

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Научная статья

УДК 611.817.1+547.963.32]:612.014.482
doi:10.18499/2225-7357-2022-11-2-15-26
1.5.22 – клеточная биология
3.3.2 – патологическая анатомия



Моделирование изменений в коре головного мозга при малых радиационных воздействиях

О. П. Гундарова¹✉, В. П. Федоров², А. Г. Кварацхелия¹, Н. В. Маслов¹

¹Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко, Воронеж, Россия

²Воронежская государственная академия спорта, Воронеж, Россия

Аннотация. Цель исследования – в модельных экспериментах на крысах выявить изменения в нейронах коры больших полушарий головного мозга в зависимости от дозы γ -облучения, мощности дозы и режима воздействия и установить приоритет каждого из воздействующих факторов (γ -облучения, времени восстановления и их совместного воздействия) в реакции нервных клеток на облучение в малых дозах.

Материал и методы. Эксперимент с соблюдением правил биоэтики проведен на 300 половозрелых белых крысах, которые подвергались острому и хроническому γ -облучению в суммарных дозах от 10 cГр до 100 cГр с мощностью дозы воздействия от 50 до 660 cГр/ч. Сенсорную и моторную зоны коры больших полушарий головного мозга исследовали на протяжении всей жизни после радиационного воздействия с помощью традиционных нейроморфологических, гистохимических и статистических методик с последующим математическим моделированием полученных оценочных критериев.

Результаты. Несмотря на особенности режимов радиационного воздействия все они не вызывали в функционально различных зонах коры больших полушарий статистически значимых изменений нейронов. На протяжении всего восстановительного периода как у контрольных, так и экспериментальных животных, наблюдались фазные стохастические изменения различных нейроморфологических показателей состояния нервных клеток имеющих, как правило, пограничный характер, а уровень их значимости колебался по отношению к контролю в незначительных пределах. При этом на изменение одних нейроморфологических показателей большее влияние оказывала доза или мощность дозы γ -облучения, а других – время восстановления. При совместном воздействии радиационного фактора и продолжительности восстановительного периода большинство показателей соответствовало возрастному контролю.

Заключение. Статистически значимых морфофункциональных изменений нейронов как в сенсорной, так и в моторной зонах коры больших полушарий при рассмотренных режимах γ -облучения в суммарных дозах до 100 cГр не выявлено.

Ключевые слова: малые дозы ионизирующей радиации, мощность дозы γ -облучения, острое и хроническое облучение, кора больших полушарий

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Гундарова О.П., Федоров В.П., Кварацхелия А.Г., Маслов Н.В. Моделирование изменений в коре головного мозга при малых радиационных воздействиях // Журнал анатомии и гистопатологии. 2022. Т. 11, №2. С. 15–26. <https://doi.org/10.18499/2225-7357-2022-11-2-15-26>

ORIGINAL ARTICLES

Original article

Modeling of changes in the cerebral cortex under low radiation exposure

O. P. Gundarova¹✉, V. P. Fedorov², A. G. Kvaratskheliya¹, N. V. Maslov¹

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

²Voronezh State Academy of Sports, Voronezh, Russia

Abstract. The aim of the investigation was to reveal changes in the neurons of the cerebral cortex depending on the dose of γ -irradiation, the dose rate of exposure, the mode of exposure (acute and chronic) and to establish the priority of each of the influencing factors (γ -irradiation, recovery time and their joint impact) in the end result.

Material and methods. The experiment, in compliance with the rules of bioethics, was carried out on 300 adult white rats that were exposed to acute and chronic γ -irradiation in total doses from 10 to 100 cGy with a dose rate of 50 to 660 cGy/h. The sensory and motor areas of the cerebral cortex were studied throughout life after exposure to radiation using traditional neuromorphological, histochemical, and statistical methods, followed by mathematical modeling of the obtained evaluation criteria.

Results. Despite the peculiarities of the regimes of radiation exposure, all of them did not cause statistically significant changes in functionally different areas of the cerebral cortex. Throughout the entire recovery period, both in control and experimental animals, phase stochastic changes were observed in various neuromorphological indicators of the state of nerve cells, which, as a rule, had a borderline character, and the level of their significance fluctuated in relation to the control within insignificant limits. At the same time, the change in some neuromorphological parameters was more influenced by the dose or dose rate of γ -irradiation, while others were influenced by the recovery time. With the combined effect of the radiation factor and the duration of the recovery period, most of the indicators corresponded to the age control.

