



Сравнительная характеристика изменений нейронов головного мозга при однократном и пролонгированном радиационном воздействии

О. П. Гундарова^{1*}, В. П. Федоров², А. Г. Кварацхелия¹, Н. В. Маслов¹

¹ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, Воронеж, Россия

²ФГБОУ ВО «Воронежский государственный институт физической культуры», Воронеж, Россия

Цель – провести сравнительную оценку радиационно-индуцированных изменений нейронов головного мозга после однократного и пролонгированного радиационного воздействия.

Материал и методы. Эксперимент с соблюдением правил биоэтики выполнен на 240 белых беспородных крысах-самцах в возрасте 4 мес., подвергавшихся однократному или пролонгированному воздействию γ -квантами ^{60}Co в суммарных дозах 0.1; 0.2; 0.5 и 1.0 Гр. Нейроморфологическими и гистохимическими методиками оценивали морфометрические и тинкториальные показатели нервных клеток, содержание в них белка и нуклеиновых кислот, а также активность некоторых дегидрогеназ в ранние (1-е сут) и отдаленные сроки (до 18 мес.) пострадиационного периода. Статистическую обработку результатов проводили с помощью пакетов программ Statistica 6.1, использовались параметрические методы (t-критерий Стьюдента, регрессионный и дисперсионный анализ), уровень значимости 95%.

Результаты. Несмотря на ряд особенностей динамики нейроморфологических показателей данные режимы облучения не вызывают в нейронах функционально значимых изменений. Среди воздействующих факторов (доза облучения и прошедшее после облучения время) большее влияние на структурно-функциональное состояние нейронов оказывает доза облучения, но прошедшее время нивелирует возникающие изменения и большинство нейроморфологических показателей не имеет достоверных различий с контролем. Выявляемые изменения, как правило, имеют пограничный характер, а уровень их значимости колеблется вокруг показателей возрастного контроля в незначительных пределах. Можно лишь говорить об определенной нестабильности структурно-функциональной организации и напряженности функционирования нейронов при рассматриваемых режимах облучения. При этом в ранние сроки наблюдения более выраженные колебания нейроморфологических показателей происходят при пролонгированном радиационном воздействии, а в поздние сроки – при однократном. В целом значимых различий в реакции нейронов на однократное и пролонгированное облучение в одной и той же суммарной дозе не установлено.

Заключение. Существенных радиационно-индуцированных изменений состояния нейронов при всех дозо-временных параметрах и режимах воздействия не установлено. Большее влияние на нейроны оказывает доза облучения, но время, прошедшее после облучения, нивелирует возникающие изменения и большинство нейроморфологических показателей не имеет достоверных различий с контролем. Рассматриваемые режимы облучения по реакции нейронов не имеют между собой значимых различий.

Ключевые слова: малые дозы ионизирующего излучения, однократное и пролонгированное воздействие, головной мозг, реакция нейронов на облучение

Comparative Characteristics of Cerebral Neuronal Patterns after Single and Prolonged Radiation Exposure

© O. P. Gundarova^{1*}, V. P. Fedorov², A. G. Kvaratskheliya¹, N. V. Maslov¹, 2021

¹N.N. Burdenko Voronezh State Medical University, Voronezh, Russia

²Voronezh State Institute of Physical Culture, Voronezh, Russia

The aim of the study was to conduct a comparative assessment of radiation-induced patterns in cerebral neurons after a single and prolonged exposure to radiation.

Material and methods. The experiment was carried out in compliance with the rules of bioethics, on 240 white outbred male rats at the age of 4 months, exposed to a single or prolonged exposure to γ -quanta of ^{60}Co in total doses of 0.1; 0.2; 0.5 and 1.0 Gy. Neuromorphological and histochemical methods were used to assess morphometric and tinctorial parameters of nerve cells, the content of protein and nucleic acids, as well as the activity of some dehydrogenases in the early (1st day) and long-term periods (up to 18 months) of the post-radiation period. Statistical processing of the results was carried out using Statistica 6.1 software packages, parametric methods were used (Student's t-test, regression and variance analysis), the significance level was 95%.

Results. Despite a number of features of neuromorphological indicators dynamics, these irradiation regimes do not cause functionally significant changes in neurons. Among the influencing factors (radiation dose and time elapsed after irradiation), the radiation dose has a greater effect on the structural and functional state of neurons, but the elapsed time levels the resulting changes and most neuromorphological parameters do not have significant differences with the control. The revealed changes, as a rule, have a borderline character, and the level of their significance fluctuates around the indicators of age control within insignificant limits. One can find out a certain instability of the structural and functional organization and tension of the functioning of neurons under the irradiation regimes under consideration. At the same time, in the early periods of observation, more pronounced fluctuations in neuromorphological parameters occur with prolonged radiation exposure, and in later periods – with a single one. In general, no significant differences in the response of neurons to single and prolonged irradiation at the same total dose were found.

Conclusion. No significant radiation-induced changes in the state of neurons have been established for all dose-time parameters and modes of exposure. The irradiation dose has a greater effect on neurons, but the time elapsed after irradiation regimens the resulting changes and the majority of neuromorphological parameters have no significant differences from the control. The considered modes of irradiation do not have significant differences among themselves by the response of neurons.

Key words: small doses of ionizing radiation, single and prolonged exposure, brain, neuronal response to radiation

***Автор для переписки:**

Гундарова Ольга Петровна
Воронежский государственный медицинский университет
им. Н.Н. Бурденко, ул. Студенческая, 10, г. Воронеж,
394036, Российская Федерация

***Corresponding author:**

Ol'ga Gundarova
N.N. Burdenko Voronezh State Medical University, ul.
Studencheskaya, 10, Voronezh, 394036, Russian Federation
E-mail: episheva65@mail.ru

Введение

Не смотря на постоянное совершенствование ядерных технологий инциденты и аварии, в том числе, с гибелью людей и угрозой радиоактивного загрязнения территории нельзя исключить и в наши дни. Примером могут служить последние события на АЭС Фукусима-1 (2011), на Калининской АЭС (2019), взрыв при испытании перспективного оружия на полигоне в Северодвинске, унесший 8 августа 2019 года жизни пяти специалистов «Росатома», а также авария из-за террористического акта на иранском ядерном объекте (2021). Основным отдаленным эффектом воздействия ионизирующей радиации в малых дозах на здоровье человека считается увеличение частоты хронических заболеваний, среди которых значительное место занимают болезни нервной системы [2, 5, 16, 17, 18]. Количество исследований, посвященных различным проблемам состояния здоровья людей, подвергшихся радиоактивному воздействию, практически не поддается учету [1, 5, 6, 11, 12, 13]. Наиболее полно в этом плане исследовано состояние здоровья членов экипажей армейской вертолетной авиации, выполнявших поставленные задачи в конце апреля – начале мая 1986 года. Кроме этого в экспериментах на животных, облученных в дозах, сопоставимых с полученными вертолетчиками, исследовали структурно-функциональные эквиваленты нарушения функционирования головного мозга [3, 4, 7, 10, 14]. Среди мало изученных вопросов остается зависимость изменений в головном мозге от времени, за которое получено облучение. Между тем это является

одним из ведущих показателей, лимитирующих пребывание ликвидаторов в очаге радиоактивного заражения [5, 8, 18].

Целью работы явилось исследование в радиобиологическом эксперименте изменений нейронов головного мозга крыс после однократного и пролонгированного воздействия ионизирующего излучения в суммарных дозах от 0.1 до 1.0 Гр.

