</sup>, а поглощаемая доза за 1 экспозицию - 0,1 мГр. Воздействие проводилось в режиме единичных экспозиций или при частоте стимуляции 3,10 и 20 Гц. Обследованы больные шизофренией с дефицитарной (апат-абулической) симптоматикой и контрольная группа здоровых. Наряду со спектральным анализом ЭЭГ проводилось когерентное накопление вызванных потенциалов.

В группе здоровых не было выявлено практически никаких изменений в психическом статусе и по результатам спектрального анализа ЭЭГ и вызванных потенциалов. Авторы предположили, что психически здоровые люди достаточно устойчивы к воздействию малых доз мощного импульсного рентгеновского излучения, хотя и не исключали индивидуальных особенностей.

Переживания больных шизофренией по выраженности и многообразию довольно точно коррелировали с глубиной поражения психики. Чаще всего больные непосредственно в момент воздействия ощущали “внезапный удар” или неопределенные ощущения “внутри головы”, иногда наплывы воспоминаний, кратковременную актуализацию галлюцинаторных переживаний. Сразу после завершения сеанса практически все больные отмечали исчезновение тревоги, своеобразную “легкость в теле”, бодрость, активность. Спектральный анализ ЭЭГ показал, что непосредственно в момент облучения развивается реакция десинхронизации, которая длилась до 20-40 с. Ритмическая стимуляция приводила к частотно-зависимым эффектам в резонансной области спектра. Действие импульсного рентгеновского излучения в динамике сна характеризовалось как слабый раздражитель с некоторыми особенностями: его влияние не осознавалось в фазе засыпания и дремоты. Импульсное рентгеновское излучение убыстряло динамику сна и усугубляло его. Когерентное компьютерное накопление вызванных потенциалов (20 реализаций) позволило выделить и описать полифазные колебания потенциалов при биполярном и униполярном отведениях. Наиболее постоянный и значимый поздний негативный компонент вызванных потенциалов имел пиковую латентность 250-270 мс и, по мнению авторов, вероятно, являлся аналогом послеразряда, так как был явно связан с доминирующим  $\alpha$ -ритмом. В.Б.Дутов, А.Г.Свердлов, А.А.Кузнецов (1989) пришли к заключению, что проведенные исследования позволяют считать доказанным наличие стимулирующего воздействия импульсного рентгеновского излучения, где эффект зависит от мощности дозы.

Значение этих работ трудно переоценить. Фактически авторами зарегистрированы и описаны *радиационные вызванные потенциалы головного мозга*. Очевидна научная смелость и творческая новизна исследований. Дальнейшее использование вышеизложенных методологических подходов может позволить разработать принципиально новые методы диагностики, прежде всего - психических расстройств, а также существенно расширить представления о действии ионизирующих излучений на нервную систему. Таким образом, в очередной раз подтверждается тезис о том, что радиационная нейропсихиатрия способна внести существенный вклад в развитие базисных неврологии и психиатрии.

### 2.2.1.3. Поведенческие и неврологические реакции

В серии экспериментов было показано, что ионизирующие излучения при общем облучении в дозах 30-120 Р может являться рефлекторным раздражителем, оказывая влияние на *поведение* животных [Garsia J. et al., 1955-1957; Garsia J., Kimeldorf D., 1957]. По мнению Б.И.Давыдова и соавт. (1989) “ядром” всего спектра *пострадиационных поведенческих сдвигов* являются *измененные биологические мотивации*.

C. Biagini & M. di Paola (1962), Н.Н.Лившиц (1964) и ряд других авторов вновь подтвердили положение о том, что повышенная реакция на ионизирующие излучения наблюдается у субъектов со *слабой или неуравновешенной нервной системой* или с *неврозом*.

S.P.Kerneк & D.J.Kimeldorf (1975) на креветках продемонстрировали *поведенческий и электрофизиологический ответ* на воздействие ионизирующего излучения. При облучении рентгеновским излучением с мощностью 52 Р·с<sup>-1</sup> большинство интактных креветок избегало дальнейшего облучения путем бегства в экранированную секцию испытательной камеры. *Избегательный ответ* сохранялся и после удаления “глазных стебельков” и “антенн”. Значительная избегательная активность наблюдалась при частичном облучении тела, которая показала существование радиационно-чувствительных рецепторов в абдоминальной области. Электроретинограмма, вызванная  $\beta$ - и рентгеновским источниками, была практически идентичной таковой при стимуляции видимым светом. Электрофизиологические данные свидетельствовали о том, что глаз, антеннулы и, возможно, хеморецепторы, абдоминального сегмента служат путями детекции ионизирующих излучений.

К.Т. Wheeler & К.А. Hardy (1985) наблюдали проявления *ретроградной амнезии* с порогом эффекта 0,001 Гр. Другие исследователи, не наблюдая нарушений прохождения электрошокового лабиринта при дозах более 20 Гр, предполагали о радиостойчивости функции памяти [Кимельдорф Д., Хант Э., 1969; Mu Z., Chen H., 1980]. Н.Г. Даренская и соавт. (1994) не выявили значимого влияния воздействия ионизирующих излучений в дозе 1 Гр на способность крыс к выполнению *заученного навыка* и к *обучению* после облучения.

И.О. Санеблидзе и соавт. (1989) пришли к заключению, что общее облучение крыс в дозах 3,0-3,5 Гр вызывает угнетение *условнорефлекторной памяти*, не нарушая реакции на безусловный раздражитель. При этом же наблюдался выраженный дефицит высшей нервной деятельности, возможно, связанный с резким усилением реакции страха.

Наряду с работами, показывающими высокую радиочувствительность поведенческих и психофизиологических реакций, приводятся данные о *значительной устойчивости высокомотивированного поведения* при дозах облучения 3,5-20 Гр и более, несмотря на развитие как симптомов первичной лучевой реакции, так и ряда неврологических симптомов [Davis R.T., 1965]. У обезьян некоторые нарушения процессов *обучения и памяти* регистрировались при дозах более 4 Гр, хотя результаты исследований были противоречивыми. Описаны радиационные эффекты сужения объема *внимания* и общего “психологического” или “жизненного пространства”; снижение общей *двигательной активности*, ухудшается *предметно-направленная деятельность* и “*сообразительность*”, нарушается *двигательная координация*. Причем, по мнению G.W. Meier (1962), можно отличить изменения поведения в результате как естественного старения, так и в результате *старения, вызванного облучением*. Отмечено, что *слабо мотивированное поведение* относительно легко нарушается облучением, в то время как *более мотивированное* изменяется значительно меньше и при гораздо больших дозах. Зависимость “доза-эффект” в отношении “*недееспособности*”, вероятно, имеет сложный характер и изобилует противоречиями в различных работах [Brown W.L., Mc.Dowell A.A., 1962; Wickler J.E., Brown W.L., 1965; Кимельдорф Д., Хант Э., 1969; Давыдов Б.И., Ушаков И.Б., 1987; Давыдов Б.И. и соавт., 1991].

Наиболее объективным симптомом первичной реакции на облучение является *рвота*. При общем  $\gamma$ -облучении у обезьян рвота наблюдалась при дозах 1,2-1,75 Гр. Объяснением происхождения радиационной рвоты служат нейрохимические гипотезы с данными о повышении эндорфинов, изменениях в холинергических и дофаминергических системах мозга. Зависимость “доза-эффект” по критерию *рвоты* при высоких и сверхвысоких дозах значительно усложняется, где отмечаются явления “насыщения” кривой “доза-эффект рвоты” при дозах 20-30 Гр [Давыдов Б.И., Ушаков И.Б., 1987].

М.О`Voyle (1976) сообщил об *угнетении агрессивности* крыс-самцов после облучения в дозе 0,96 Гр. Б.И. Давыдов и И.Б. Ушаков (1987) отметили *транквилизирующее действие* облучения головы котов в дозе 50 Гр, что связывали с непосредственным влиянием  $\gamma$ -излучения на структуры лимбической системы, а также с опосредованным тормозящим влиянием других образований головного мозга. К.Ш. Надарейшвили и соавт. (1989) наблюдали потерю *спонтанной агрессивности* у крыс после общего рентгеновского облучения в дозах 1,75-3,5 Гр, объясняя это резкими изменениями в серотонинергической системе.

При массивных дозах облучения (100-200 Гр) наблюдаются тремор, судороги, опистотонус, атаксия, распластанность, астазия, ригидность конечностей, дисметрия, нарушения равновесия, нистагм, боковое положение. Отмечено очевидное сходство радиоцеребральных паттернов с *болезнью Паркинсона*. Приведены данные о пострadiационных *паркинсоноподобных состояниях* [Атаджанов М., 1982] и *синдроме латерального гипоталамуса* [Levitt D.R., Teitelbaum P., 1975]. G.A. Mickley & H. Teitelbaum (1978) после общего облучения крыс электронами в дозе 100 Гр наблюдали эффекты поражения латерального гипоталамуса - *летаргию, акинезию и ухудшение различных видов мотивированного поведения*.

*Двигательная активность* у крыс снижалась уже после общего облучения в дозах 2 Гр [Szwaja S., 1978]. G.A. Mickley et al. (1983) при дозе 15 Гр в первые часы у

мышей отметили фазу *гиперактивности*, аналогичной активности после введения морфина. Предварительное электрошоковое воздействие не вызывало пострадиационной гиперактивности. Авторы заключили, что гиперактивность была обусловлена *радиационным освобождением эндорфинов и энкефалинов*, что подтверждалось снятием эффекта гиперактивации налоксоном и перекрестной адаптацией стрессом, также освобождающим *эндогенные опиаты*.

*Двигательные расстройства* относят к ранним функциональным изменениям центральной нервной системы при воздействии на организм высоких доз ионизирующих излучений. Показано, что  $\gamma$ -излучение в абсолютно летальной дозе приводит к нарушениям поведенческих реакций, контролируемых *дофаминергическими структурами мозга*. Основу таких нарушений, возможно, составляет дисбаланс дофамина в стриопаллидарной и нигростриарной системах, как это наблюдается при паркинсонизме и гиперкинезах [Мазурик В.К. и соавт., 1989].

В.М. Rabin et al. (1994) опубликовали сообщение о *поведенческих реакциях как тест-эффектах при радиационных поражениях*. Облучение ядрами  $^{56}\text{Fe}$  в дозе 0,1 Гр ослабляло вкусовое отвращение, вызываемое внутрибрюшным введением 3 мг·кг<sup>-1</sup> амфетамина, что указывало на нарушение целостности *дофаминергической системы*. По мнению авторов, эти данные свидетельствуют о возможности нарушений поведенческих реакций во время выполнения космических полетов.

R.V. Wallace et al. (1981) после рентгеновского облучения в дозе 2 Гр области гиппокампа наблюдали неконкурентноспособность крыс-самцов в так называемых *доминантных ситуациях* по сравнению с необлученными. При этом было установлено, что в гиппокампе после облучения было на 70 % снижено число гранулярных клеток. Однако, в *конкурировании за самок* облученные самцы превосходили контрольных. Б.И. Давыдов и И.Б. Ушаков (1987) достоверные сдвиги в *половом поведении* самцов наблюдали лишь после облучения головы в дозе 100 Гр. В то же время в последних работах [Miyachi Y., Yamada T., 1994] обнаружили, что после общего облучения рентгеновским излучением в дозах 50-150 мГр у мышей наблюдается отчетливая *депрессия сексуального поведения*. Большие дозы (0,25-0,35 Гр), однако, не вызывали такого эффекта. Облучение головы также вызывало такие реакции, подтверждая существенную роль головного мозга в реализации этого феномена. Авторы показали, что депрессия сексуального поведения наблюдалась у стрессированных мышей, живших в длительной социальной изоляции, тогда как у нестрессированных животных таких реакций не было. Японские исследователи подчеркнули, что несмотря на то, что центральная нервная система взрослых обычно рассматривается как исключительно радиорезистентная, представленные результаты четко демонстрируют факт *чрезвычайно высокой радиочувствительности головного мозга в отношении психофизиологических изменений*.