Conclusion. Statistically significant changes in the state of neurons in both sensory and motor areas of the cerebral cortex under the considered modes of γ -irradiation in total doses up to 100 cGy were not revealed.

Key words: low doses of ionizing radiation, dose rate of γ -irradiation, acute and chronic irradiation, cerebral cortex

Conflict of interests: the authors declare no conflict of interests.

For citation: Gundarova O.P., Fedorov V.P., Kvaratskheliya A.G., Maslov N.V. Modeling of changes in the cerebral cortex under low radiation exposure. Journal of Anatomy and Histopathology. 2022. V. 11, №2. P. 15–26. <https://doi.org/10.18499/2225-7357-2022-11-2-15-26>

Введение

В достаточно многочисленных работах по рассматриваемой проблеме показано, что у ликвидаторов последствий радиационных аварий и пострадавшего населения в головном мозге формируются различные пограничные изменения, приводящие к нарушению работоспособности, психоневрологическим заболеваниям, ранней инвалидизации и дисквалификации личного состава [1, 10, 17, 21]. Высокая социальная значимость таких состояний обуславливает необходимость исследования соответствующих нейроморфологических эквивалентов. Однако выявление изменений, индуцированных ионизирующим излучением в эксперименте с участием человека в принципе невозможно, а имеющиеся единичные случаи его аварийного переоблучения обычно отягощены целым каскадом вторичных проявлений, связанных с патогенезом лучевой болезни, лечебными и диагностическими процедурами, психоэмоциональным состоянием пострадавшего и т. д. [3, 5, 13, 19]. В связи с этим изменения в головном мозге изучают в экспериментах на животных, где есть возможность исключить большинство факторов характерных для радиационных аварий и использовать методики, которые нельзя применить к человеку [4, 8, 21]. Эксперименты с γ -облучением животных в дозах и режимах, сопоставимых с таковыми у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС, выполненные с помощью традиционных нейроморфологических и статистических методик показали достаточно высокую структурно-функциональную реактивность нейронов различных отделов головного мозга и в тоже время их высокую пластичность и резистентность по отношению к малым дозам ионизирующего излучения. Выявляемые изменения на протяжении всего эксперимента не имели линейной зависимости как от дозы γ -облучения, так и от длительности восстановительного периода, а носили ундулирующий характер с отдельными стохастическими эксцессами [2, 11, 16, 22]. Среди нейронной популяции преобладали структурные изменения,

отражающие полиморфизм функционального состояния нервных клеток (покой, возбуждение, торможение), но в ряде случаев их изменения приобретали пограничный характер, когда они уже не являлись нормой и в тоже время еще и не являлись патологией. Такие изменения являлись проявлением «срочной» ответной реакции нервных клеток на ионизирующее излучение и развивались по светлому или темному типам, отражая промежуточную между вариантами биологической нормы и патологии структурно-функциональную организацию нервных клеток головного мозга. Такие изменения могут быть обратимыми, но при увеличении интенсивности радиационного воздействия или на фоне сопутствующих вредных и опасных факторов среды могут переходить в альтеративные формы [18, 27, 28]. В конце восстановительного периода обычно увеличивалось количество нервных клеток с признаками альтерации, которые располагались изолированно, не формировали очагов дегенерации и статистически значимо не обедняли нейронную популяцию. Большинство изменений нервных клеток колебались вокруг показателей возрастного контроля в незначительных пределах и лишь в отдельные дозо-временные диапазоны оценочные критерии их состояния приобретали статистически значимый характер [2, 11, 13]. В связи с этим классические методы нейроморфологических и статистических исследований не смогли однозначно оценить роль малых радиационных воздействий в поражении нейронов головного мозга и развитии психоневрологических нарушений так как конечный эффект зависел не только от дозы облучения, но и от времени регистрации соответствующих показаний.