Материал и методы исследования

Эксперимент спланирован, получил одобрение этического комитета и проведен в ГНИИИ Военной медицины МО РФ. В работе использовано 240 белых беспородных крыс-самцов в возрасте 4 мес. к началу эксперимента, которые были распределены среди 8 экспериментальных и 2 контрольных групп (n=24). Животных первых четырех групп подвергали общему однократному, а 5-й – 8-й групп – пролонгированному (равными порциями в течение 5 дней) γ -облучению (60Co, спектр 1.2 МэВ) на установке «Хизатрон» в суммарных дозах 0.1; 0.2; 0.5 и 1.0 Гр. Контролем (группы 9 и 10) служили крысы, подвергавшиеся ложному облучению и исследованные в те же сроки. Животных выводили из эксперимента декапитацией под эфирным наркозом с соблюдением норм и правил проведения экспериментов с участием животных (Приказ МЗ РФ № 267 от 19.06.2003). Объектом исследования служили кора червя мозжечка (culmen), а также кора теменной (поле РА^s) и лобной (поле FPa) долей больших полушарий головного мозга. Материал забирали через 1 сут (n=60), 6 (n=60), 12 (n=60) и 18 (n=60) мес. пострadiационного периода, фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина и 80% пропаноле. Объекты заливали в парафин и готовили срезы толщиной 6 мкм. Обзорные срезы окрашивали гематоксилином и эозином (Россия), а срезы для структурно-функциональной оценки состояния нейронов окрашивали крезиловым

фиолетовым (АО «ВЕКТОН», Россия) по Нисслию.

Общий белок в нейронах выявляли окрашиванием реактивом сулемабромфеноловый синий (Компания Merck KGaA, Германия) по Бонхегу, а нуклеиновые кислоты (ДНК в ядрах, РНК в цитоплазме и ядрышках нейронов) – реакцией с метиловым зеленым-пиронином (Merck KGaA, Германия) по методу J. Brachet и азуром В (PANREAS, Испания) по методу S.K. Shea, с соответствующим контролем РНК- и ДНКазой. Выявление активности дегидрогеназ (СДГ, ЛДГ и Г-6-ФДГ) проводили на криостатных срезах (10 мкм) тетразолий-редуктазными методиками с использованием соли «нитро-СТ» (Merck KGaA, Германия) и соответствующего субстрата.

В ходе морфометрического исследования определяли общую численную плотность нейронов на 1 мм² поля зрения, количество нормохромных (НН), гипохромных (ГпН), гиперхромных (ГпрН), пикноморфных (ПмН) нейронов и клеток-теней (КТ), а также площадь сечения нейронов, их цитоплазмы, ядер и ядрышек с расчетом ядерно-цитоплазматического (ЯЦИ), ядрышко-ядерного (ЯЯИ) индексов. Оценку содержания в нейронах белка, нуклеиновых кислот и активность ферментов определяли по величине оптической плотности продуктов гистохимических реакций в видимой части спектра. Для морфометрического анализа и оценки оптической плотности веществ использовали компьютерную программу Image J (<https://imagej.nih.gov/ij/>).

На препаратах для каждого животного с помощью микроскопа МИКМЕД-5 (ЛОМО, Россия) фотографировали (об. 40; цифровая камера Levenhuk C 800 NG 8m. ×15) по 25–30 полей зрения изучаемого объекта. На основании этого массива данных по каждому сроку рассчитывали средние значения. Таким образом, вариационные ряды для проверки статистических гипотез по сроку исследования содержали 60 средних значений переменной, что свидетельствовало о высокой достоверности результатов.

Все рассматриваемые независимые переменные имели распределения близкие к нормальному (критерий Колмогорова-Смирнова, $p > 0.05$) и при незначительном коэффициенте вариации возможно использование параметрических методов. Описательную статистику с вычислением средних значений и доверительных интервалов осуществляли с помощью пакетов программ Statistica 6.1, MS Excel.

В пролонгированном эксперименте характер и выраженность изменений в нейронах зависели не только от дозы облучения, но и прошедшего после облучения времени. Поэтому с целью установления приоритета каж-

дого из воздействующих факторов (доза облучения, время после облучения) на динамику изменений нейронов был проведен регрессионный анализ изученных переменных. Состояние нейронов после облучения описывали уравнением регрессии:

$$НП = a_0 + a_1x + a_2y + a_3xy + a_4x^2 + a_5y^2 + a_6x^3 + a_7y^3,$$

где НП – рассматриваемый показатель, x – доза облучения; y – прошедшее время; xy , x^2 , y^2 , x^3 , y^3 – взаимные влияния параметров x , y и нелинейное влияние каждого из них; a_0 , a_1 , a_2 , a_3 , a_4 , a_5 , a_6 , a_7 – соответствующие коэффициенты регрессии. При построении регрессионных моделей учитывались только параметры для коэффициентов с уравнением значимости $p < 0.05$. В качестве инструмента сравнения изменений изученных переменных между сроками при однократном и пролонгированном γ -облучении использовали ранговый однофакторный дисперсионный анализ ANOVA on Ranks, t -критерий Стьюдента для парного сравнения независимых выборок между группами. Нулевая гипотеза во всех случаях отвергалась при $p < 0.05$.

Результаты и их обсуждение

Возрастные и радиационно-индуцированные изменения нейронов головного мозга при различных режимах внешнего гамма облучения достаточно подробно описаны нами ранее [2, 3, 4, 5]. В данной работе анализируется приоритет каждого из воздействующих факторов (доза облучения, время после облучения) на динамику изменений нейронов и дается сравнительная оценка их состояния при однократном и пролонгированном гамма облучении в ранние и отдаленные сроки пострadiационного периода. Основные типы анализируемых нейронов головного мозга показаны на рис. 1.

Алгоритм анализа показан на примере динамики изменений количества нормохромных нейронов мозжечка после однократного облучения. После исключения незначимых коэффициентов регрессии и повторном построении уравнения регрессии получили параметры для коэффициентов с уровнем значимости меньше 0.05 (табл. 1). Из таблицы следует, что количество нормохромных нейронов зависит как от дозы облучения, так и прошедшего времени, а совместное их действие (xy) – показатель (a_3) статистически не значимо.

Время, прошедшее после облучения, оказывает большее влияние на динамику изменений, чем доза облучения, т.к. абсолютные значения коэффициентов при аргументе «время» выше абсолютных значений коэффициентов при аргументе «доза». Уравнение регрессии, описывающее динамику воздейст-

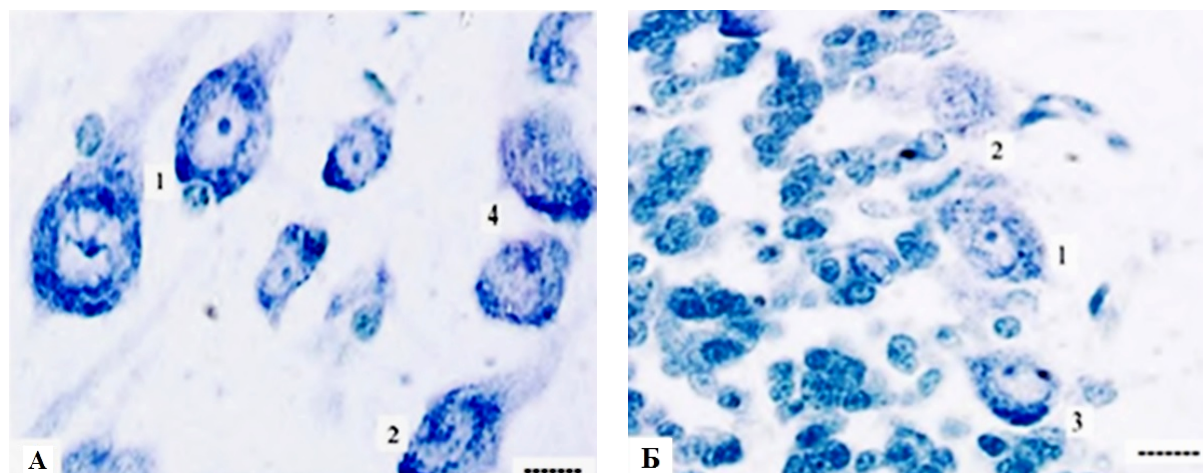


Рис. 1. Различные виды нейронов лобной коры и мозжечка контрольной крысы. Обозначения: 1 – нормохромные нейроны, 2 – гипохромные нейроны, 3 – гиперхромные нейроны, 4 – клетки-тени. Окраска крезильовым фиолетовым по Нисслю. Об. 100, масштабный отрезок – 50 мкм