### 2.2.2. Радиационные нейроморфологические и нейрохимические нарушения

Результаты *гистохимического анализа* показали сдвиг изоэлектрических точек нуклеопротеидов в кислую сторону, а также отчетливое поражение митохондрий и тигроидного вещества афферентных нейронов и клеток коры больших полушарий при общем облучении в дозах 25-100 Р. Наибольшей реактивностью по отношению к ионизирующим излучениям обладала *диэнцефальная область*. Облучение млекопитающих ЛД<sub>50</sub> - ЛД<sub>75</sub> обуславливали немедленные реактивные изменения *митохондрий* клеток нервной системы [Шабадаш А.Л., 1957, 1964]. Тотальное однократное облучение в дозах 50 Р вызывало следующие *морфологические изменения*: явления мутного набухания в клетках коры, сочетание набухания с периферическим тигролизом и вакуолизацией клеток ядер межучного, среднего и продолговатого мозга. Суммарное облучение в дозе 150 Р приводило к стойким морфологическим изменениям, а 250 Р - деструктивным, что подтверждало способность биосубстратов кумулировать действие относительно небольших доз ионизирующих излучений [Александровская М.М., 1957].

А.В. Лебединский и З.Н. Нахильницкая (1960) пришли к заключению о том, что “красной чертой” радиационных повреждений нервной системы следует считать дозу

50 Р, учитывая возможность обратимости этих повреждений. При облучении в дозах 50 Р и более наблюдались явления рефлекторного раздражения на фоне нарушенной синаптической передачи, измененной трофики нейронов и межцентральных отношений. Исследователи, рассматривая дискуссионный вопрос о роли *сосудистых изменений* в происхождении лучевой реакции мозговой ткани, обосновывали мнение о *первичном характере радиационных изменений в нервной ткани* и их известную независимость от местных нарушений кровообращения.

Сосудистый фактор, по мнению А.В.Лебединского и З.Н.Нахильницкой (1960) имеет патогенетическое значение при дозах 300 Р и более, причем его значение растет пропорционально дозе облучения. Вместе с тем, авторы не отрицали значения сосудистого фактора для последствий облучения в дозах, при которых они существуют, особенно в усугублении нарушений. В то же время, ряд исследователей обращает особое внимание именно на роль сосудистой патологии в патогенезе радиационного поражения нервной системы, подчеркивая высокую радиочувствительность эндотелия сосудов [Воробьев Е.И., Степанов Г.П., 1985; Москалев Ю.И., Стрельцов В.Н., 1987; Торубаров Ф.С., 1991; Gutin P.H. et al., 1991 и др.].

Б.И.Давыдов и соавт. (1987) после облучения собак в дозе 5 Гр больше всего изменений наблюдали в *коре головного мозга*. Наибольший полиморфизм изменений был прослежен в *сенсо-моторной коре*, где до 24 % клеток имели реактивные изменения, а лишь 12 % - деструктивные.

A.J.van der Kogel (1986,1991) считает, что существуют два основных пути патогенеза радиационного поражения центральной нервной системы: один преимущественно характеризуется *прогрессирующей гибелью глиальных клеток*, а другой - *сосудистыми повреждениями*. Облучение в дозах 30-40 Гр вызывало некротизацию белого вещества мозга и сосудистые поражения в таламической области. Однако, у животных, погибших после облучения 20 Гр, обнаруживались только сосудистые нарушения без некроза белого вещества [Hopewell J.W., Wright E.A., 1970].

Объяснением развития массивных некрозов белого вещества служат как гибель *олигодендроцитов*, так и последствие *инфаркта и отека*. Последние подчеркивают значение *сосудистых нарушений* в патологической основе отдаленных эффектов облучения в центральной нервной системе. *Демиелинизация и некроз белого вещества* наблюдались только после облучения в дозах более 22,5 Гр и не ранее 9 месяцев после радиационного воздействия. Наиболее ранние и выраженные изменения были обнаружены в кровеносных сосудах с тесной связью с увеличением астроцитов. В итоге авторы обосновали концепцию "*сосудисто-глиального союза в поражении ткани*" при воздействии ионизирующих излучений. Наиболее подвержены изменениям *лимбическая область, мозолистое тело и внутренняя капсула* [Blakemore W.F., Palmer A.C., 1982; Calvo W. et al., 1988].

Поражения *гемато-энцефалического барьера* при воздействии ионизирующих излучений крыс в дозах менее 20 Гр не наблюдали даже спустя 18 месяцев после облучения. Однако, было отмечено развитие *медленно прогрессирующей атрофии головного мозга* как у собак, так и у человека, что связывали с хроническим поражением олигодендроглии. После воздействия 20-60 Гр на головной мозг наблюдали поражение *гемато-энцефалического барьера*. Авторы пришли к единому мнению о том, что после облучения в дозах, превышающих 20 Гр, появление сосудистого поражения является пусковым механизмом развития последующего некроза [Remler M.P. et al., 1986; Fike J.R. et al., 1988; Asai A. et al., 1989; Bernstein M. et al., 1990].

Поражение *спинного мозга* после воздействия ионизирующих излучений также объясняли сосудистой этиологией радиационного некроза. После облучения в дозах 15, 20 и 30 Гр в ряде случаев наблюдали *атаксию*. В спинном мозге выявляли сосудистые поражения с фибриноидными некрозами и тромбозом спинальных артерий. После облучения в дозах 29-54 Гр изучали развитие отдаленного некроза спинного мозга. Первыми признаками некроза являлись очаги поражения миелина, аксонов и глии [Innes J.R.M., Carsten A., 1961; Asscher A.W., Anson S.G., 1962].

P.A.Stewart et al. (1995) после однократного облучения в дозе 25 Гр спинного мозга крыс наблюдали радиационное поражение эндотелиальных клеток, нарушающее *гемато-миелический барьер* и приводящее к неврологическому дефициту. Авторы пришли к заключению, что радиационному поражению эндотелиальных клеток принадлежит значительная роль в патогенез некроза белого вещества спинного мозга.

Ряд исследователей [Carsten A., Zeman W., 1966; Mastaglia F.L. et al., 1976] ставили под сомнение решающую роль сосудистого фактора в развитии радиационного некроза белого вещества мозга. После облучения в дозах 5-10 Гр наблюдали ранние изменения миелина, которые являлись основой для формирования клинического *синдрома Lhermitte*. Этот синдром связан с диффузной демиелинизацией и описывается как сомнолентный синдром после облучения головного мозга.

А.Л.Карповский (1985) выделил самостоятельное заболевание - *медленно прогрессирующую лучевую болезнь центральной нервной системы*, развитие которой он наблюдал в эксперименте после однократного облучения  $\gamma$ -излучением в дозах 1-6 Гр при мощности дозы 0,11 Гр-сут<sup>-1</sup> [Цит. по Москалеву Ю.И., 1991]. По A.J.van der Kogel (1991), при относительно небольших уровнях доз спустя некоторое время (как правило, более года) может развиваться так называемое *позднее отсроченное поражение нервной системы*. После ранней острой некротической фазы может продолжаться развитие хронического прогрессирующего поражения по трем более или менее независимым механизмам:

1. *Мелкие очаги некроза белого вещества* с различной степенью минерализации;
2. *Сосудистая дегенерация*, проявляющаяся телеангиэктазиями, пролиферацией капилляров, истончением сосудистой стенки, периваскулярным отеком, тромбозом, петехиальными кровоизлияниями, расширением капилляров и мелких венул. Особое значение приобретает комплекс *сосудистых поражений и повреждений эндотелиальных и гладкомышечных клеток*.
3. *Глиальная атрофия*, характеризуемая генерализованной атрофией нервной ткани, возможно, вызванной истощением глиальных клеток без четких признаков сосудистых поражений или тканевого некроза.

Клетки *нейроглии*, вероятно, являются основной мишенью в мозговой паренхиме при воздействии ионизирующих излучений, так как по сравнению с нейронами, по мнению ряда авторов, они более радиочувствительны, а также их на порядок больше, чем нейронов [Van der Kogel A.J., 1986, 1991; Гуськова А.К., Шакирова И.Н., 1989].

Отмечена возможность развития *атрофического процесса* после облучения в относительно малых дозах и спустя длительное время. Прогрессирующая атрофия может быть также связана с первичной демиелинизацией мозга. Клиническими эквивалентами этих демиелинизирующих поражений являются *синдром Лермитта, а также радиационные миелопатии и лейкоэнцефалопатии*. Зависимость “доза-эффект” описывается на основе линейно-квадратичной модели с предположением о том, что фракции облучения в дозах менее 2 Гр являются *толерантными* для центральной нервной системы. Исходя из традиционных представлений о *радиорезистентности* нервной системы, в медицинской радиологии приняты толерантные дозы (суммарно) для головного мозга 50 Гр, продолговатого мозга 30 Гр, спинного мозга 30-35 Гр, хрусталик глаза 5 Гр при условии ежедневного облучения 5 раз в неделю в дозе не более 2 Гр [Van der Kogel A.J., 1986, 1991; Fike J.R. et al., 1988; Asai A. et al., 1989].

Отдельного внимания требует проблема *радиационного поражения центральной нервной системы во время космических полетов*. J.W.Норревелл (1994) проанализировал спектр возможных острых и отдаленных синдромов поражения головного мозга, вызванных ионизирующими излучениями, и пришел к заключению, что не все из них могут быть связаны с непосредственным воздействием ионизирующих излучений во время космического полета. Отмечено, что первичная и постепенная потеря эндотелиальных клеток в результате репродуктивной гибели может привести к повышению проницаемости капилляров и отеку с последующим увеличением внутричерепного давления. Автор подчеркивает, что более низкие дозы и, возможно,

очень малые дозы могут привести к *отдаленной генерализованной атрофии центральной нервной системы*, что может иметь огромное значение для космических полетов.

Безусловно, сосудистые нарушения, вызывающие вторичное поражение нервной системы, занимают значительное место в патогенезе церебральной пострadiационной патологии. Известно о высокой радиочувствительности эндотелия сосудов [Воробьев Е.И., Степанов Г.П., 1985]. Однако, по нашему мнению, в происхождении отсроченных радиационных поражений нервной системы необходимо учитывать также и роль гемодинамических расстройств, обусловленных первичными радиационными *нарушениями центров сосудистой регуляции* [Надарейшвили К.Ш., 1966; Данияров С.Б., 1971; Bruner A., 1977; Mickley G.A., Teitelbaum H., 1978 и др.]. Г.Н.Крыжановским (1980, 1987) впервые было дано определение так называемых *болезней нервной регуляции* для тех форм патологии, которые обусловлены первичным поражением не органа-мишени, а расстройством аппарата его нервной регуляции.