Цель исследования – в модельных экспериментах на крысах выявить изменения в нейронах коры больших полушарий головного мозга в зависимости от дозы γ -облучения (от 10 до 100 сГр), мощности дозы радиационного воздействия (от 50 до 660 сГр/ч), режима облучения (острое и хроническое) и установить приоритет каждого из воздействующих факторов (γ -облучения, времени

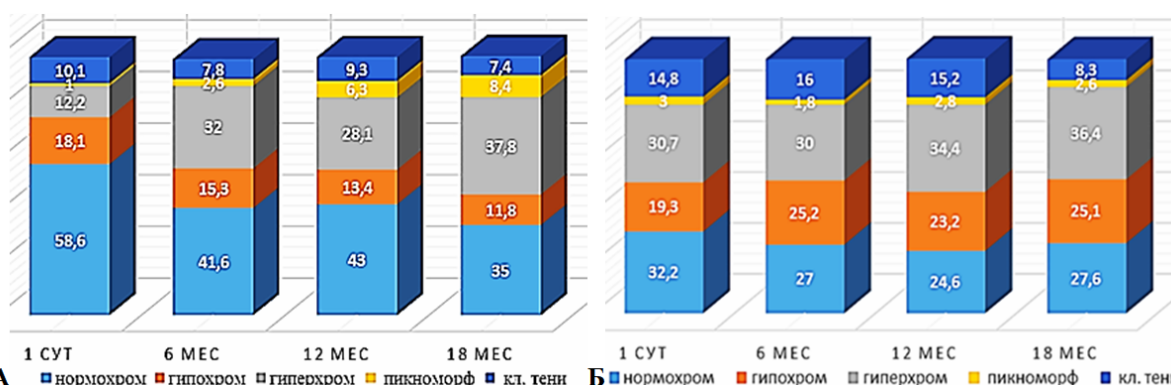


Рис. 1. Возрастная структурно-функциональная перестройка нейронов III слоя моторной зоны коры больших полушарий головного мозга контрольных (А) и облученных (Б) крыс в дозе 50 сГр с мощностью дозы радиационного воздействия 50 сГр/ч.

восстановления и их совместного воздействия) в реакции нейронов головного мозга на малые радиационные воздействия.

Материал и методы исследования

В работе использовано 300 белых беспородных крыс-самцов в возрасте 4 мес., которые подвергались γ -облучению в дозах 10, 20, 50 и 100 сГр с мощностью дозы радиационного воздействия 50; 100; 250 и 660 сГр/ч. Участки коры больших полушарий коры головного мозга (поле РА^с сенсорной и поле FR^р моторной зоны) забирали через сутки после облучения и далее на протяжении всей жизни животных (до 24 мес.). Материал фиксировали в растворе Бекера, 80% пропанол или замораживали в твердой углекислоте. После стандартных гистологических процедур срезы мозга окрашивали гематоксилином и эозином, а также и кризильвиолетом по Нисслю. Суммарный белок в нервных клетках выявляли по методу Бонхега, а нуклеиновые кислоты (цитоплазматическую и ядрышковую РНК, ядерную ДНК) – по методу Shea S.K.

Основные окислительно-восстановительные ферменты – сукцинатдегидрогеназу (СДГ), лактатдегидрогеназу (ЛДГ) и глюкозо-6-фосфатдегидрогеназу (Г-6-ФДГ) выявляли на криостатных срезах стандартными методиками.

При анализе препаратов в III слое коры (малые пирамидные нейроны) подсчитывали количество нервных клеток, находящихся в различном функциональном состоянии (покой, нормохромные), (увеличения функциональной активности, светлые, гипохромные) и (снижения функциональной активности, темные, гиперхромные), а также с признаками деструктивных изменений (пикноморфные и клеточные тени) в процентах от всей рассмотренной нейронной популяции [3, 8, 12]. Определяли также размеры основных структурных составляющих нервной клетки (площадь перикариона, ядра, ядрышка) и рассчитывали ядерно-цитоплазматический (ЯЦИ) и ядрышко-ядерный (ЯЯИ) индексы. Содержание в