Таблица 1

Зависимость количества нормохромных нейронов мозжечка от параметров однократного радиационного воздействия

Показатель	Коэффициент оценки	Стандартная ошибка	Т-статистика	Коэффициент достоверности
Константа	0.91	0.02	42.11	$<1 \cdot 10^{-19}$
a_1	-0.66	0.21	-3.17	0.001867
a_2	-1.73	0.17	-10.40	$<1 \cdot 10^{-19}$
a_4	1.72	0.59	2.91	0.004233
a_5	4.05	0.42	9.59	$<1 \cdot 10^{-19}$
a_6	-1.14	0.41	-2.83	0.005303
a_7	-2.37	0.28	-8.56	$<1 \cdot 10^{-19}$

вия изучаемых факторов на изменение количества нормохромных нейронов, имеет вид:

$$\text{Нормохромные нейроны} = 0.905 - 0.663x - 1.732y + 1.719x^2 + 4.049y^2 - 1.143x^3 - 2.372y^3.$$

Эффект воздействия факторов приемлемый: уровень значимости модели $1 \cdot 10^{-19}$ при коэффициенте детерминации $R^2=0.71$ и средней корреляции аргументов ($r=0.49$). Эти параметры, характеризующие модель, показаны в табл. 2.

Аналогичные результаты получены и при пролонгированном гамма облучении:

$$\text{Нормохромные нейроны} = 0.903 - 0.553x - 0.823y + 0.49x^2 + 0.859y^2.$$

Из уравнения регрессии видно, что динамика изменений количества нормохромных нейронов также, как и при однократном воздействии зависит от дозы облучения и прошедшего времени. Более существенный вклад в динамику изменений рассматриваемого показателя вносит время (y). Коэффициент диагностической значимости модели $R^2=0.78$, а корреляция аргументов средняя ($r=0.61$). Таким образом, изменения нормохромных нейронов при данных режимах облучения не имеют значимых различий.

Динамика количества деструктивных нейронов как при однократном, так и пролон-

гированном воздействии зависит от дозы облучения и прошедшего времени. Уравнение регрессии для однократного воздействия:

$$\text{Деструктивные нейроны} = 0.299 + 0.351x + 2.248y - 0.235x^2 - 5.377y^2 + 3.441y^3,$$

а для пролонгированного –

$$\text{Деструктивные нейроны} = 0.325 + 0.596x + 1.567y - 0.51x^2 - 1.44y^2.$$

Значимость моделей менее $1 \cdot 10^{-19}$ при коэффициентах детерминации соответственно $R^2=0.74$ и $R^2=0.86$ и корреляции аргументов $r=0.55$ и $r=0.75$. При этом время пострадиационного периода оказывает большее влияние на показатель, чем доза облучения. Больше это выражено при пролонгированном воздействии, где коэффициенты в уравнении при аргументе «доза» составляют лишь третью часть от коэффициентов при аргументе «время», что свидетельствует о слабом влиянии облучения на количество деструктивных нейронов при данном режиме воздействия.

При однократном облучении количество нейронов, находящихся в повышенном функциональном состоянии (гипохромные) больше зависит от дозы облучения, чем от прошедшего времени.

$$\text{Гипохромные нейроны} = 0.79 - 0.586x + 0.194xy + 0.374x^2 - 0.11y^2.$$

Таблица 2

Оценка адекватности математической модели влияния параметров на динамику изменения нормохромных нейронов

Параметр	Сумма квадратов отклонений	Степени свободы	Средний квадрат	F-статистика	Коэффициент достоверности
Модель	88.89	7.0	12.7	1581.554	$<1 \cdot 10^{-19}$
Остаток	1.15	143.0	0.01		
Модель с приведенной суммой	88.89	7.0	12.70	829.57	$<1 \cdot 10^{-19}$

Примечание: Коэффициент корреляции $r = 0.49$. Коэффициент детерминации $R^2 = 0.71$

При пролонгированном воздействии большее влияние на рассматриваемый показатель оказывает прошедшее время:

$$\text{Гипохромные нейроны} = 0.764 - 0.55y - 0.198x^2 + 0.53y^2.$$

Диагностическая значимость моделей $R^2 = 0.41$ и $R^2 = 0.51$, а корреляции слабая ($r = 0.17$ и $r = 0.26$). Изменение количества нейронов со сниженной функциональной активностью (гиперхромные) и при однократном и при пролонгированном воздействии зависит как от дозы облучения, так и от прошедшего времени. При однократном воздействии большее влияние на изменение данного вида нейронов оказывает доза облучения, а при пролонгированном – прошедшее время. Уравнение для однократного воздействия:

$$\text{Гиперхромные нейроны} = 0.304 + 1.324x + 0.513y - 3.683x^2 - 0.762y^2 + 2.526xy,$$

а для пролонгированного –

$$\text{Гиперхромные нейроны} = 0.258 + 0.223x + 1.1399y - 1.309y^2.$$

Коэффициенты диагностической значимости моделей составляют $R^2 = 0.60$ и $R^2 = 0.65$, а корреляция аргументов $r = 0.36$ и $r = 0.43$ соответственно.

Содержания в нейронах общего белка зависит как от дозы облучения, так и от прошедшего времени, но большее влияние оказывает доза облучения. Уравнения регрессии для однократного:

$$\text{Белок} = 0.757 - 1.26x - 0.55y - 0.175xy + 2.78x^2 + 1.56y^2 - 1.473x^3 - 1.08y^3$$

и пролонгированного облучения –

$$\text{Белок} = 0.766 - 0.888x - 0.21y + 0.837x^2 + 0.25y^2.$$

Диагностическая значимость моделей $R^2 = 0.66$ и $R^2 = 0.59$, а корреляция аргументов – $r = 0.44$ и $r = 0.35$.

Содержание РНК в цитоплазме нейронов при однократном облучении зависит только от прошедшего времени:

$$\text{РНК цитоплазмы} = 0.925 - 2.438y + 5.8806y^2 - 3.746y^3.$$

При пролонгированном воздействии содержание РНК зависит как от дозы облучения, так и прошедшего времени, но большее влияние оказывает время:

$$\text{РНК цитоплазмы} = 0.845 - 0.1527x - 1.086y + 0.1434x^2 + 1.0746y^2.$$

Диагностическая значимость моделей $R^2 = 0.74$ и $R^2 = 0.91$, а корреляция аргументов $r = 0.55$ и $r = 0.84$ соответственно.