Наряду с описанными выше альтернативными версиями патогенеза радиационных поражений нервной системы - прямого и опосредованного через сосудистые нарушения - А.К.Гуськова и И.Н.Шакирова (1989) обращают особое внимание на роль *иммунных нарушений* в развитии лучевых поражений [Чехонин В.П. и соавт., 1969 и др.]. Впервые *иммунопатологическая концепция* патогенеза лучевых поражений была высказана Р.Lampert, M.Tom, M.Rider (1959) [Цит. по Гуськовой А.К., Шакировой И.Н., 1989]. Авторами была предложена *аутоиммунная теория* возникновения лучевой демиелинизации и некроза, где антигенная субстанция являлась результатом первичного радиационного поврежденная *миелиновой оболочки*. К.Zulch (1969) считал, что первичным является нарушение *проницаемости сосудистой стенки и деструкция гематоэнцефалического барьера*, в результате чего высокомолекулярные альбумины плазмы проникают в белое вещество и коагулируют в нем. Этот плазматический трансудат, названный "*амилоидом*", а позднее "*параамилоидом*", вызывает деструкцию сосудов и разрушает миелиновые оболочки. В свою очередь, поврежденный миелин является антигеном, вызывающим образование специфических мозговых антител, которые способствуют дальнейшей деструкции миелина, т.е. возникновению *аутоиммунной болезни*.

Обобщая работы по аутоиммунной гипотезе развития лучевого поражения нервной системы, А.К.Гуськова и И.Н.Шакирова (1989) выделяют три различные версии патогенеза:

- первичное повреждение *олигодендромиелинового комплекса*;
- первичное повреждение *сосудистой стенки и гематоэнцефалического барьера*;
- непосредственное аутоагрессивное действие аутоантител на вещество мозга во *вторичных очагах повреждения*, непосредственно не связанных с зоной облучения.

Объединяет все эти гипотезы единодушные всех исследователей в том, что антигенной субстанцией, стимулирующей развитие аутоиммунного процесса, являются продукты *деструкции миелина*.

Б.И.Давыдов и И.Б.Ушаков (1987), Б.И.Давыдов и соавт. (1991) уделили внимание в происхождении радиационного поражения головного мозга изменениям *гидратационно-электролитного профиля мозга* и проницаемости *гематоэнцефалического барьера* после облучения, которые являются взаимосвязанными понятиями. При анализе ряда работ показано, что содержание воды, калия и натрия в нейронах подвергается выраженным сдвигам в ранние сроки, начиная с дозы 50 Гр, где отмечены фазы гипо- и гипергидратации больших полушарий, синхронные изменениям объема ядер нейроцитов. Полученные изменения связывают в первую очередь с нарушенной проницаемостью гематоэнцефалического барьера. Изменениям *ионной проницаемости биомембран, ионного равновесия и ионного транспорта* при облучении посвящено значительное число работ, однако приводимые результаты весьма противоречивы. Это позволяет заключить, что исследования этого направления ждут своего продолжения с упором на комплексность и многоуровневость подхода к оценке радиобиологических эффектов [Patrick G., 1977; Sato C. et al, 1979; Водолазская Н.А. и соавт., 1989; Дворецкий А.И. и соавт., 1990 и др.].

Изменениям *синаптоархитектоники* придается существенное значение в радиационных поражениях нервной системы. Синаптические нарушения при облучении обнаружены в центральной нервной системе, нервно-мышечном аппарате, вегетативных ганглиях, спинном мозге и гиппокампе. F.E.D'Amelio et al. (1983) при общем или локальном облучении в дозах 0,05-5 Гр наблюдали в лобной коре уменьшение протяженности *синаптического контура*. По мнению А.Г.Свердлова и соавт. (1986), пороговой дозой изменений синаптических процессов является 3,5 Гр.

А.В.Мцхетадзе (1972,1984) на примере вегетативной нервной системы показал, что ионизирующие излучения вызывают нарушения в *синапсах* раньше, чем в нервных волокнах и при более низких дозах. Нервы и ганглиозные клетки оказались значительно радиоустойчивее, чем суммарный эффект передачи импульсов через симпатический узел. По данным автора, *ацетилхолиновые рецепторы* одни из первых реагируют на действие ионизирующих излучений, а типичным для их действия является повышение ионной проницаемости в *субсинаптической мембране*. Показано прямое действие ионизирующих излучений на синапсы (не исключаящее и опосредованное и взаимное действие), увеличение синтеза ацетилхолина и увеличение активности ацетилхолинэстеразы в таламусе.

В.В.Антипов и соавт. (1987) после облучения головы крыс в дозах 2-100 Гр выявили высокую реактивность и в то же время пластичность межнейрональных контактов. При 200-400 Гр изменения в синапсах выступали на первое место и играли ведущую роль в развитии церебральной формы лучевой болезни. При облучении в дозе 1.000 Гр наблюдалась полная *асинапсия*, которая, по мнению авторов, могла являться одной из основных причин гибели "под лучом".

А.М.Кузиным (1986) обоснована *структурно-метаболическая теория* в радиобиологии, согласно которой лучевые поражения развиваются в виде цепных каскадных биохимических процессов. *Свободно-радикальным процессам и перекисному окислению* в патогенезе радиационной патологии отводится лидирующая роль [Кузин А.М., 1962, 1986; Штреффер К., 1972; Кузин А.М., Копылов В.А., 1983; Ярмоненко С.П., 1988; Барабой В.А. и соавт., 1991; Joseph J.A., 1992 и др.]. J.A.Joseph (1992) считает, что общим механизмом неврологического поражения при действии ионизирующих излучений (также как и при *старении*) являются свободно-радикальные повреждения целостности мембран посредством липидной перекисидации.

Отдельного рассмотрения заслуживает концепция *лучевого стресса* [Барабой В.А. и соавт., 1991]. Н.Selye (1936, 1947) типичными для стресс-реакции организма млекопитающих и человека считал активацию гипофизо-адреналовой системы (с усилением секреции кортикотропина, гипертрофией коры надпочечников и гиперсекрецией кортикостероидов), инволюцию тимико-лимфатической системы, возникновение желудочных язв и кровотечений (*триада Селье*). Под стрессом понимают "*общую неспецифическую нейрогуморальную реакцию, возникающую в организме в условиях, угрожающих нарушением гомеостаза*" [Гончаренко Е.Н., Кудряшов Ю.Б., 1985]. Активация перекисного окисления липидов рассматривается как звено стресс-реакции. Уточнение теории Г.Селье привело к включению в механизмы стресса активации симпато-адреноренальной и в меньшей степени холин-, гистамин- и серотонинергической систем.

Стресс-реакция включает три стадии.

1.Стадия *тревоги* - мобилизация резервов и кратковременное снижение общей резистентности.

2.Стадия *повышенной устойчивости* - активация гомеостатических систем регуляции.

3.Стадия *истощения* - снижение резистентности.

При продолжающемся воздействии экстремального фактора эта терминальная стадия стресса может завершиться летальным исходом [Горизонтов П.Д., 1976; Меерсон Ф.З., 1981].

Согласно современным воззрениям, выделяют два типа стресс-реакции.

1.*Соматический (биологический) стресс* - ответ на непосредственное воздействие раздражителя, в том числе и ионизирующих излучений.



2. Хронический и острый *психо-эмоциональный стресс* - стресс-реакция без непосредственного контакта со стрессором, благодаря так называемой дистантной рецепции [Меерсон Ф.З., 1981].

Считается, что и при соматическом, и психо-эмоциональном стрессах *афферентное* звено реакции различны, тогда как *центральное* (гипоталамус, ретикулярная формация) и *эфферентное* (гипоталамо-симпато-адреномедуллярная и гипоталамо-гипофизо-кортикоадреналовая системы) звенья сходны или аналогичны. В.А. Барабой и соавт. (1991) подчеркивают, что лучевое поражение, как и любой другой вид стресса, наряду с общими закономерностями отличается и специфическими особенностями. К их числу относят стохастические генетические нарушения и репродуктивную гибель клеток. Авторами показана значительная роль *липเปอร์оксидации* в механизме стресса. *Перекисное окисление липидов* рассматривается как первичное медиаторное звено стресса. Неспецифическая, стрессовая форма гибели клеток при облучении может быть определена как интерфейсная, прямо не связанная с повреждением генетического механизма клетки и митоза и обусловленная преимущественно мембранными процессами.

Особое значение в понимании механизмов радиocereбральных эффектов имеет исследование *нейрохимических процессов*, развивающихся в нервной системе после облучения. Л.С. Черкасова (1964) показала, что пороговой дозой, вызывающей повреждающий эффект на *биохимические процессы в центральной нервной системе* являются 40 Р. После облучения в такой дозе автор наблюдала выраженные расстройства в белковом и углеводно-энергетическом обмене в центральной нервной системе и других тканях. Были отмечены нарушения обмена дезоксирибонуклеопротеидов. По мнению автора, эти изменения являются достаточным основанием для объяснения тех функциональных нарушений в действии центральной нервной системе при действии малых доз ионизирующих излучений.

П.Ф. Минаев (1962) считал, что *белки мозга* радиостойчивы, в то время как А.Д. Рева (1974) - нарушения *белкового* и сопряженного с ним *нуклеинового обмена* рассматривал как главную задачу радиационной нейробиологии. Радиочувствительность *биосинтеза нуклеиновых кислот* общеизвестна. Установлено стимулирующее действие облучения в дозах 0,2-1 Гр на активность ДНКаз и РНКаз мозга [Петрусенко Г.П., 1982].

Н.П. Таранова (1975) после облучения в дозе 10 Гр обнаружила резкое торможение *синтеза ганглиозидов, цереброзидов, фосфолипидов и холестерина*. Автор предположила, что радиорезистентность нервной ткани определяется ее способности к быстрому восстановлению ферментных систем синтеза ганглиозидов, поддерживающих необходимый уровень полярности нейронных мембран, а также ее возможность сохранять постоянный качественный и количественный состав фосфолипидов (антиоксидантов) и холестерина. Нарушение обмена и биосинтеза липидов при облучении показано также в работе Е. Paulikova & A. Sedlakova (1988).

А.С. Соболев (1987) проанализировал пострадиационные нарушения клеточной системы *циклических нуклеотидов*. По его мнению пострадиационная дисфункция системы *цАМФ* и *цГМФ* обусловлена прежде всего изменениями активности *аденилатциклазы, гуанилатциклазы и фосфодиэстеразы*. Биологическое и клиническое значение циклических нуклеотидов заключается в том, что с их помощью специфический внеклеточный первичный мессенджер (нейрогормон, нейромедиатор) доводит "команды" до "сведения" внутриклеточных ферментов. Нейрон интегрирует действия многих ингибирующих и возбуждающих химических посредников именно через систему циклических нуклеотидов [Федоров Н.А., 1979]. С изменениями концентрации циклических нуклеотидов связывают механизмы нарушения синаптической передачи в тканях головного мозга при энцефалопатиях различного генеза. Отмечена высокая радиочувствительность ферментной системы метаболизма  $Ca^{2+}$ , причем при облучении меняется влияние фосфорилирования на транспортную  $Ca^{2+}$ -зависимую систему мембран синапсом [Давыдов Б.И., Ушаков И.Б., 1987; Давыдов Б.И. и соавт., 1991].