нейронах суммарного белка, нуклеиновых кислот, а также активность исследуемых дегидрогеназ оценивали с помощью компьютерной программы «Image J». При анализе результатов измерений использовали параметрические методы статистики с вычислением средних и доверительных интервалов с помощью пакетов программ Statistica 6.1, MS Excel. Нулевая гипотеза отвергалась при $p < 0,05$ (t-критерий Стьюдента для парного сравнения независимых выборок между группами). Для установления приоритетного влияния среди воздействующих факторов (дозы и мощности дозы γ -облучения, продолжительности восстановительного периода и совместного их влияния) на динамику изменений показателей состояния нейронов применяли регрессионный анализ. Математическую модель представляли в виде уравнения регрессии:

$OЦП = a_0 + a_1x + a_2y + a_3xy + a_4x^2 + a_5y^2 + a_6x^3 + a_7y^3$, где ОЦП – оцениваемый критерий нейрона, x – доза (или мощность дозы воздействия) γ -облучения; y – продолжительность восстановительного периода; xy – взаимные влияния γ -облучения и времени восстановления; x^2, y^2, x^3, y^3 – вторая и третья степень их нелинейного влияния; a_0, a_1, a_2 и т.д. – коэффициенты регрессии при x, y, xy и т.д. В регрессионные модели включали показатели для коэффициентов с уровнем значимости не менее 95 %.

Результаты и их обсуждение

Из ранее опубликованных данных следует, что в нейронах различных отделов головного мозга отсутствуют функционально значимые структурные изменения как при остром, так и при хроническом γ -облучении в дозах до 1 Гр [3, 5, 7, 8]. Настоящее исследование подтвердило эти выводы и для функционально различных зон коры больших полушарий головного мозга. На рис. 1 представлена динамика изменений типов нейронов моторной зоны коры больших полушарий контрольных и облученных в дозе 50 сГр с

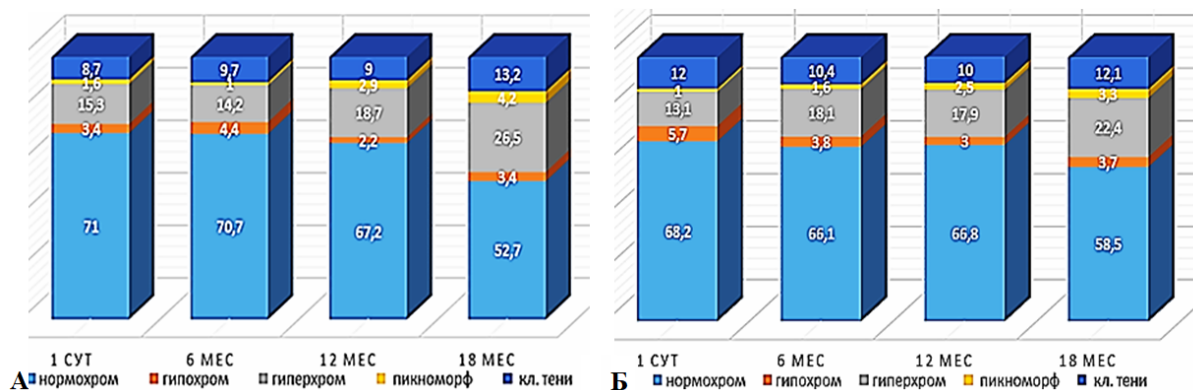


Рис. 2. Возрастная структурно-функциональная перестройка нейронов III слоя сенсорной зоны коры больших полушарий головного мозга контрольных (А) и облученных (Б) животных в дозе 20 сГр с мощностью дозы воздействия 50 сГр/ч.

мощностью дозы радиационного воздействия 50 сГр/ч крыс на протяжении всей жизни после начала эксперимента.