Площадь сечения ядер нейронов зависит и от дозы облучения, и от прошедшего времени, но большее влияние оказывает доза облучения. Уравнение регрессии при однократном воздействии имеет вид:

$$\text{Площадь ядра} = 0.742 - 0.954x + 0.427y + 2.083x^2 - 1.649y^2 - 1.248x^3 + 1.12y^3.$$

Коэффициент диагностической значимости модели $R^2 = 0.59$ и корреляции аргументов $r = 0.35$. При пролонгированном:

$$\text{Площадь ядра} = 0.73 - 0.45x - 0.112y + 0.336x^2$$

при $R^2 = 0.59$ и умеренной корреляции аргументов ($r = 0.35$). Содержание ДНК в ядрах также зависит от дозы облучения и прошедшего времени, но время оказывает большее влияние на показатель. Уравнение регрессии при однократном облучении:

$$\text{Ядерная ДНК} = 0.872 - 0.179x - 1.994y + 4.979y^2 + 0.149x^3 - 3.241y^3,$$

а при пролонгированном –

$$\text{Ядерная ДНК} = 0.84 - 0.228x - 0.858y + 0.157xy + 0.1148x^2 + 0.814y^2.$$

Диагностическая значимость моделей соответственно $R^2 = 0.74$ и $R^2 = 0.87$, а корреляция аргументов $r = 0.55$ и $r = 0.76$.

Визуальная оценка рассмотренных моделей показана на примере динамики грушевидных нейронов с деструктивными изменениями при однократном и пролонгированном облучении в зависимости от дозы облучения и времени пострadiационного периода (рис. 2).

В теменной коре динамика изменений количества нормохромных нейронов при всех режимах радиационного воздействия зависит от дозы облучения. Уравнения регрессии для

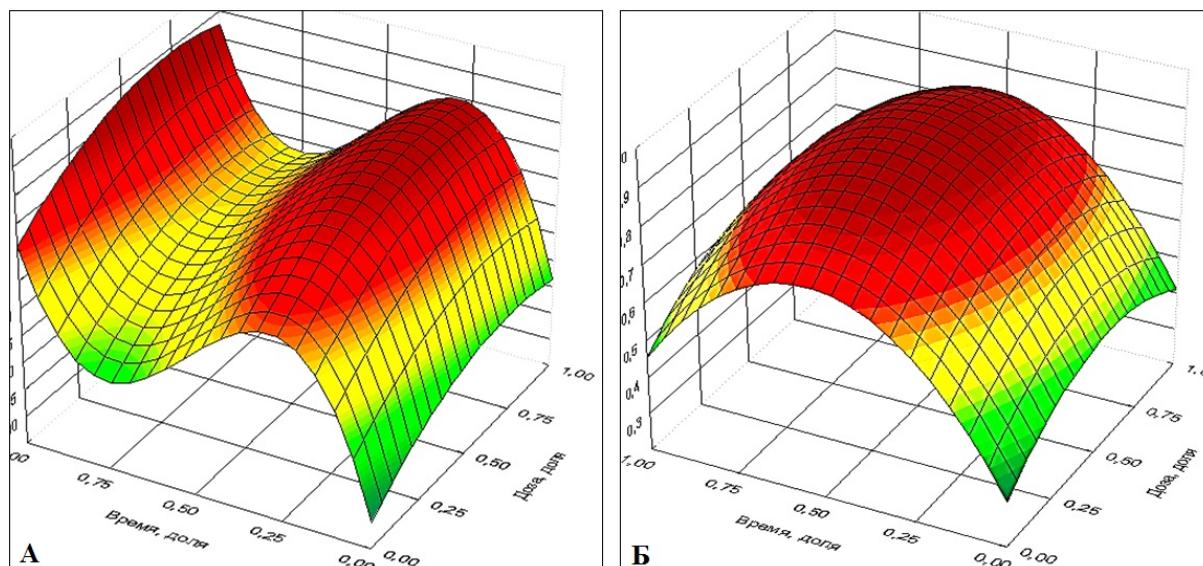


Рис. 2. Графики зависимости количества грушевидных нейронов коры мозжечка с деструктивными изменениями при однократном (А) и пролонгированном (Б) радиационном воздействии от дозы облучения и времени пострадиационного периода.

однократного и пролонгированного облучения соответственно:

$$\text{Нормохромные нейроны} = 0.938 - 2.03x - 11.984x^2 - 10.034x^3 - 0.155y^2$$

и

$$\text{Нормохромные нейроны} = 0.7939 - 0.8652x - 0.2526xy + 5.2941x^2 - 4.3501x^3.$$

Диагностическая значимость моделей $R^2=0.53$ и $R^2=0.69$, а корреляционная связь аргументов – $r=0.73$ и $r=0.47$. Для нейронов с деструктивными изменениями уравнение регрессии при однократном облучении:

$$\text{Деструктивные нейроны} = 0.539 + 1.7x - 10.6x^2 + 9.01x^3 + 0.139y^2,$$

а при пролонгированном –

$$\text{Деструктивные нейроны} = 0.5416 + 2.9436x + 0.2931x - 17.1807x^2 + 14.1252x^3.$$

Из уравнений следует, что рассматриваемый показатель зависит от дозы облучения. Коэффициент диагностической значимости моделей соответственно $R^2=0.52$ и $R^2=0.61$, а корреляционная связь аргументов $r=0.27$ и $r=0.37$.

Для нейронов с повышенной функциональной активностью при однократном воздействии уравнение регрессии:

$$\text{Гипохромные нейроны} = 0.184 + 4.382x - 0.403y - 22.49x^2 + 0.419y^2 + 18.18x^3.$$

Видно, что большее влияние на динамику показателя оказывает доза облучения. Диагностическая значимости модели $R^2=0.55$, а связь аргументов слабая ($r=0.30$). Для нейронов со сниженной функциональной активностью при однократном воздействии уравнение регрессии:

$$\text{Гиперхромные нейроны} = 0.523 - 9.169x^2 + 7.9797x^3 + 1.2204y^3.$$

Из уравнения следует, что показатель в основном зависит от дозы облучения. Диагностическая значимость модели $R^2=0.68$, а корреляция аргументов $r=0.47$. При пролонгированном облучении уравнение регрессии:

$$\text{Гиперхромные нейроны} = 0.4603 + 0.1660y + 0.1817xy.$$

Рассматриваемый показатель зависит от прошедшего времени. Коэффициент детерминации модели $R^2=0.62$, а связь аргументов $r=0.38$.

Площадь цитоплазмы при пролонгированном воздействии больше зависит от дозы облучения.

$$\text{Площадь цитоплазмы} = 7312 - 2.2539x + 14.694x^2 - 0.581y^2 + 12.491x^3 + 0.50y^3.$$

Диагностическая значимость модели $R^2=0.55$, а связь аргументов слабая ($r=0.30$). Содержание РНК в цитоплазме зависит от всех рассматриваемых факторов, но большее влияние оказывает доза облучения.

$$\text{РНК цитоплазмы} = 0.45 + 1.62x - 0.899y - 0.389xy - 8.312x^2 + 2.197y^2 + 7.02x^3 - 1.386y^3.$$

Коэффициент диагностической значимости модели $R^2=0.71$, а связь аргументов умеренная ($r=0.50$). Площадь сечения ядер при пролонгированном воздействии зависит от дозы облучения.

$$\text{Площадь ядра} = 0.59 - 2.641x + 0.282xy + 17.849x^2 - 15.342x^3.$$

Коэффициент диагностической значимости модели $R^2=0.59$, связь между аргументами