Н.В. Гамезо и соавт. (1984) и Ю.Б. Елкин (1984) после облучения в дозах 0,2-0,5 Гр в гипоталамусе, гипофизе, гемисферах мозга и мозжечке наблюдали

первоначальное увеличение концентрации *цАМФ*, сменявшееся фазными изменениями. Минимальные значения активности *аденилатциклазы* и *фосфодиэстеразы* были зарегистрированы в ранние сроки после облучения преимущественно в центральной нервной системе и надпочечниках.

В настоящее время основной концепцией, объясняющей радиационно обусловленные нарушения функций нервной системы, является так называемый *полинейромедиаторный эффект облучения*: изменения концентрации *нейромедиаторов* и *нейромодуляторов* - дофамина, ацетилхолина, гистамина, серотонина, брадикинина, *нейропептидов*, простагландинов и др. [Mickley G.A., Teitelbaum H., 1978; Skopes F., 1981; Mickley G.A. et al., 1983; Давыдов Б.И., Ушаков И.Б., 1987; Pastorova V., Agendarcik J., 1989; Давыдов Б.И. и соавт., 1991; Громов Л.А., 1992 и др.]. Так, например А.В.Лебединский и З.Н.Нахильницкая (1960) пришли к заключению о том, что при облучении преобладают феномены возбуждения *парасимпатической иннервации с нарушениями холинергической медиации*, а радиационная паркинсоноподобная патология интерпретируется как дисбаланс между *дофамином, ацетилхолином и серотонином* [Атаджанов М., 1982].

Литературные данные о нарушении *холинергических* медиаторных систем после облучения противоречивы: приводятся данные как об их высокой радиочувствительности, так и резистентности при очень высоких дозах. Нет окончательной ясности о радиационных эффектах и в *моноаминергических* медиаторных системах, включающих норадреналин, дофамин и серотонин. Так, по данным К. Штреффер (1972), после облучения обезьян в дозах 6-8 Гр в среднем мозге отмечалось увеличение уровня катехоламинов, тогда как в крови, стволе мозга и гипоталамусе - его снижение. E.Pavusescu et al. (1973) при дозе 4 Гр наблюдали увеличение содержания норадреналина в мозге. Ранняя *пострадиационная активация дофаминергических систем* показана в цикле работ В.И.Легезы и соавт. (1979, 1982, 1986). *Дофаминовая гипотеза*, главная нейротрансмиттерная гипотеза шизофрении, постулирует, что при *шизофрении* имеет место гиперактивность дофаминергических систем. [Каплан Г.И., Сэдок Б.Дж., 1994]. Считается, что для *болезни Паркинсона* патогномичным является снижение содержания дофамина в стриопаллидарной системе [Громов Л.А., 1992]

В ряде исследований обосновывается концепция о дискоординации медиаторных процессов в структурах головного мозга, ответственных за регуляцию гипоталамических функций, при действии малых доз. Установлены *серотонинергические механизмы*, включающие в реакцию на облучение систему гипоталамус-гипофиз-кора надпочечников и глюкокортикоидзависимые окислительно-восстановительные процессы. Показано, что после сочетанного воздействия внешнего облучения в дозе 0,5 Гр с внутрибрюшным введением  $^{131}\text{I}$  ( $6,5 \text{ мКи}\cdot\text{кг}^{-1}$ ) крысам на фоне относительной недостаточности функции щитовидной железы через 6 месяцев отмечалось понижение показателей тормозных процессов в теменной зоне коры, медиобазальном гипоталамусе, латеральных вестибулярных ядрах, голубом пятне и ядрах шва. Эти изменения происходили на фоне снижения активности дегидрогеназ цикла трикарбоновых кислот в митохондриях головного мозга и относительной недостаточности глюкокортикоидной функции коры надпочечников [Тайц М.Ю. и соавт., 1988; Гурин В.Н. и соавт., 1989; Дудина Т.В. и соавт., 1989]. Следует отметить, что, по современным воззрениям, расстройства настроения связаны с гетерогенными нарушениями регуляции системы биогенных аминов [Каплан Г.И., Сэдок Б.Дж., 1994].

Установлены взаимосвязи постлучевых изменений и повышением уровня *гистамина* в крови. Считается возможным повышение гистамина после облучения в эпифизе, корковых и подкорковых структурах, особенно в гипоталамусе, где имеются гистаминергические нейроны. С гистамином связывают гемодинамические и поведенческие эффекты облучения [Mickley G.A., 1981]. Показано значение воздействия гистамина на периферические сосуды, в происхождении синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови, а также в изменениях проницаемости гематоэнцефалического барьера [Doyle T.F., Strike T.A., 1977; Alter W.A. et al., 1983; Cockerham L.G., et al., 1986; Давыдов Б.И., Ушаков И.Б., 1987].

Выявлено увеличение содержания *простагландинов* (нейромодуляторы) группы E в гипоталамусе, гипофизе и надпочечниках после облучения крыс в дозе 0,5 Гр, что объясняли активацией гипоталамо-адреналовой системы [Черкасова Л.С., Митюкова Т.А., 1984]. По мнению Б.И.Давыдова и И.Б.Ушакова (1987), а также ряда других исследователей, изменения уровня простагландинов в мозге после облучения, безусловно, являются комплексным феноменом.

G.A.Micklely et al. (1983) показали роль *гиперсекреции эндогенных опиатов* в пострadiационных изменениях поведенческих реакций. Авторы облучали в дозе 25 Гр мышей, толерантных к морфину. Нарушения поведенческих реакций у животных, толерантных к морфину, были значительно менее выраженными, чем у нетолерантных. Кроме того, фармакологическая блокада опиатных рецепторов антагонистом налоксоном сразу после облучения в дозах 10-15 Гр предотвращала радиогенную стереотипную локомоторную гиперактивность, сходную с гиперактивностью, вызываемой морфином. С.С.Teskey & М.Kavaliers (1984) продемонстрировали возможность "*радиационной аналгезии*" с участием опиатных рецепторов. После облучения мышей в дозах 2,5-15 Гр в ранние сроки наблюдали дозо-зависимое повышение болевого порога. Введение налоксона до облучения блокировало радиационный эффект. Л.А.Громов (1992) привел данные о значительном снижении  $\beta$ -эндорфинов в плазме крови больных *аффективными психозами* в депрессивной фазе. В то же время, при *шизофрении* средний уровень  $\beta$ -эндорфинов в плазме крови выше, чем в норме, в связи с чем рекомендовали назначение налоксона при лечении шизофрении, который в дозе 0,4 мг внутривенно давал положительный терапевтический эффект.

К.С.Раевский и В.Л.Георгиев (1986) отмечают, что *гамма-аминомасляная кислота* (ГАМК) является медиатором тормозного действия, поддерживающим в мозге баланс между возбуждением и торможением. Этим и определяется значение ГАМК в радиационных эффектах. Кроме того, известно, например, о том, что при болезни Паркинсона наблюдается дефицит ГАМК в полосатом теле, бледном шаре и черной субстанции. Предполагается, что понижение активности ГАМК может лежать в основе гиперактивности дофаминергических нейронов и также играть определенную роль при шизофрении [Каплан Г.И., Сэдок Б.Дж., 1994]. Ряд исследователей получил данные о повышении содержания ГАМК в мозге после облучения в дозах 1-6 Гр [Stansky Z., 1966; Савицкий И.В. и соавт., 1982; Снисарь И.А., 1984]. А.С.El-Kashef (1980) после облучения в дозе 1 Гр наблюдал увеличение содержания глутамата, аспартата и ГАМК. Доза 6 Гр приводила к противоположным эффектам. Увеличение концентрации ГАМК происходило параллельно с появлением признаков торможения на электрокортикограмме и коррелировало с нарушениями реакций центральной нервной системы на световые раздражители. А.Т.Пикулев и соавт. (1976) показали высокую радиочувствительность системы ГАМК. После облучения в дозе 0,4 Гр отмечено снижение активности глутаматдекарбоксилазы. Установлена роль адренергической системы в модификации радиационного эффекта на обмен ГАМК в центральной нервной системе. Причиной неодинаковых пострadiационных сдвигов обмена ГАМК в мозге следует считать нарушения взаимодействия системы ГАМК с гипофиз-адреналовой, холинергической и другими нейромедиаторными системами [Давыдов Б.И., Ушаков И.Б., 1987].

Таким образом, приведенные выше литературные данные свидетельствуют, с одной стороны, о *полинейромедиаторном радиационном эффекте*, где в настоящее время крайне затруднительно выделить патогномоничные для ионизирующих излучений изменения, и, с другой, - очевидно нейрохимическое сходство известных нервных и психических болезней с пострadiационными нарушениями в центральной нервной системе. Последнее является биологической предпосылкой гипотезы повышенного риска развития ряда нервных и психических болезней после облучения.

Нельзя не отметить также и новые подходы к патогенезу лучевых поражений - *информационные*. Ю.В.Марков (1989) высказал гипотезу о том, что в основе происходящих в организме нарушений в ответ на лучевое воздействие лежит, прежде всего, *нарушение электрического пути передачи информации*. С позиций этой гипотезы автор считает, что патогенетическая терапия радиационных поражений должна быть

не медикаментозной, а физической - путем воздействия электромагнитными и другими полями.

### 2.3. Эффекты хронического облучения

М.Н.Ливанов (1962) считал, что совершенствование методических приемов снижает известные нам пороги минимальных действующих доз. Л.И.Котляревский (1958, 1959) обнаружил изменения условных рефлексов у собак и крыс, наступавшие под влиянием ряда облучений в дозе 0,05 Р при достижении суммарной дозы около 3 Р. Иными словами, воздействия даже таких малых доз способны *кумуляроваться*. Эффект небольших доз ионизирующих излучений оказывается более значительными при многократном облучении даже через значительные интервалы времени. Троекратное с интервалами 5 дней облучение собак в дозе 10 Р вызывало отчетливые изменения условно-рефлекторной деятельности, которые нормализовывались лишь спустя 4 месяца после облучения [Ярославцева О.П., 1958].

При более продолжительном воздействии ионизирующих излучений в дозах от 3 до 15 Р (через интервалы 2-3 дня или ежедневно) после кратковременного повышения возбудимости коры при достижении суммарной дозы 130-190 Р наблюдались нарушения высшей нервной деятельности в виде в ослаблении тормозного и возбудимого процесса, а также снижении работоспособности коры [Малюкова И.В., 1958; Мейзеров Е.С., 1958; Яруллин Х.Х., 1958]. Аналогичные изменения условнорефлекторной деятельности отметила Е.Н.Климова (1960) при ежедневном введении собакам с пищей 0,02 мкКи·кг<sup>-1</sup> и 1 мкКи·кг<sup>-1</sup> <sup>90</sup>Sr. При введении по 0,04-0,4 мкКи·кг<sup>-1</sup> радиоактивного натрия В.М.Захаров (1961) наблюдал переходящие нарушения высшей нервной деятельности крыс.

Повторные облучения (5,10, 25 и 50 Р), наносимые с интервалом в одну неделю, действовали слабее предыдущего. В то же время отмечалась *кумуляция эффектов*, что выражалось в появлении после 3-4 облучений угнетения в коре мозга: падении возбудимости, реактивности, лабильности и амплитуды биопотенциалов. С ростом суммарной дозы облучения состояние коры становилось все более неустойчивым: периоды усиления ее активности сменялись угнетением и, чем дальше, тем стимуляция возникала все реже, *угнетение* же все чаще [Королюкова Т.А., 1958].