Видно, что у контрольных животных с возрастом в III слое коры снижается количество нервных клеток, функциональная активность которых находятся в уравновешенном состоянии (нормохромные клетки) за счет увеличения количества нейронов с признаками снижения функциональной активностью (гиперхромные клетки). Отмечается также тенденция к увеличению количества нейронов с необратимыми изменениями (пикноморфные и клеточные тени). После радиационного воздействия в моторной зоне коры снизилось по отношению к контролю количество не измененных нейронов ($p < 0,05$) за счет статистически значимого увеличения количества нейронов, находящихся в состоянии сниженной функциональной активности (гиперхромные). В последующие сроки эксперимента количество нервных клеток без морфологических изменений по отношению к контролю снижалось ($p < 0,05$) и составляло всего 25–27% от всей нейронной популяции. Количество нейронов со сниженной функциональной активностью находилось в пределах 30–36% от нейронной популяции что практически соответствовало возрастному контролю. В тоже время количество нейронов с повышенной функциональной активностью составляло около 25% нейронной популяции и статистически значимо превышало возрастную контроль. Количество нейронов с необратимыми изменениями в начальные сроки наблюдения статистически значимо превышало таковое у контрольных животных, а к окончанию эксперимента соответствовало ему.

На рис. 2 представлена динамика изменений различных форм нейронов III слоя сенсорной зоны коры больших полушарий головного мозга контрольных и экспериментальных животных на протяжении всей жизни после острого γ -облучения.

Видно, что у контрольных животных в сенсорной зоне коры после 12 мес. наблюде-

ния статистически значимо снижается количество нервных клеток без признаков морфологических изменений и увеличивается количество нейронов со сниженной функциональной активностью. Примечательно, что к окончанию эксперимента увеличилось количество нейронов с необратимыми изменениями, протекающими в виде некроза по колликативному типу. После острого радиационного воздействия в дозе 20 сГр значимых изменений состояний нервных клеток по отношению к возрастному контролю не выявлено. Ранее были опубликованы данные о реакции нейронов коры на γ -облучение в дозах от 10 до 100 сГр [2, 3, 8, 11]. Описанные изменения нервных клеток не имели значимых отличий от возрастного контроля и касались в основном нейронов с функциональными изменениями по темному типу. Как в моторной, так и сенсорной зонах коры в восстановительном периоде происходили незначительные изменения соотношения типов нейронов без линейной зависимости от дозы γ -облучения и времени восстановления. Наибольшие изменения демонстрировали показатели, свидетельствующие о сниженной функциональной активности нервных клеток и в меньшей степени – о проявлениях у них альтерации. У облученных животных и в сенсорной, и в моторной зонах коры количество нейронов с альтеративными изменениями не имели статистически значимых отличий от возрастного контроля. В отдельные дозо-временные диапазоны изменения нейронов, находящихся как в повышенном, так и сниженном функциональном состоянии приобретали пограничный характер, когда они уже практически не являлись нормой и в тоже время не проявляли признаков патологических изменений. Это свидетельствовало об определенной нестабильности структурно-функциональной организации таких клеток после рассматриваемых режимов радиационного воздействия, а не о патологии, индуцированной γ -облучением. Не выявлены функционально значимые изменения и при исследовании основных структурных составляющих нейронов (перикарио-

Таблица 1

Числовые характеристики переменных

Показатель	СР	ДИ	ДИ	Мин	Макс	Размах	СтОтк	СтОш	Асим	Экс
Доза, доля	0,325	0,244	0,406	0,000	1,000	1,000	0,398	0,041	1,062	-0,725
Время, доля	0,501	0,425	0,576	0,002	1,000	0,998	0,374	0,038	0,003	-1,370
НКА	0,628	0,599	0,657	0,217	1,000	0,783	0,145	0,015	0,217	-0,037

Примечание: СР – среднее, ДИ – доверительный интервал, Мин. – минимум, Макс. – максимум, СтОтк – стандартное отклонение, СтОш – стандартная ошибка среднего, Асим – асимметрия, Экс – эксцесс.

Таблица 2

Корреляционная матрица исследуемых параметров

	Доза, доля	Время, доля	ДНК
Доза	1,000 p=---	0,000 p=1,00	0,259 p=0,011
Время	0,000 p=1,000	1,000 p=---	0,214 p=0,036
НКА	0,259 p=0,011	0,2143 p=0,036	1,000 p=---

на, ядра, ядрышка), а также содержащихся в них метаболитов (белка, нуклеиновых кислот) и основных окислительно-восстановительных ферментов (СДГ, ЛДГ, Г-6-ФДГ) [8, 10, 18, 19, 23].