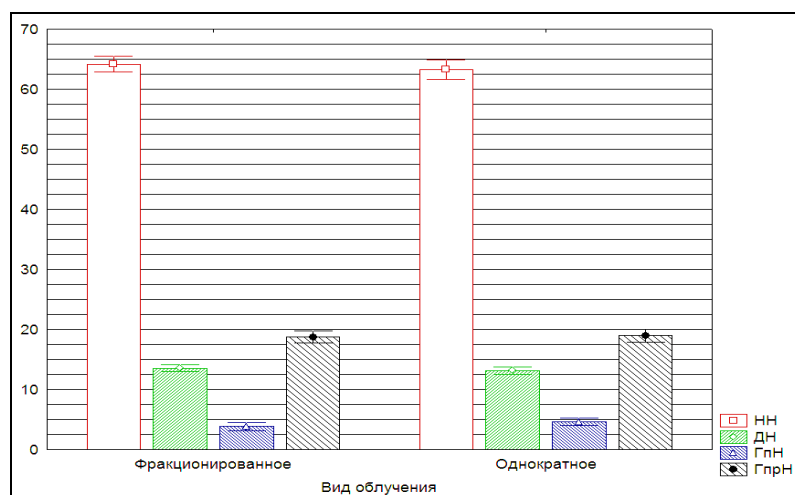


Рис. 3. График средних значений содержания (%) типов нейронов теменной коры при однократном и пролонгированном гамма облучении в суммарных дозах 0.1; 0.2 и 1.0 Гр. Примечание: НН – нормохромные, ДН – деструктивные, ГпН – гипохромные, ГпрН – гиперхромные нейроны.

умеренная ($r=0.35$). Содержание ядерной ДНК также больше зависит от дозы облучения:

$$\text{Ядерная ДНК} = 0.358 + 2.109x - 0.46xy - 11.12x^2 + 9.384x^3$$

при $R^2=0.65$ и умеренной корреляции аргументов ($r=0.42$).

Уравнение регрессии, описывающее динамику изменений ядерно-цитоплазматического индекса (ЯЦИ) нейронов при пролонгированном облучении:

$$\text{ЯЦИ} = 0.643 + 0.323xy + 5.567x^2 - 4.887x^3.$$

Из уравнения следует, что показатель зависит от дозы облучения. В тоже время ядрышко-ядерный индекс (ЯЯИ) в большей степени зависит от прошедшего времени. Уравнение регрессии:

$$\text{ЯЯИ} = 0.694 - 0.2488xy - 0.2278y^3.$$

Диагностическая значимость моделей для рассматриваемых индексов высокая ($R^2=0.75$ и $R^2=0.73$), а связь аргументов $r=0.57$ и $r=0.54$ соответственно.

На рис. 3 представлен график средних значений доли типов нейронов при различных режимах радиационного воздействия. Из графика следует, что в пострadiационном периоде в теменной коре не зависимо от режима облучения преобладают нормохромные нейроны. Показатели деструктивно измененных и гиперхромных нервных клеток при различных режимах облучения сравнимы между собой. Несколько отличаются от других нейроны, находящиеся в состоянии повышенной функциональной активности (гипохромные), что свидетельствует о большем их отклике на однократное облучение, чем на пролонгированное.

Из табл. 3 следует, что в отдаленном периоде после облучения большинство нейроморфологических показателей как при однократном, так и пролонгированном воздействии соответствуют возрастному контролю, но ряд показателей имеет существенные отличия. Среди функционально значимых показате-

телей, не соответствующих контролю, следует отметить увеличение количества нейронов с альтерацией. Однако такие нейроны располагаются на площади среза коры изолированно, не формируют очагов дегенерации и статистически значимо не обедняют нейронную популяцию. Кроме этого, нервно-клеточный индекс (НКИ), характеризующий количество клеток на единице площади, снижен только при дозах облучения 0.1 и 0.2 Гр, а при дозе 1.0 Гр необъяснимо соответствует контролю. Видимо изменения этого показателя имеют стохастический характер, но при увеличении дозы облучения могут принять более однонаправленные изменения. Что касается несоответствия контролю нейронов, находящихся в различном функциональном состоянии (нормохромные, гипохромные и гиперхромные) то они, являясь вариантами функциональной нормы, отражают преходящие процессы возбуждения, торможения и покоя.

Из других показателей следует отметить не соответствующие контролю ядерно-цитоплазматический (ЯЦИ) и ядрышко-ядерный (ЯЯИ) индексы, характеризующие соотношение между собой основных внутриклеточных структур. Причем при однократном воздействии наблюдается тенденция к увеличению, а при пролонгированном – к снижению индексов. Это свидетельствует о нестабильности структурно-функциональной организации нервных клеток и напряженности их функционирования, что может служить фоном для развития патологического процесса в нервной системе.

Для сравнения нейроморфологических изменений при однократном и пролонгированном гамма облучении в суммарной дозе 0.5 Гр в качестве инструмента сравнения использован дисперсионный анализ. Алгоритм исследования показан на примере нормохромных нейронов III слоя лобной коры (малые пирамидные нейроны). Из табл. 4 следует, что через сутки после воздействия количество нормохромных нейронов зависит от пролонгированного облучения, которое снижает

Таблица 3

**Нейроморфологические показатели нейронов теменной коры через 18 мес.
пострадиационного периода**

Показатель	Однократное облучение		продолжительное облучение	
	Соответствует контролю	не соответствует контролю	соответствует контролю	не соответствует контролю
Количество НН	–	0.1; 0.2; 1.0 Гр ↓	–	0.1; 0.2; 1.0 Гр ↓
Количество ГпрН	–	0.1; 0.2; 1.0 Гр ↑	0.1; 0.2 Гр	100 сГр↑
Количество ГпН	0.2 Гр	0.1; 1.0 Гр ↑	0.1; 0.2; 1.0 Гр	–
Количество ПмН	–	0.1; 0.2; 1.0 Гр ↑	–	0.1; 0.2; 1.0 Гр ↑
Количество КТ	–	0.1; 0.2; 1.0 Гр ↑	–	0.1; 0.2; 1.0 Гр ↑
НКИ	–	0.1; 0.2; 1.0 Гр ↓	1.0 Гр	0.1; 0.2 Гр ↓
Площадь нейрона	0.1; 0.2 Гр	100 сГр ↓	0.1; 0.2; 1.0 Гр	–
Общий белок	0.1; 0.2; 1.0 Гр	–	1.0 Гр	0.1; 0.2 Гр ↓
Площадь цитоплазмы	0.1; 0.2 Гр	1.0 Гр ↓	0.1; 0.2 Гр	1.0 Гр ↓
РНК цитоплазмы	0.1; 0.2; 1.0 Гр	–	0.1; 0.2; 1.0 Гр	–
Площадь ядра	0.1; 0.2 Гр	1.0 Гр ↓	0.1 Гр	0.2; 1.0 Гр ↑
ДНК ядра	0.1; 0.2; 1.0 Гр	–	0.1; 0.2; 1.0 Гр	–
Площ.ядрышка	0.2; 1.0 Гр	0.2 Гр ↑	–	0.1; 0.2; 1.0 Гр ↓
РНК ядрышка	0.1; 0.2; 1.0 Гр	–	0.1; 0.2; 1.0 Гр	–
ЯЦИ	0.1 Гр	0.2; 1.0 Гр ↑	–	0.1; 0.2; 1.0 Гр ↓
ЯЯИ	0.2 Гр	0.1; 1.0 Гр ↑	–	0.1; 0.2; 1.0 Гр ↓
ЛДГ	0.1; 0.2; 1.0 Гр	–	0.1; 0.2; 1.0 Гр	–
СДГ	0.1; 0.2; 1.0 Гр	–	0.1; 0.2; 1.0 Гр	–
Г-6-ФДГ	0.1; 0.2; 1.0 Гр	–	0.1; 0.2; 1.0 Гр	–

Примечание: НКИ – нервно-клеточный индекс; НН – нормохромные нейроны; ГпН – гипохромные нейроны; ГпрН – гиперхромные нейроны; ПмН – пикноморфные нейроны; КТ – клетки-тени; ЯЦИ – ядерно-цитоплазматический индекс; ЯЯИ – ядрышко-ядерный индекс; ↑ – выше контроля; ↓ – ниже контроля (t-критерий Стьюдента для независимых выборок). Без стрелки – нет различий.