Ю.К.Кудрицкий (1955) и И.В.Федорова (1958) изучали влияние хронического облучения в малых дозах на *спинальные безусловные рефлексы*. Однократное общее рентгеновское облучение в дозе 10 Р вызывало заметную лабильность латентных периодов флексорных рефлексов задней конечности. При ежедневных облучениях кроликов в дозах 0,1 и 0,05 Р через 14 дней (суммарная доза 1,4 Р или 0,7 Р) происходило снижение возбудимости флексоров. После 32 облучений (суммарная доза 3,2 Р или 1,6 Р) изменения безусловных рефлексов возрастали.

М.Н.Ливанов (1962) пришел к заключению, что и изменения безусловно-рефлекторной деятельности могут кумулироваться под влиянием ряда даже очень слабых воздействий ионизирующих излучений. При этом он отмечал, что не только физиологические эксперименты, но и морфологические данные свидетельствуют о *чувствительности нервной системы к небольшим дозам ионизирующих излучений*.

Ю.М.Оленов (1950) после облучения головного мозга новорожденных мышей рентгеновыми лучами в дозах 40, 80 и 120 Р обнаружил распад нервных клеток коры больших полушарий и появление значительных изменений в эндимном слое передней стенки переднего рога бокового желудочка. Как было отмечено ранее, А.Л.Шабадаш (1957, 1964) при общем облучении в дозах 25-100 Р наблюдал сдвиг изоэлектрических точек нуклеопротеидов в кислую сторону, а также отчетливое поражение митохондрий и тигроидного вещества афферентных нейронов и клеток коры больших полушарий, причем наиболее радиочувствительной оказалась *диэнцефальная область*. М.М.Александровская (1957) после тотального однократного облучения в дозах 50 Р наблюдала *обратимые морфологические изменения* в виде мутного набухания в клетках коры, сочетания набухания с периферическим тигролизом и вакуолизацией клеток ядер межучного, среднего и продолговатого

мозга. После троекратного облучения (суммарная доза 150 Р с недельными интервалами) в поздние сроки появлялись уже *стойкие морфологические изменения*, а пятикратное облучение вызывало нарушения, носящие деструктивный характер, что также подтверждало способность биосубстратов кумулировать действие относительно небольших доз ионизирующих излучений. При этом М.М.Александровская (1957) показала, что после однократного тотального облучения в дозе 50 Р морфологические сосудистые изменения в коре головного мозга были незначительными и не могли обусловить наблюдаемых изменений нервных клеток. Следовательно, радиационные изменения в нервной ткани при данных дозах являлись *первичными*.

Таким образом, приведенные данные свидетельствуют о том, что повторные облучения приводят к постепенному усилению - кумуляции изменений в нервной системе. Вместе с тем каждое в отдельности повторное облучение оказывает более слабое и менее длительное влияние на состояние нервных центров, чем первоначальное. Некоторыми исследователями последние факты трактуются как *адаптация* к облучению. Однако, по мнению М.Н.Ливанова (1962), это связано не с адаптацией, а с постепенно развивающимся снижением реагирования центральной нервной системы, что является следствием кумуляции радиационных нарушений в нервной ткани.

М.Н.Ливанов (1962) подчеркивал, что для морфологических изменений - сначала обратимых, а затем и стойких - необходимы более высокие дозы, от 25 Р и выше, чем для функциональных сдвигов, обнаруживаемых физиологическими методами. Автор полагал, что может существовать расхождение порогов чувствительности нервной системы к ионизирующим излучениям с порогом их повреждающего действия. Поэтому в действительности радиочувствительность нервной системы может оказаться еще более высокой, чем на это указывают доступные наблюдению устойчивые следовые функциональные и морфологические изменения. Для обнаружения этих наиболее слабых сдвигов наиболее подходящими представляются *электрофизиологические исследования*.

А.Б.Цыпин и Ю.Г.Григорьев (1960) показали, что отношения между мощностью дозы и временем облучения, необходимые для получения электрофизиологических изменений в коре головного мозга, соответствуют прямоугольной *гиперболе Горвега-Вейса*, характерной для действия электрического тока на возбудимую ткань.

Показано, что существуют большие различия в *индивидуальной радиочувствительности*. Радиочувствительность и радиопоражаемость не стоят в прямых отношениях друг к другу: особи, обладающие низкой радиочувствительностью нервной системы, имеют меньшую поражаемость и, наоборот, животные с более высокими порогами чувствительности гибнут значительно легче [Ливанов М.Н., 1962].

Значению *гипоталамуса* в патогенезе лучевого заболевания посвящены труды многих исследователей [Неменов М.И., 1950; Александровская М.М., 1957; Гвоздикова З.М., 1959; Лебединский А.В., Нахильницкая З.Н., 1960; Янсон З.А., 1961; Смирнова Н.П., 1969 и др.]. Гипоталамическая область является одним из наиболее радиочувствительных образований центральной нервной системы. По данным Ю.А.Холодова (1955, 1982) гипоталамус способен к *прямому* восприятию световых лучей и электромагнитных полей. Нельзя исключить, что *промежуточный мозг*, в частности гипоталамическая область, до известной степени способен к прямой рецепции ионизирующих излучений. *Вегетативно-сосудистая дистония* при облучении соответствует изменениям функционального состояния гипоталамуса: начальном повышении его возбудимости, последующем падении лабильности и возникновении фазовых реакций. Облучение меняет интенсивность и качество влияний, оказываемых гипоталамической областью на другие отделы центральной нервной системы.

Изменения в коре головного мозга при воздействии ионизирующих излучений могут быть поняты как следствие сдвигов в состоянии *ретикулярной формации* ствола мозга под влиянием афферентной импульсации и гормональных воздействий. Считается установленным, что изменения *функционального состояния головного мозга* при хроническом облучении носят фазный характер: вначале наблюдается

кратковременная активация, сменяющаяся глубоким его угнетением. [Ливанов М.Н., 1962].

Ю.Г.Григорьев и соавт. (1988) по предложению А.И.Бурназяна, академиком А.В.Лебединского, В.В.Парина провели так называемый “Хронический эксперимент”, представляющий комплексное клинико-физиологическое наблюдение за 246 собаками, которых в течение нескольких лет подвергали ежедневному  $\gamma$ -облучению с различной мощностью дозы. Авторы пришли к заключению, что годовые суммарные дозы 0,21 и 0,62 Гр не нарушали общего состояния животных и не вызывали изменений в кроветворной и воспроизводительной системах. Облучение в суммарных дозах за год 1,2 Гр и более приводило к обратимым изменениям в указанных системах без выраженных нарушений в общем состоянии животных.

Состояние *высшей нервной деятельности* оценивали у собак, которых на протяжении 3 лет облучали при мощности дозы излучения 3,4 мГр-сут<sup>-1</sup>. Суммарная доза за год составила 1,25 Гр. При достижении в течение месяца суммарной дозы 0,1 Гр были отмечены задержки стабилизации неупроченных цепных двигательных условных рефлексов, большее количество неправильных реакций и достоверное увеличение латентного периода условных реакций. Однако, к 4-8-му месяцу лучевого воздействия при достижении суммарных доз 0,4-0,8 Гр условные рефлексы достигли контрольного уровня и сохранились на этом уровне в течение последующего года облучения. После достижения дозы 2 Гр авторы отметили улучшение условных рефлексов, которое, по их мнению происходило за счет мобилизации компенсаторных процессов. Отмечено было также ослабление ориентировочно-исследовательской реакции, что связывали с радиационным активирующим влиянием на кору головного мозга ретикулярной формации. На протяжении 3 лет облучения сохранялось увеличение латентных периодов двигательных реакций, что свидетельствовало о снижении лабильности и проводимости рефлекторных дуг. Полученные результаты отражали снижение силы и подвижности возбудительного процесса, увеличение инертности тормозного процесса и нарушение координации этих процессов в цепном двигательном рефлексе в результате трехлетнего хронического облучения.

Возбудимость *вестибулярного анализатора* при хроническом облучении собак, по данным Ю.Г.Григорьева и соавт. (1988), не изменялась на протяжении 36 мес. Хроническое облучение в суммарных дозах 0,63, 1,86 и 3,75 Гр также не изменило характера ответных *вестибуло-соматических реакций*. Трехкратное в течение каждого года острое облучение в сочетании с хроническим сопровождалось волнообразными изменениями возбудимости и реактивности анализатора. При этом максимум изменений наблюдали на 18-24-й месяцы сочетанного облучения. Через 3-5 лет облучения достоверных изменений авторы не отмечали.

К 6-му году облучения отмечали *значительное уменьшение компенсаторных возможностей организма*, что выражалось в развитии склеротических и некротических дегенеративных изменений и снижении функциональных способностей системы *гипоталамус-гипофиз-кора надпочечников*. Гипофункциональные сдвиги и истощение наблюдали в щитовидной и половых железах. В течение длительного времени после окончания облучения снижалась физическая работоспособность. Кроме того, после 3-6-летнего хронического облучения отмечали формирование *специфических* для лучевого воздействия *отдаленных последствий*. Оставались выраженными изменения *сперматогенеза* и *воспроизводительной способности* собак. У части животных развились *опухоли*. Сокращалась *продолжительность жизни*. Несвойственной для возрастных изменений является активация *пролиферативных процессов* в ряде органов и систем. Характерной особенностью опухолеобразования у облученных животных явилось развитие *первично множественных опухолей*.

В результате проведенных исследований Ю.Г.Григорьев и соавт. (1988) обосновали значения допустимых доз радиационного воздействия на космонавтов при длительных *космических полетах*: 3,25-4,15 Зв для 2-х летнего и 4,5-5,6 Зв для 3-х летнего полета. При этом не должны наблюдаться нежелательные ближайшие лучевые проявления, снижающие работоспособность экипажа, а могут отмечаться

лишь слабые преходящие изменения концентрации гранулоцитов и лимфоцитов в периферической крови в пределах физиологической нормы.

Принятые в бывшем СССР и действующие в России в настоящее время допустимые дозы облучения космонавтов приведены в таблице 2.1.

Таблица 2.1

### ЗНАЧЕНИЯ НОРМИРУЕМЫХ ВЕЛИЧИН ДЛЯ КОСМИЧЕСКИХ ПОЛЕТОВ РАЗЛИЧНОЙ ДЛИТЕЛЬНОСТИ

Длительность полета $T$ , мес	Нормируемая величина	
	Нормативный уровень радиационного риска, $10^{-4}$	Предельно допустимая равноценная доза, Зв
1	0,6	0,105
3	1,8	0,215
6	3,6	0,37
12	7,2	0,665
18	10,8	0,935
24	14,4	1,185
30	18	1,405
36	21,5	1,625

Предельно допустимая равноценная доза за весь период профессиональной деятельности космонавта, то есть за все время пребывания в отряде космонавтов, не должны превышать 4 Зв [Гусев Н.Г. и соавт., 1990].

Следует отметить, что большие значения допустимых доз не учитывают возможные отдаленные последствия. Так, Н.А.Мешков и соавт. (1993) показали в эксперименте на обезьянах, подвергавшихся воздействию ионизирующих излучений во время космического полета, что одним из наиболее серьезных отдаленных последствий воздействия малых и средних доз ионизирующих излучений является развитие *стабильных органических расстройств в различных церебральных структурах*.