Таким образом, при использовании традиционных классических методов исследования убедительных данных о патологических изменениях нейронов коры больших полушарий головного мозга в рассмотренном диапазоне доз γ -облучения не получено [3, 5, 7, 8, 27]. Учитывая, что уровни выявленных нейроморфологических изменений при γ -облучении крыс в дозовых и временных параметрах сопоставимых с таковыми у ликвидаторов последствий Чернобыльской радиационной аварии не коррелировали с наблюдаемыми у них нейропсихическими заболеваниями, в данной работе с помощью математического моделирования дана оценка каждого воздействующего фактора (γ -облучения, времени восстановления, и совместного их влияния) в наблюдаемых пострadiационных эффектах. Алгоритм математического моделирования показан на примере интегрального показателя состояния головного мозга при воздействии различных патогенных факторов – динамики нейронов с необратимыми изменениями (НКА), среди которых выделяют пикноморфные формы (коагуляционный некроз) и клеточные тени (коликвационный некроз) [3, 12, 13].

В табл. 1 приведены числовые характеристики переменных: средние значения, 95% – доверительный интервал для средних значений, минимальные и максимальные значения, размах, стандартные отклонения и ошибки, а также коэффициенты асимметрии

и эксцесса, анализ которых свидетельствует, что все рассматриваемые переменные имеют распределения близкие к нормальному и, следовательно, для этих данных возможно построение регрессионной модели [6]. Для этого рассмотрена корреляционная связь между исследуемыми параметрами. Корреляционная матрица представлена в табл. 2.

Из данных корреляционной матрицы двух факторов (доза γ -облучения, время восстановления) с параметром НКА (количество нейронов с альтеративными изменениями) следует прямая связь параметра НКА с обоими факторами (с увеличением значений данных факторов будет увеличиваться параметр НКА). Количество нейронов с альтеративными изменениями имеет сравнимые корреляционные связи как с временем восстановления, так и с дозой γ -облучения. При построении регрессионной модели получены оценки всех коэффициентов, входящих в уравнение модели (табл. 3).

После удаления незначимых коэффициентов регрессии и при повторном построении регрессионной модели оказалось, что количество нервных клеток с необратимыми изменениями достоверно зависело от факторов, находящихся только при коэффициентах a_1 , a_4 , a_6 , a_7 . Наиболее значительный вклад в пострadiационный эффект вносило γ -облучение – нелинейная составляющая второй степени (-10,6) и нелинейная составляющая третьей степени (9,01). При этом нелинейная составляющая второй степени оказывала большее влияние, чем третьей степени и снижала значение параметра НКА. Время восстановительного периода вносило меньший вклад в конечный результат по сравнению с дозой γ -облучения. На основании этого можно сделать вывод о том, что количество нейронов с необратимыми изменениями при действии рассматриваемых факторов больше зависело от дозы γ -облучения чем от времени восстановления [6]. Вместе с тем совместное воздействие γ -облучения и времени восстановительного периода нивелировало индуцированные радиацией изменения и конечный результат не имел статистически значимых различий с возрастным контролем. Учитывая, что рассматриваемый показатель демонстрировал достаточно высокий отклик на

Таблица 3

Зависимость количества нейронов с необратимыми изменениями от воздействия контролируемых факторов

Показатель	Коэффициент оценки	Стандартная ошибка	T-статистика	p-уровень
константа	0,539	0,028	19,35	$<1 \times 10^{-19}$
a_1	1,699	0,379	2,353	0,021
a_2	0,057	0,722	2,353	0,718
a_3	-0,01	0,046	-0,07	0,941
a_4	-10,6	4,204	-2,52	0,013
a_5	0,404	0,413	0,978	0,331
a_6	9,006	3,522	2,557	0,012
a_7	0,139	0,032	4,356	0,0001

Таблица 4

Оценка адекватности математической модели влияния параметров на динамику нейронов с необратимыми изменениями

Параметр	Сумма квадратов отклонений	Степени свободы	Средний квадрат	F-статистика	P-уровень
Модель	38,402	5,00	7,680	483,9	$<1 \times 10^{-19}$
Остаток	1,444	91,00	0,016		
Модель с приведенной суммой	38,40	5,00	7,680	366,7	$<1 \times 10^{-19}$

Коэффициент корреляции $r=0,274$;
Коэффициент детерминации $R^2=0,524$.