Таблица 4

**Зависимость количества нормохромных нейронов от параметров
радиационного воздействия**

Фактор	Коэффициент B	Критерий Стьюдента t	Уровень P	β^2
Константа	50.04	46.15	$<1 \cdot 10^{-19}$	
Однократное облучение	0.95	0.62	0.55	0.09
Продолжительное облучение	-9.18	-5.99	0.00001	-0.91

Таблица 5

**Оценка влияния смены режимов радиационного воздействия на
нормохромные нервные клетки**

Параметр	r	R^2	SS	df	MS	F -критерий	Уровень p
Модель	0.86	0.74	917.6	2	458.82	21.68	<0.0001
Остаток	–	–	317.5	15	21.16	–	–
Корректировка	–	0.71	–	–	–	–	–

Примечание: r – коэффициент корреляции; R^2 – коэффициент детерминации; SS – сумма квадратов отклонений; df – количество степеней свободы; MS – средние квадраты отклонений.

их количество, а однократное – не оказывает на рассматриваемый показатель значимое влияние ($p > 0.05$). Эффект воздействия продолжительного облучения на количество нормохромных нейронов высокий: уровень значимости модели менее 0.001 при $R^2 = 0.74$ и сильной ($r = 0.86$) корреляционной связи аргументов (табл. 5).

Количество нейронов с функциональными изменениями (гипо- и гиперхромные) в III слое лобной коры зависит как от однократного, так и продолжительного облучения ($p < 0.03$ и $p < 0.001$ соответственно), но боль-

шее влияние на показатель оказывает продолжительное воздействие. Уровень значимости модели составляет $<1 \cdot 10^{-19}$ при $R^2 = 0.96$ и сильной корреляционной связи аргументов ($r = 0.98$). Количество деструктивных нейронов после всех режимов облучения статистически значимо не изменялось. Эффект воздействия облучения мал: уровень значимости моделей более 0.7 и 0.3 соответственно при коэффициенте детерминации $R^2 = 0.075$ и слабой корреляции аргументов ($r = 0.27$).

В V слое лобной коры (большие пирамидные нейроны) через сутки после

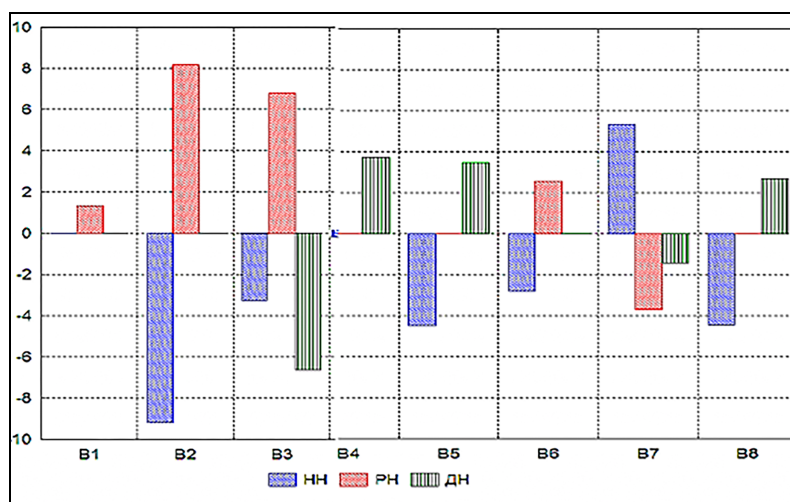


Рис. 4. Оценка влияния фактора В (облучение в дозе 0.5 Гр) на различные типы нейронов лобной коры в ранние и отдаленные сроки пострадиационного периода. Примечание: B1 – однократное III слой, 1-е сут; B2 – пролонгированное III слой, 1-е сут; B3 – однократное V слой, 1-е сут; B4 – пролонгированное V слой, 1-е сут; B5 – однократное III слой, 18 мес.; B6 – пролонгированное III слой, 18 мес.; B7 – однократное V слой, 18 мес.; B8 – пролонгированное V слой, 18 мес. Примечание: столбцы данных, р-уровень которых составляет более 0,05 на данном графике не представлены. NH – нормохромные нейроны, PH – нейроны с функциональными изменениями, DH – деструктивные нейроны.

радиационного воздействия количество нормохромных клеток, как и в III слое, зависело от пролонгированного облучения ($p < 0.05$), тогда как однократное облучение не оказывало на рассматриваемый показатель значимого влияния ($p < 0.86$). Эффект воздействия облучения слабый: уровень значимости модели более 0.05 при $R^2 = 0.29$. Количество нейронов с функциональными изменениями зависит от однократного облучения. Эффект воздействия облучения высокий: уровень значимости модели менее 0.05 при $R^2 = 0.76$ и сильной корреляционной связи аргументов ($r = 0.87$). Количество нейронов с деструктивными изменениями зависит как от однократного, так и пролонгированного облучения ($p < 0.05$). Эффект воздействия облучения высокий: значимость модели менее 0.05 при коэффициенте детерминации $R^2 = 0.70$ и сильной связи аргументов ($r = 0.84$).

Через 18 мес. пострадиационного периода среди малых пирамидных нейронов лобной коры количество нормохромных клеток достоверно зависит как от однократного, так и пролонгированного облучения. При этом однократное воздействие оказывало более сильное влияние на изменение данного типа клеток. Эффект воздействия облучения на рассматриваемый показатель высокий: уровень значимости модели менее 0.05 при $R^2 = 0.83$ и сильной корреляции аргументов ($r = 0.91$). Количество нейронов с функциональными изменениями достоверно зависит только от пролонгированного воздействия. Эффект данного облучения средний: уровень значимости модели менее 0.05 при $R^2 = 0.63$ и сильной корреляции аргументов ($r = 0.80$). Количество малых пирамидных нейронов с деструктивными изменениями зависит только от однократного облучения ($p < 0.05$). Эффект

воздействия облучения на показатель высокий: значимость модели < 0.05 при $R^2 = 0.73$ и корреляции аргументов ($r = 0.85$).

Среди больших пирамидных нейронов V слоя лобной коры количество нормохромных нейронов через 18 мес. пострадиационного периода зависит от всех режимов облучения, но однократное воздействие оказывает большее влияние на рассматриваемый показатель. Эффект воздействия облучения средний: уровень значимости модели $p < 0.05$ при коэффициенте детерминации $R^2 = 0.55$ и сильной корреляции аргументов ($r = 0.74$). Количество нейронов с функциональными изменениями зависит от однократного воздействия ($p < 0.05$). Эффект облучения средний: уровень значимости модели менее 0.05 при $R^2 = 0.37$ и средней корреляции аргументов $r = 0.36$. Количество больших пирамидных нейронов с деструктивными изменениями достоверно зависит от всех режимов рассматриваемого воздействия, но пролонгированное облучение оказывает большее влияние на изменение данного типа клеток. Эффект воздействия облучения на деструктивные нейроны средний: уровень значимости модели менее 0.05 при коэффициенте детерминации $R^2 = 0.58$ и корреляции аргументов $r = 0.76$.