Данные биохимических, морфологических и физиологических исследований на собаках в "Хроническом эксперименте" свидетельствуют о том, что в ряде систем, особенно в необновляющихся или медленно регенерирующих тканях (к которым относится прежде всего *нервная*) при длительном облучении с большими уровнями доз (суммарно 1,5-2,25 Зв) постепенно накапливаются достаточно глубокие функциональные изменения, свидетельствующие о развитии той или иной формы *хронической лучевой болезни (ХЛБ)*. В этих случаях в высших нервных регуляторных центрах и эндокринной системе развиваются гипофункциональные и морфологические изменения. Это, по мнению Ю.Г.Григорьева и соавт. (1988), приводит к увеличению вероятности различных заболеваний, в том числе злокачественных новообразований, и заметному сокращению продолжительности жизни собак при дозах, превышающих 3,6-3,8 сЗв.

Р.Mele et al. (1988) подвергали троекратному с интервалом в 43 дня  $\gamma$ -облучению крыс в дозах 0,5, 1,5 и 4,5 Гр. Суммарная доза составила 6,5 Гр. Авторы пришли к заключению, что *радиогенные нарушения дрессировки* зависели от дозы облучения, были обратимыми и некумулятивными, а также зависели от режима подкрепления.

Состояние *симпатико-адреналовой системы* при хроническом и фракционированном облучении изучалось А.Б.Утешевым и Г.М.Мусагалиевой (1989). Авторы исследовали концентрации адреналина, норадреналина, дофамина и ДОФА в головном мозге, почках, печени, тимусе, сердце и надпочечниках крыс при облучении в дозе 0,05 Гр два раза в неделю. Суммарная доза хронического облучения через 10-12 месяцев составляла 4 Гр. При хроническом облучении отмечено значительное увеличение концентрации *адреналина* в головном мозге, почках и

печени и снижение концентрации *норадреналина* в тимусе и печени. Фракционное облучение приводило к более значительным изменениям содержания катехоламинов.

Результаты экспериментальных исследований В.Н.Гурина и соавт. (1989) показали, что на отдаленных сроках после воздействия ионизирующих излучений в небольших дозах наблюдаются нарушения медиаторных процессов в структурах головного мозга, ответственных за регуляцию гипоталамических функций. Эти нарушения происходили на фоне снижения активности дегидрогеназ цикла трикарбоновых кислот в *митохондриях нейронов головного мозга* и иных биохимических сдвигов.

Интересными представляются данные о том, что *митохондриальный геном* является возможной мишенью при облучении. В настоящее время показана роль перестроек в митохондриальном геноме в возникновении ряда неврологических заболеваний, которые отнесены к *митохондриальной цитопатологии*. Высказано мнение, что состояние митохондриальной ДНК, которая обладает высокой радиочувствительностью ввиду практического отсутствия в ней системы репарации, является прямым показателем как степени воздействия, так и прогноза отдаленных последствий [Береговская Н.Н., Савич А.В., 1989; Береговская Н.Н. и соавт., 1994]..

23-24 сентября 1992 г. в Киеве состоялся Украинско-Итальянский симпозиум “*Фундаментальные аспекты радиационной медицины и радиобиологии*”, где был сделан доклад А.И.Нягу, А.Г.Ношенко, Г.Д.Кузнецовой, Н.Л.Федоровой и К.Н.Логановского “*Влияние ионизирующей радиации на функциональное состояние мозга человека и обезьян*”. К сожалению, материалы симпозиума не получили широкого распространения, поэтому мы считаем целесообразным изложить суть этой совместной работы. Ее целью было сопоставление влияния ионизирующих излучений на функциональное состояние головного мозга в клинике и эксперименте. Клиническая часть (участники ликвидации последствий аварии на ЧАЭС, включая лиц, перенесших острую лучевую болезнь) будет подробно изложена ниже. Экспериментальная часть по изучению влияния ионизирующих излучений на *функциональное состояние центральной нервной системы обезьян* (операторская деятельность, электрическая активность головного мозга, состояние метаболизма липидов) была выполнена коллективом московских исследователей: Н.Л.Федоровой (Научно-исследовательский центр радиационной безопасности космических объектов МЗ РФ), Г.Д.Кузнецовой, П.Б.Казаковой, А.Подолец (Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН) и Н.Б.Холодовой (Московский НИИ диагностики и хирургии МЗ РФ).

Исследование было проведено на 8 обезьянах Макака Резус массой 4-5 кг в возрасте 5-6 лет. Обезьян подвергали лучевому воздействию сначала в дозе 1,5 Гр, а затем (через несколько месяцев) повторно в дозе 0,75+0,75 Гр. Были исследованы ближайшие и отдаленные последствия лучевого воздействия на *операторскую деятельность*. В поздние сроки после облучения (через 1,5-2 года) у четырех обезьян было проведено *картирование электрической активности мозга* и изучали состояние липидного обмена в мозге с помощью *однофотонной эмиссионной компьютерной томографии*. Кроме того, контрольные эксперименты с использованием последних двух методов исследования были проведены на интактных обезьянах. В конце работы проведено морфологическое исследование мозга облученных обезьян.

У всех животных до облучения были выработаны инструментальные условные рефлексы с пищевым подкреплением. О качестве выполнения операторской деятельности судили по количеству правильных реакций на положительный и отрицательный раздражители, а также по латентному периоду реакций и количеству межсигнальных реакций. Данная методика является моделью операторской деятельности и применяется для оценки работоспособности обезьян в экстремальных условиях.

До облучения все обезьяны хорошо справлялись с предложенной задачей. *Операторская деятельность* была стабильной. После первого облучения (в дозе 1,5 Гр) у обезьян были обнаружены слабо выраженные симптомы развития острой лучевой болезни: снижение артериального давления, апатия, снижение двигательной активности. У одной из обезьян через 2,5 часа после облучения была отмечена



однократная рвота. Через сутки после лучевого воздействия состояние животных нормализовалось. Анализ крови выявил характерные изменения, присущие данной форме лучевого заболевания.

У всех исследованных животных после однократного облучения в дозе 1,5 Гр наблюдалось снижение числа правильных реакций на положительный раздражитель в пределах 30-65 % и растормаживание дифференцировки. Наиболее выраженные нарушения наблюдались в первые 1-3 часа после облучения в период проявления первичной лучевой реакции. Максимальное нарушение реакций на положительный сигнал наблюдалось через 3 часа после облучения. К 3-4 суткам наступало почти полное восстановление реакций на положительный раздражитель. У одной обезьяны через 10-12 суток наблюдалось вторичное уменьшение процента правильных реакций. В последующие сроки после облучения операторская деятельность достигала нормальных величин. Более существенные нарушения операторской деятельности наблюдались при исследовании реакции на дифференцировочный сигнал, особенно в ранние сроки после воздействия. Через 1-3 часа после облучения число правильных реакций на дифференцировочный раздражитель не превышало 35-50 % при 80-90 % в норме до облучения. Полученные данные свидетельствовали о том, что для обезьян величина дозы излучения, равная 1,5 Гр, находится вблизи предельно-минимальной величины, способной вызвать ощутимые изменения в сложных целенаправленных поведенческих реакциях, моделирующих операторскую деятельность.

Через 10 месяцев после первого облучения на фоне полного восстановления основных физиологических функций и операторской деятельности четыре обезьяны были вновь подвергнуты  $\gamma$ -облучению (двукратное облучение в дозе 0,75+0,75 Гр с интервалом в 6 часов). Данное радиационное воздействие, так же как и первое, вызывало легкую форму острой лучевой болезни с присущей ей симптоматикой. После такого воздействия у всех обезьян наблюдалось более сильное, по сравнению с первым облучением, нарушение операторской деятельности. Через 3 часа после повторного облучения (0,75+0,75 Гр) операторская деятельность была почти полностью нарушена и восстановление происходило только на следующие сутки (1 обезьяна), либо затягивалось на несколько дней, а у одной обезьяны было неполное в течение месяца. Если первое облучение (0,75 Гр) вызывало относительно небольшое снижение качества операторской деятельности, то такое же по силе (0,75 Гр) второе облучение сопровождалось “обвальным” и достаточно продолжительным ухудшением операторской деятельности.

При *иммобилизационном стрессе* у двух обезьян были отмечены судорожные подергивания лицевой мускулатуры и судорожные движения передней конечности. У одной обезьяны при резкой смене обстановки возникали навязчивые маятникообразные движения туловища. И то, и другое являлось признаком наличия *патологии мозга*.

Через 1,5 года после первой лучевой нагрузки при полностью восстановленной операторской деятельности было проведено исследование *электрической активности мозга обезьян*. У облученных обезьян были обнаружены патологические изменения ЭЭГ. Основная патология заключалась в наличии разнообразных эпилептиформных разрядов, которые обнаруживали определенные индивидуальные особенности у каждой из обезьян. Встречались как одиночные, так и ритмические эпилептиформные разряды. Локализация фокусов эпилептической активности была непостоянной, меняясь как в течение одного эксперимента, так и от опыта к опыту.

Патологические формы активности усиливались в ответ на проводимые функциональные пробы: гипнотизацию, более жесткое закрепление животного в приматологическом кресле (“иммобилизационный стресс”), затрудненное дыхание (случайно возникшая неудобная поза животного), Дважды возникал длительный судорожный припадок с генерализацией высоковольтных разрядов. Многократно отмечалась генерализация разрядов без заметных судорог. Гипноз и иммобилизационный стресс увеличивали вероятность появления патологических форм электрической активности до 50 % и более, причем в этих случаях регистрировались усиление и значительная генерализация патологических форм активности в коре больших полушарий.

У обезьян в поздние сроки после облучения мощность основных ритмов ЭЭГ в правом и левом полушариях была неодинаковой. Асимметрия обнаруживалась как при анализе спектров мощности, так и при картировании ЭЭГ. Характерными являлись спектры мощности со значительным преобладанием активности в  $\beta$ -диапазоне в правом полушарии. Отмечена четкая асимметрия ЭЭГ в  $\alpha$ - и  $\beta$ -диапазонах и в меньшей степени на более низких частотах. Прослежены генерализованные гиперсинхронные разряды, охватывающие большую часть левого полушария.

В поздние сроки после облучения было проведено картирование метаболизма методом *однофотонной компьютерной эмиссионной томографии* у четырех облученных и одной интактной обезьяны. Было обнаружено, что в отличие от нормальной (контрольной) обезьяны у животных, облученных суммарно в дозе 3 Гр распределение активности липидов в мозге было неравномерным, обнаруживались зоны сниженной активности липидов. Компьютерный анализ позволил обнаружить у двух обезьян межполушарную асимметрию распределения активности липидов, которая совпадала с данными о межполушарной асимметрии, полученными у этих животных методом ЭЭГ.

*Морфологическое исследование мозга обезьян* было проведено через 1,5 года после облучения. Доминирующим изменением являлось нарушение гемодинамики в виде значительного периваскулярного отека средних и мелких сосудов до капилляров, выраженного во всех отделах исследованной коры с преобладанием в прецентральной, постцентральной, височной коре и в гиппокампе, в меньшей степени в теменно-затылочной области, мозжечке и некоторых отделах ствола мозга (главным образом варолиева моста). Отмечено разрыхление и отек мягкой мозговой оболочки и субэпендимной зоны боковых желудочков. Местами обнаруживали гиалиноз сосудов субарахноидальной и субэпендимной зоны.