На рис. 4 представлен график изменений типов малых и больших пирамидных нейронов после однократного и пролонгированного облучения при уровне значимости менее 0.05. Из графика следует, что в ранние сроки (1-е сут) пострадиационного периода в III слое лобной коры динамика количества нормохромных и нейронов с функциональными изменениями в большей степени зависит от пролонгированного облучения. Количество деструктивных нейронов при данных режимах радиационного воздействия по

отношению к контролю не изменялось. В V слое однократное облучение оказывало большее влияние на динамику нейронов с функциональными изменениями. Сравнение показателей «нормохромные и деструктивные нейроны» при однократном и пролонгированном облучении оказалось не достоверным, т.е. различий между ними не установлено.

В отдаленные сроки пострadiaционного периода (18 мес.) однократное облучение оказывает большее влияние на изменение количества нормохромных нейронов (снижая их количество) и деструктивных нейронов (увеличивая их количество) среди малых пирамидных нейронов. На изменение функциональной активности нейронов III слоя коры большее влияние оказывает пролонгированное воздействие. В V слое лобной коры однократное облучение оказывает большее влияние на изменение количества нормохромных нейронов, увеличивая их количество. На изменение функциональной активности нейронов также большее влияние оказывает однократное облучение (уменьшая их количество), а на изменение количества деструктивных нейронов большее влияние оказывает пролонгированное облучение, увеличивая их количество (рис. 4).

Через сутки после радиационного воздействия содержание белка в нейронах зависит только от однократного облучения. Эффект воздействия облучения низкий: уровень значимости модели более 0.05 при $R^2=0.32$ и средней корреляционной связи аргументов ($r=0.57$). Площадь цитоплазмы нейронов зависит от однократного облучения (только при уровне значимости менее 0.3). Эффект воздействия облучения низкий: значимость модели более 0.05 при $R^2=0.09$ и слабой корреляции аргументов ($r=0.3$). При этом содержание РНК в цитоплазме зависит от всех режимов воздействия, но большее влияние оказывает пролонгированное облучение. Эффект воздействия облучения средний: уровень значимости модели менее 0.001 при $R^2=0.69$ и высокой корреляции аргументов ($r=0.83$).

Площадь сечения ядер нейронов зависит от всех режимов облучения, но большее влияние оказывает однократное воздействие. Эффект воздействия облучения высокий: значимость модели менее 0.0001 при $R^2=0.75$ и высокой корреляции аргументов ($r=0.87$). Содержание ядерной ДНК также зависит от всех режимов облучения, но большее влияние оказывает пролонгированное воздействие. Эффект облучения высокий: уровень значимости модели менее $1 \cdot 10^{-19}$ при $R^2=0.91$ и сильной связи аргументов ($r=0.96$). Содержание РНК в ядрышках зависит только от пролонгированного воздействия. Эффект облучения высокий: уровень значимости модели $1 \cdot 10^{-19}$ при $R^2=0.87$ и корреляции аргументов ($r=0.94$).

Через 18 мес. пострadiaционного периода содержание белка в нейронах зависит от пролонгированного облучения, а однократное не оказывает значимого влияния на его содержание. Эффект воздействия облучения на динамику белка низкий: значимость модели >0.3 при $R^2=0.14$ и корреляции аргументов $r=0.37$. Площадь сечения цитоплазмы нейронов зависит от однократного облучения. Если рассматривать уровень значимости 0.3, то показатель зависит и от пролонгированного воздействия. Эффект воздействия облучения на рассматриваемый показатель средний: уровень значимости модели менее 0.01 при $R^2=0.47$ и корреляции аргументов $r=0.68$. При этом содержание РНК в цитоплазме нейронов зависит как от однократного, так и пролонгированного облучения, имеющих примерно равное влияние на рассматриваемый показатель. Эффект воздействия облучения на РНК средний: уровень значимости модели менее 0.001 при коэффициенте детерминации $R^2=0.69$ и корреляции аргументов $r=0.83$.

Площадь сечения ядер нейронов зависит от всех рассматриваемых режимов облучения. При этом оба вида облучения имеют примерно одинаковое влияние (коэффициент В равен 0.13 и -0.12). Эффект воздействия облучения на кариометрические показатели средний: уровень значимости модели менее 0.01 при $R^2=0.48$ и корреляции аргументов $r=0.69$. Содержание ДНК в ядрах нейронов также достоверно зависит от рассматриваемых режимов облучения, но большее влияние оказывает однократное воздействие. Эффект воздействия облучения на ядерную ДНК высокий: уровень значимости модели менее 0.00001 при $R^2=0.81$ и корреляции аргументов $r=0.90$. Содержание РНК в ядрышках зависит от рассматриваемых режимов облучения, но большее влияние оказывает однократное воздействие. Эффект воздействия облучения на ядрышковую РНК высокий: уровень значимости модели $1 \cdot 10^{-19}$ при $R^2=0.92$ и высокой корреляции аргументов $r=0.96$. Для оценки влияния режимов облучения на нервные клетки построен график, при уровне значимости рассмотренных нейроморфологических показателей менее 0.05 (рис. 5).

Из графика видно, что через сутки пострadiaционного периода пролонгированное воздействие имеет большее влияние на изменение содержания РНК в цитоплазме и ДНК в ядрах нейронов. А однократное облучение имеет большее влияние на кариометрические показатели. Через 18 мес. пострadiaционного периода однократное облучение оказывает большее влияние на изменение содержания ДНК в ядрах и РНК в ядрышках. Пролонгированное облучение оказывало меньшее или примерно равное влияние на данные показатели по сравнению с однократным. Уровень

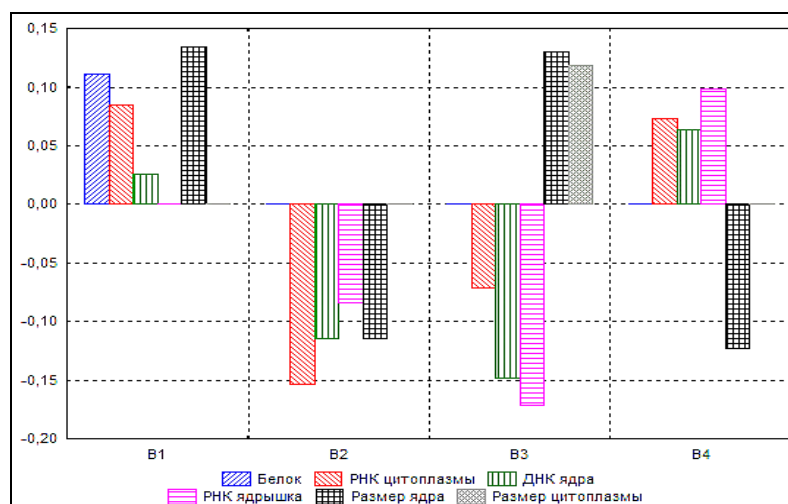


Рис. 5. Оценка влияния фактора В (облучение в дозе 0.5 Гр) на нейроморфологические показатели лобной коры в ранние и отдаленные сроки пострадиационного периода: В1 – однократное, 1 сут; В2 – пролонгированное, 1-е сут; В3 – однократное, 18 мес.; В4 – пролонгированное, 18 мес. Примечание: столбцы данных, p - уровень которых составляет более 0.05 на данном графике не представлены.

значимости других показателей превышал значение 0.05. Поэтому нулевая гипотеза не отвергалась.

Заключение

Проведенные исследования показали, что у контрольных и облученных животных на протяжении всей жизни происходили волнообразные изменения состояния нейронов головного мозга с постепенным снижением ряда показателей к окончанию пострадиационного периода.

Среди рассматриваемых воздействующих факторов (доза облучения и прошедшее после облучения время) большее влияние на структурно-функциональное состояние нейронов оказывает доза облучения, но время, прошедшее после облучения, нивелировало возникающие изменения и большинство нейроморфологических показателей при малых радиационных воздействиях не имело достоверных различий с контролем. Однако в некоторые сроки пострадиационного периода изменения были разнонаправленные и не всегда соответствовали возрастному контролю.

Выявляемые изменения как правило имели пограничный характер, а уровень их значимости колебался вокруг показателей возрастного контроля в незначительных пределах. Это свидетельствовало о определенной нестабильности структурно-функциональной организации и напряженности функционирования нейронов в пострадиационном периоде. В ранние сроки наблюдения более выраженные колебания значений нейроморфологических показателей выявлены при пролонгированном радиационном воздействии, а в поздние сроки пострадиационного периода – при однократном. Полученные данные подтверждают более ранние исследования об отсутствии в нейронах головного мозга крыс функ-

ционально значимых структурных изменений как при однократном, так и пролонгированном радиационном воздействии в суммарных дозах до 1 Гр [2, 3, 4, 5].

Среди изученных отделов мозга наибольшей лабильностью показателей отличались нейроны коры мозжечка, а более резистентными к радиационному фактору являлись нейроны теменной коры. В целом существенных различий в реакции нейронов на однократное и пролонгированное радиационное воздействие в одной и той же суммарной дозе не установлено.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов

Список литературы / References

1. Бирюков А.П., Котеров А.Н. Роль радиобиологии при оценке радиационного риска. Медико-биологические проблемы жизнедеятельности. 2010;1:25–30 [Biryukov AP, Koterov AN. Rol' radiobiologii pri otsenke radiatsionnogo riska. Mediko-biologicheskie problemy zhiznedeyatel'nosti. 2010;1:25–30] (in Russian).
2. Гундарова О.П., Федоров В.П., Зуев В.Г. Оценка психоневрологического статуса ликвидаторов радиационных аварий. Воронеж: Научная книга; 2012 [Gundarova O.P., Fedorov V.P., Zuev V.G. Otsenka psikhonevrologicheskogo statusa likvidatorov radiatsionnykh avarii. Voronezh: Nauchnaya kniga; 2012] (in Russian).
3. Маслов Н.В., Федоров В.П., Зуев В.Г. Морфофункциональное состояние теменной коры при действии малых доз ионизирующего излучения. Воронеж: Научная книга; 2012 [Maslov N.V., Fedorov V.P., Zuev V.G. Morfofunktsional'noe sostoyanie temennoi kory pri deistvii mal'kikh doz ioniziruyushchego izlucheniya. Voronezh: Nauchnaya kniga; 2012] (in Russian).
4. Сгибнева Н.В., Федоров В.П. Морфофункциональное состояние сенсомоторной коры после

- малых радиационных воздействий. Воронеж: Научная книга; 2013 [Sgibneva N.V., Fedorov V.P. Morfofunktsional'noe sostoyanie sensomotornoi kory posle malykh radiatsionnykh vozdeystviy. Voronezh: Nauchnaya kniga; 2013] (in Russian).
5. Ушаков И.Б., Федоров В.П. Малые радиационные воздействия и мозг. Воронеж: Научная книга; 2015 [Ushakov I.B., Fedorov V.P. Malye radiatsionnye vozdeystviya i mozg. Voronezh: Nauchnaya kniga; 2015] (in Russian).
 6. Acharya MM, Lan ML, Kan VH, Patel NH, Giedzinski E, Tseng BP, et al. Consequences of ionizing radiation-induced damage in human neural stem cells. *Free Radical Biology and Medicine*. 2010 Dec;49(12):1846–55. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2010.08.021.
 7. Batmunkh M, Belov OV, Bayarchimeg L, Lhagva O, Sweilam NH. Estimation of the spatial energy deposition in CA1 pyramidal neurons under exposure to 12C and 56Fe ion beams. *Journal of Radiation Research and Applied Sciences*. 2015 Oct;8(4):498–507. doi: 10.1016/j.jrras.2015.05.008.
 8. Cucinotta FA. Review of NASA Approach to Space Radiation Risk Assessments for Mars Exploration. *Health Physics*. 2015 Feb;108(2):131–42. doi: 10.1097/hp.0000000000000255.
 9. Desouky O, Ding N, Zhou G. Targeted and non-targeted effects of ionizing radiation. *Journal of Radiation Research and Applied Sciences*. 2015 Apr;8(2):247–54. doi: 10.1016/j.jrras.2015.03.003.
 10. Forbes ME, Paitsel M, Bourland JD, Riddle DR. Early-Delayed, Radiation-Induced Cognitive Deficits in Adult Rats are Heterogeneous and Age-Dependent. *Radiation Research*. 2014 Jun 17;182(1):60–71. doi: 10.1667/rr13662.1.
 11. Greene-Schloesser D, Robbins ME, Peiffer AM, Shaw EG, Wheeler KT, Chan MD. Radiation-induced brain injury: A review. *Frontiers in Oncology*. 2012;2(73):1–18. doi: 10.3389/fonc.2012.00073.
 12. Hada M, Georgakilas AG. Formation of Clustered DNA Damage after High-LET Irradiation: A Review. *Journal of Radiation Research*. 2008;49(3):203–10. doi: 10.1269/jrr.07123.
 13. James A, Wang Y, Raje H, Rosby R, DiMario P. Nucleolar stress with and without p53. *Nucleus*. 2014 Aug 5;5(5):402–26. doi: 10.4161/nuc.32235.
 14. Kakoti S, Yamauchi M, Gu W, Kato R, Yasuhara T, Hagiwara Y, et al. p53 deficiency augments nucleolar instability after ionizing irradiation. *Oncology Reports*. 2019 Sep 27: 2293–302.
 15. Shea JR. A method for in situ cytophotometric estimation of absolute amount of ribonucleic acid using azure B. *Journal of Histochemistry & Cytochemistry*. 1970 Feb;18(2):143–52. doi: 10.1177/18.2.143.
 16. Tang FR, Loke WK, Khoo BC. Low-dose or low-dose-rate ionizing radiation-induced bioeffects in animal models. *Journal of Radiation Research*. 2016 Dec 27;58(2):165–82. doi: 10.1093/jrr/rrw120.
 17. United Nations. UNSCEAR 2006. Report to the General Assembly, with Scientific Annexes. Annex C. Non-targeted and delayed effects of exposure to ionizing radiation. United Nations. New York. 2009: 1–79.
 18. Ushakov IB, Fedorov VP, Komarevtsev VN, Dyachkov AA. Comparative Evaluation of Neuromorphological Effects Under Single and Fractionated Irradiation in Small Doses. *Biomedical Journal of Scientific & Technical Research*. 2019 Jan 18;13(2):1–3. doi: 10.26717/BJSTR.2019.13.002389

Поступила в редакцию 7.06.2021
Принята в печать 23.08.2021

Received 7.06.2021
Accepted 23.08.2021

Для цитирования: Гундарова О.П., Федоров В.П., Кварацхелия А.Г., Маслов Н.В. Сравнительная характеристика изменений нейронов головного мозга при однократном и пролонгированном радиационном воздействии. Журнал анатомии и гистопатологии. 2021; 10(3): 35–46. doi: 10.18499/2225-7357-2021-10-3-35-46

For citation: Gundarova O.P., Fedorov V.P., Kvaratskheliya A.G., Maslov N.V. Comparative Characteristics of Cerebral Neuronal Patterns after Single and Prolonged Radiation Exposure. *Journal of Anatomy and Histopathology*. 2021; 10(3): 35–46. doi: 10.18499/2225-7357-2021-10-3-35-46