Со стороны нейронов отмечено выраженное набухание тел со значительным тигролизом и диффузным кариоцитололизом. В коре указанные изменения наиболее отчетливо были выражены в нейронах слоя III. Значительные изменения были прослежены в клетках Пуркиньи мозжечка, что выражалось в набухании их тел, тигролизе и лизисе части клеток. Отмечалась пролиферация глиальных ядер, особенно в белом веществе по ходу нервных волокон.

В данной работе было показано, что в отдаленные сроки после облучения на фоне общего удовлетворительного клинко-физиологического статусу животных и нормальной операторской деятельности при помощи дополнительных методов исследования (ЭЭГ, эмиссионная однофотонная томография) обнаруживаются признаки *скрытой патологии мозга*. Обнаруженные изменения метаболизма липидов могут быть причиной нарушений, возникающих в мембранах нейронов или глии, что может в свою очередь находить отражение в формировании пароксизмальной электрической активности мозга. Среди причин, лежащих в основе патологических изменений функций мозга, важное место занимают нарушения регионарного кровотока. Данные, полученные методом эмиссионной однофотонной томографии свидетельствуют о наличии таких изменений в мозге обезьян в отдаленные сроки после облучения. Морфологические исследования мозга обезьян также это подтвердили. Был обнаружен значительный периваскулярный отек средних и мелких сосудов, капилляров и выраженные гипоксические изменения со стороны нейронов, что дает возможность охарактеризовать наблюдающуюся гистологическую картину как *дисциркуляторно-гипоксический синдром* в умеренной степени.

Следовательно, облучение обезьян  $\gamma$ -излучением в дозе 1,5 Гр приводило к возникновению симптомокомплекса острой лучевой болезни легкой степени и вызывало временные нарушения операторской деятельности с постепенным восстановлением на протяжении месяца. Однако в отдаленные сроки после повторных облучений (0,75 Гр + 0,75 Гр, суммарно - 3 Гр) в структурах головного мозга обнаруживались *стойкие органические нарушения*.

Выявленные в эксперименте признаки органического поражения головного мозга обезьян соответствовали клинко-нейрофизиологической картине участников ликвидации последствий аварии на ЧАЭС, работавших в зоне отчуждения с 1986-1987

гг. на протяжении 3-5 и более лет, а также лиц, перенесших острую лучевую болезнь. Это позволило нам заключить, что при хроническом облучении, а также в отдаленном периоде острой лучевой болезни возможно развитие органического поражения головного мозга.

Картирование *метаболизма, регионального кровотока и электрогенеза головного мозга* четырех обезьян спустя 2 года после облучения в дозе 0,7 Гр также выявило признаки *органического поражения мозга* [Зубовский Г.А. и соавт., 1991; Мешков Н.А. и соавт., 1993].

В последующей работе Н.Б.Холодовой и соавт. (1996) приведены результаты комплексного экспериментального исследования четырех обезьян облученных  $\gamma$ -излучением в дозе 1,5 Гр. Через 1,5-2 года после облучения авторы обнаружили отчетливые патологические изменения электрогенеза коры головного мозга, регионарного кровотока и нарушения метаболизма липидов.

Принципиально важными для клиники явились результаты Н.Б.Холодовой и соавт. (1996) *гистологических исследований мозга облученных обезьян*, подтверждающие его органическое поражение. В *веществе мозга* отмечались выраженные нарушения проницаемости стенок сосудов всех калибров, включая капилляры, - периваскулярный отек с разрыхлением окружающих зон, субэпендимальный отек, единичные мелкие кровоизлияния, главным образом в коре и субэпендимной зоне.

*Нейроны* характеризовались дистрофически-деструктивными изменениями. В *коре* наблюдалось почти полное исчезновение тигроида в значительной части клеток, нечеткости контуров их ядер, распространенном кариоцитоллизе различных стадий вплоть до полного исчезновения клеток, что привело к заметному диффузному и очаговому разрежению коры, особенно ее верхних слоев II и III (в более глубоких слоях коры - V и VI подобные изменения были выражены слабее). Кроме того, во всех слоях коры обнаруживались группы сморщенных, гиперхромных или бледных, вытянутых атрофических клеток. Описанные изменения отчетливо определялись во всех отделах коры с преимущественным *поражением лобной, теменной и височной областей*.

Пирамидные клетки *гиппокампа* находились на разных стадиях кариоцитоллиза вплоть до их полной гибели. Остальные клетки этого слоя были набухшими, с распыленным тигроидом. В *хвостом и чечевицном ядрах* отчетливо определялась гибель мелких и особенно крупных клеток. Нейроны *зрительного бугра* оказались менее измененными. Отмечались умеренное набухание их тел, распыление тигроида, кариоцитоллиз части клеток. Нейроны *ствола мозга*, особенно клетки черепно-мозговых ядер, были относительно сохранены, отмечались гиперхроматоз и сморщивание части из них. Заметно изменялись клетки *Пуркиньи мозжечка*, где наблюдались очаговая гибель клеток с образованием участков опустошения клеточного слоя. Отмечались атрофия и лизис части оставшихся клеток. В *зубчатом ядре мозжечка* многие клетки были атрофичны или находились в состоянии кариоцитоллиза.

Патология *глии* заключалась в умеренной пролиферации астроцитов с огрублением их тел и отростков, особенно сосудистых ножек. В *микроглии* отмечались дистрофические проявления - огрубление тел и отростков, потеря вторичных ветвлений, а также вздутия и фрагментация тел и отростков.

Авторы пришли к заключению, что в отдаленном периоде облучения в дозе 1,5 Гр структурные изменения в головном мозге животных соответствовали *хроническому прогрессирующему дисциркуляторно-гипоксическому синдрому* с выраженным нарушением проницаемости сосудистых стенок, распространенными дистрофически-деструктивными изменениями нервных клеток необратимого характера и пролиферативно-дистрофической реакцией глии. Эти экспериментальные данные вполне соответствовали клинической картине у 650 обследованных участников ликвидации последствий аварии на ЧАЭС, что позволило авторам признать ведущую роль радиационного фактора в развитии мозговой патологии в отдаленные сроки после облучения. Основываясь на экспериментальных исследованиях, Н.Б.Холодова и соавт. (1996) утверждают, что стресс усиливает имеющиеся патологические

проявления, однако сам по себе не может явиться причиной всего симптомокомплекса патологических изменений в поздние сроки после облучения.

В экспериментальных работах коллектива исследователей под руководством акад. А.П.Ромоданова (1993) были оценены морфологические и биохимические нарушения головного мозга при хроническом внутреннем облучении крыс в малых дозах. Использовали  $^{137}\text{Cs}$  активностью  $620 \text{ Бк}\cdot\text{сут}^{-1}$  и  $^{85}\text{Sr}$  активностью  $1.200 \text{ Бк}\cdot\text{сут}^{-1}$ , введение которых в процессе вскармливания приводило к накоплению доз  $0,03-0,1 \text{ Гр}$  в течение 1-3 месяцев. О.А.Миргородский та співавт. (1993), отметили прирост активности  $^{137}\text{Cs}$  в головном мозге в течение 3-х месячной заправки на 25 % по сравнению с месячным сроком. Авторы получили данные, что в мозге накапливается  $0,2-0,5 \%$  от общего содержания нуклида в организме крыс. Накопление  $^{85}\text{Sr}$  в головном мозге было незначительным, что авторы объясняют коротким периодом полураспада  $^{85}\text{Sr}$  ( $T_{1/2}=64,8 \text{ сут}$ ). Исследователи пришли к заключению о *способности головного мозга накапливать радионуклиды*, в частности  $^{137}\text{Cs}$ . Носов А.Т. та співавт. (1993) при хроническом поступлении на протяжении трех месяцев  $^{137}\text{Cs}$  и  $^{85}\text{Sr}$  в дозах  $0,03-0,1 \text{ Гр}$  в эксперименте на 30 половозрелых самках мышей исследовали морфологические изменения головного мозга, используя электронную микроскопию. Авторы обнаружили деструктивно-дистрофические изменения нейронов в коре большого мозга и гипоталамических ядрах, а также в синаптическом аппарате нейронов на фоне прогрессирующего нарушения внутримозгового микроциркуляторного кровообращения. В то же время энергопродуцирующая и белоксинтезирующая функции нейронов оставались сохранными. Выявлены нарушения микроциркуляторного русла в виде прогрессирующей дилатацией микрососудов, капилляростазов, нарушения целостности сосудистой стенки с последующими явлениями тромбообразования, периваскулярного кровоизлияния с образованием периваскулярных и внутримозговых очагов размягчения вещества головного мозга.

В то же время А.К.Гуськова и соавт. (1996) ставят под сомнение возможность первичного поражения нейронов при хроническом облучении в дозах  $0,03-0,1 \text{ Гр}$ , апеллируя к результатам исследований морфологических изменений головного мозга умерших от облучения людей в диапазоне до  $17 \text{ Гр}$  общего и  $30-40 \text{ Гр}$  локального воздействия на мозг, где, по мнению этих авторов, не было найдено подтверждения первичности страдания нейронов. А.К.Гуськова и И.Н.Шакирова (1989) привели следующие значения пороговых доз для радиационного морфологического поражения нервной системы:  $10-50 \text{ Гр}$  при местном воздействии и более  $2-4 \text{ Гр}$  - при общем.

Таким образом, проблема взаимодействия нервной системы с ионизирующими излучениями продолжает сохранять свою дискуссионность, зачастую с полярностью суждений даже в отношении экспериментальных результатов, которые имеют адекватное дозиметрическое обеспечение. В большинстве современных работ отстаивается тезис о *толерантности нервной системы* к поражающему воздействию ионизирующих излучений.

## 2.4. Заключение

Написание аналитического обзора по экспериментальным радионейробиологическим исследованиям для нас, клиницистов, явилось достаточно сложной задачей. Наряду с технической спецификой экспериментальных работ и их огромным количеством, наибольшей проблемой оказалась удивительная противоречивость результатов и полярность интерпретации радиocereбральных эффектов. Безусловно, это свидетельствует о динамичном развитии радионейробиологии и нахождении ее на переднем крае естественных наук. Не вызывает сомнений также и то, что без знаний о патогенезе радиационной нейропсихиатрической патологии невозможна ни правильная диагностика, ни лечение и профилактика этой патологии.

По нашему опыту, именно клиницисты испытывают насущную потребность в радионейробиологических знаниях, которым прежде всего и адресован этот обзор в

целях предупредить излишнюю категоричность в суждениях о роли ионизирующих излучений в этиологии и патогенезе ряда нервных и психических болезней.

В таблице 2.2 приведены *дозовые пороги различных нейропсихиатрических эффектов ионизирующих излучений*, приводимые различными авторами.

Таблица 2.2

**ПОРОГИ НЕЙРОПСИХИАТРИЧЕСКИХ ЭФФЕКТОВ ПО  
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫМ ДАННЫМ**

<b>Эффект</b>	<b>Порог</b>	<b>Источник информации</b>
<i>Радиофосфен</i>	0,5 мР (1,6-8,7 мР·с <sup>-1</sup> )	Раре R., Zakovsky J., 1954
Появление <i>электрических потенциалов в сетчатке</i>	1 мР·с <sup>-1</sup>	Погосян Р.И. и соавт., 1961
<i>Стимулирующее воздействие на ЦНС с генерацией вызванных потенциалов при импульсном рентгеновском облучении</i>	0,1 мГр (мощность дозы одного импульса 1,7·10 <sup>3</sup> Гр·с <sup>-1</sup> )	Дутов В.Б. и соавт., 1989
<i>Нарушения памяти</i>	1 мГр 3-3,5 Гр 20 Гр	Wheeler К.Т., Hardy К.А., 1985 Санеблидзе И.О. и соавт., 1989 Кимельдорф Д., Хант Э., 1969 Mu Z., Chen H., 1980
<i>Изменения функций периферических нервов и сегментарных рефлексов</i>	1-10 мГр	Лившиц Н.Н., 1961; Кимельдорф Д., Хант Э., 1969
<i>Непосредственное активирующее влияние на эндогенный (пейсмеккерный) механизм генерации нервных импульсов</i>	6-8 мГр	Пеймер С.И. и соавт., 1985 Дудкин А.О., 1987
<i>Повышение пороговой величины электрического тока для появления электрофосфена</i>	10-50 мР	Motokawa K. et al. 1956,1957; Umetsu J., 1956
<i>Изменения ЭЭГ</i>	50 мР (13 мР·с <sup>-1</sup> ) 4,5 Гр	Григорьев Ю.Г., 1963 Betetto M., 1970
<i>Изменения функционального состояния нервной системы</i>	0,05-10 Р (однократно)	Ливанов М.Н., 1962

<b>Эффект</b>	<b>Порог</b>	<b>Источник информации</b>
Реакция <i>электроретинограммы</i>	0,5 Р 10-60 Р	Elenius V., Sysimetsa, 1957 Авакян Ц.М., 1958
Возбуждение <i>рецепторов</i> кожи и слизистой	2 Р	Рокотова Н.А., Горбунова И.М., 1957
<i>Морфологические</i> изменения в нервной ткани	0,03-0,1 Гр 25 Р 25-100 Р 50 Р  50-250 Р 0,7 Гр  1,5 Гр 2-4 Гр  3 Гр 5 Гр 10-50 Гр (локально)  30-40 Гр (локально)	Ромоданов А.П та співавт., 1993 Ливанов М.Н., 1962 Шабадаш А.Л., 1957, 1964 Лебединский А.В., Нахильницкая З.Н., 1960 Александровская М.М., 1957 Зубовский Г.А. и соавт., 1991; Мешков Н.А. и соавт., 1993 Холодова Н.Б. и соавт., 1996 Гуськова А.К., Шакирова И.Н., 1989 Федорова Н.Л. и соавт., 1992 Давыдов Б.И. и соавт., 1987 Гуськова А.К., Шакирова И.Н., 1989 Van der Kogel A.J. 1986, 1991
<i>Корковое возбуждение</i>	5-50 Р	Королькова Т.А., 1958
Изменения <i>синаптоархитектоники</i>	0,05-5 Гр 3,5 Гр	D'Amelio F.E. et al., 1983 Свердлов А.Г. и соавт., 1986
Депрессия <i>сексуального поведения</i>	50-150 мГр 2 Гр 100 Гр	Miyachi Y., Yamada T., 1994 Wallace R.V. et al., 1981 Давыдов Б.И., И.Б.Ушаков, 1987
Изменения <i>флексорных рефлексов</i>	10 Р	Кудрицкий Ю.К., 1955; Федорова И.В., 1958
<i>Вегетативные</i> реакции	10 Р	Pape R. et al., 1953; Hecht H. et al., 1953
<i>Катаракта:</i>  мышь обезьяны человек	16-32 Р 75-825 фэр 0,5 Зв (однократно) 3-5 Гр	Christenberry K., Furth I., 1951 Kimeldorf D.J., 1962 МАГАТЭ, 1992 Москалев Ю.И., 1991
<i>Биохимические</i> изменения в ЦНС	0,2-0,5 Гр  0,2-1 Гр 40 Р 0,5 Гр	Гамезо Н.В. и соавт., 1984; Елкин Ю.Б., 1984 Петрусенко Г.П., 1982 Черкасова Л.С., 1964 Тайц М.Ю. и соавт., 1988
<i>Поведенческие</i> реакции	30-120 Р 1,5 Гр 3,5-20 Гр	Garsia J. et al., 1955-1957 Федорова Н.Л. и соавт., 1992 Davis R.T., 1965
Повышение возбудимости <i>гипоталамуса</i> . Развитие <i>лучевой вегето-сосудистой дистонии</i>	50 Р	Смирнова Н.П., 1958,1969
Увеличение <i>быстрой активности</i> на ЭЭГ	60-400 Р 400 Р	Хасабова В.А., 1969 Haley T., 1962
Угнетение <i>агрессивности</i>	0,96 Гр 1,75-3,5 Гр  50 Гр	O'Boyle M., 1976 Надарейшвили К.Ш. и соавт., 1989 Давыдов Б.И., И.Б.Ушаков, 1987
Медленно прогрессирующая <i>лучевая болезнь ЦНС</i>	1-6 Гр	Карповский А.Л., 1985; Москалев Ю.И., 1991

<b>Эффект</b>	<b>Порог</b>	<b>Источник информации</b>
<i>Рвота</i>	1,2-1,75 Гр	Давыдов Б.И., И.Б.Ушаков, 1987
<i>Хроническая лучевая болезнь</i>	1,5-2,25 Зв	Григорьев Ю.Г. и соавт., 1988
<i>Редукция зрительных вызванных потенциалов</i>	1-3 Гр однократно или 3-30 Гр фракционно	Minamisawa T. et al., 1972,1977
<i>Снижение двигательной активности</i>	2 Гр	Szwaja S., 1978
<i>“Радиационная аналгезия” с участием опиатных рецепторов</i>	2,5-15 Гр	Teskey C.C., Kavaliers M., 1984
<i>Спайковые разряды в гиппокампе</i>	200-400 Р	Gangloff H., 1962; Haley T., 1962
<i>Морфологическое поражение церебральных сосудов</i>	300 Р	Лебединский А.В., Нахильницкая З.Н., 1960
<i>Потеря проводимости в улитке</i>	20 Гр 350 Р	Hopewell J.W., Wright E.A., 1970 Козлов М.Я., 1958
<i>Поражения зрительных путей и кортикальных проекций зрительного анализатора</i>	400-500 Р	Лебединский А.В., Нахильницкая З.Н., 1960; Кимельдорф Д., Хант Э. 1969
<i>Поражение органа слуха</i>	400-500 Р	Кимельдорф Д., Хант Э., 1969
<i>Появление “спонтанной” электрической активности в кожных нервах и усиление реакции ЭЭГ на тактильный стимул</i>	500 Р	Ливанов М.Н., Делицына Н.С., 1956; Делицына Н.С., 1969
<i>Фазный характер изменений в коре головного мозга</i>	500-1.000 Р	Ливанов М.Н., 1962
<i>Демиелинизация, формирование синдрома Lhermitte</i>	5-10 Гр	Carsten A., Zeman W., 1966; Mastaglia F.L. et al., 1976
<i>Эпилептическая активность в стволе мозга</i>	1.000 Р	Ливанов М.Н., 1962
<i>Повышение аудиторного порога возникновения микрофонного потенциала улитки</i>	1.000 Р	Novotny O., 1952
<i>Повышение лабиринтного рефлекса</i>	1.000 Р	Янсон З.А. (1957,1958, 1961)
<i>Поражение спинного мозга</i>	15-30 Гр	Asscher A.W., Anson S.G., 1962
<i>Поражение гемато-энцефалического барьера</i>	20 Гр	Remler M.P. et al., 1986
<i>Поражение гемато-миелического барьера</i>	25 Гр	Stewart P.A. et al., 1995
<i>Нистагм у обезьян</i>	3.000 Р	Ross J. et al., 1954
<i>Эпиактивность на ЭЭГ</i>	45-60 Гр	Давыдов Б.И. и соавт., 1991
<i>Изменения гидратационно-электролитного профиля мозга</i>	50 Гр	Давыдов Б.И. Ушаков И.Б., 1987
<i>Поражение лабиринта у хомяка</i>	7.500 Р	Quastler H., 1957
<i>Изменения вызванных потенциалов, билатеральная судорожная активность</i>	80-120 Гр	Надарейшвили К.Ш. и соавт., 1972-1978
<i>Замедление ритмов ЭЭГ, “биоэлектрическое молчание” мозга</i>	90-100 Гр	Давыдов Б.И. Ушаков И.Б., 1987
<i>Угнетение вызванных потенциалов в ретикулярной формации и зрительном тракте</i>	90-100 Гр	Надарейшвили К.Ш. и соавт., 1972-1978
<i>Синдром поражения латерального гипоталамуса</i>	100 Гр	Levit D., Teitelbaum P., 1975
<i>Пострадиационные паркинсоноподобные состояния</i>	100-200 Гр	Атаджанов М., 1982

Резюмируя изложенное выше, представляется возможным выделить *основные механизмы влияния ионизирующих излучений на нервную систему*:

1. *Прямое* действие, в том числе и рефлекторное или *афферентное*.

2. *Косвенное*, реализуемое

- полинейромедиаторными,
- дисметаболическими,
- дисциркуляторными и
- аутоиммунными процессами.

По нашему мнению, перспектива дальнейших исследований может быть связана с двумя принципиальными направлениями: *нейро- и психофизиологией*, а также *нейрохимией*. Нисколько не умаляя значения морфологических и других методов исследования для изучения радиоцеребральных эффектов, по-видимому именно с *физиологическим и химическим направлениями* будет связан прогресс в понимании сути биологических процессов, происходящих в нервной системе при облучении, и будут разработаны эффективные средства профилактики и лечения радиационных поражений мозга.

На *нейро- и психофизиологическом направлении* следует остановиться особо. Исключительное значение регистрации спонтанной и вызванной биоэлектрической активности мозга при облучении является бесспорным. Прогресс компьютерных технологий позволил значительно расширить диагностические и исследовательские возможности методов ЭЭГ и вызванных потенциалов. Фактически получены радиационные вызванные потенциалы головного мозга. В этом направлении еще предстоит сделать гораздо больше, чем сделано.

Однако, *неинвазивная регистрация электрической активности головного мозга* имеет принципиальное ограничение: влияние неоднородностей электропроводимости, главным образом черепных костей, не позволяет провести точную математическую обработку сигналов с целью построения картины церебральной активности, аналогичной картинам распределения плотности при рентгеновской томографии или ЯМР-интроскопии. Поэтому исследования спонтанной и вызванной *магнитной активности головного мозга*, лишенная недостатков ЭЭГ, может предоставить чрезвычайно интересные данные об изменениях функционального состояния мозга как непосредственно во время облучения, так и в периоде отдаленных последствий радиационных поражений. Очевидны преимущества этого метода (информативность, неинвазивность и бесконтактность) при исследованиях на человеке [Okada Y.C., et al., 1982; Nari R. et al., 1983; Weinberg H. et al., 1983; Fiumara R. et al., 1985; Введенский В.Л., Ожогин В.И., 1986; Хари Р., Каукоранта К., 1987].

В заключение следует еще раз обратить внимание на роль радионейробиологии в естествознании: прогресс радионейробиологии всегда сопровождается прогрессом фундаментальных нейронаук.