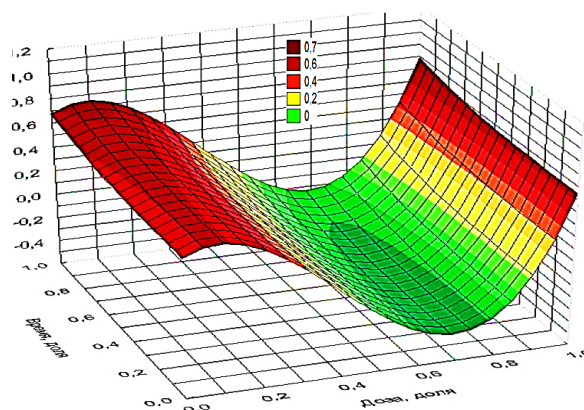


Рис. 3. Зависимости динамики нервных клеток с необратимыми изменениями от дозы ионизирующего излучения и времени восстановительного периода. Примечание: по оси x отложено нормированное значение дозы γ -облучения, по оси y – нормированное значение времени восстановления и по оси z – нормированные значения показателя количества НКА.

радиационное воздействие можно полагать, что увеличение дозы γ -облучения приведет к более выраженным и однонаправленным изменениям нейронов в коре головного мозга. При рассматриваемых режимах γ -облучения эффект воздействия таких факторов, как ионизирующее излучение и время восстановления на динамику нейронов с необратимыми изменениями приемлемый: уровень значимости модели составляет менее $<1 \times 10^{-19}$ при среднем коэффициенте диагностической значимости ($R^2=0,52$), но слабой корреляции аргументов ($r=0,27$). Эти параметры и ряд других, характеризующих модель, показаны в табл. 4.

Уравнение регрессии, описывающее динамику воздействия изучаемых факторов на динамику нейронов с необратимыми изменениями, имеет вид:

$$\text{НКА} = 0,5389 + 1,6991x - 10,5958x^2 + 9,0061x^3 + 0,1389y^2.$$

Для визуальной оценки количества нейронов с необратимыми изменениями от дозы γ -облучения и времени восстановительного периода построен трехмерный график (рис. 3). Точки, полученные в результате расчета по уравнению регрессии, аппроксимированы поверхностью методом наименьших квадратов.

Из графика следует, что с увеличением дозы γ -облучения количество нейронов с необратимыми изменениями вначале несколько повышается, затем снижается, но в последней трети диапазона доз воздействия вновь возрастает и практически соответствует возрастному контролю. Время восстановления после γ -облучения мало влияет на изменение рассматриваемого показателя, но при совместном воздействии с радиационным фактором в конце эксперимента наблюдается тенденция к увеличению количества нейронов с признаками альтерации. Аналогично анализировали вклад каждого воздействующего фактора в изменения других нейроморфологических показателей, значения которых при традиционных методах исследования не имели статистически значимых отличий от возрастного контроля. Далее приводим их уравнения регрессии, диагностическую значимость построенных математических моделей и корреляцию соответствующих аргументов. Так при остром радиационном воздействии в

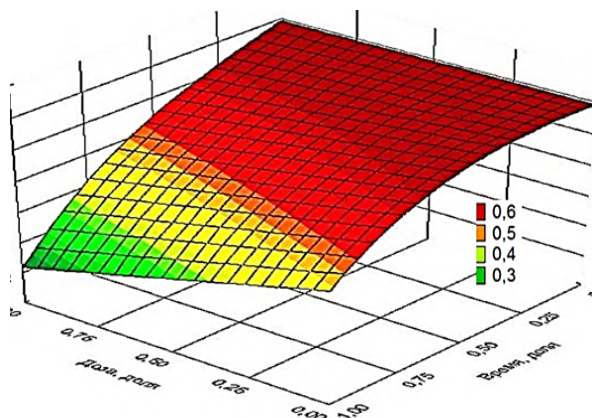


Рис. 4. Линейная зависимость ядрышко-ядерного индекса нервных клеток сенсорной зоны коры больших полушарий головного мозга от дозы хронического γ -облучения и времени восстановления. Примечание: по оси x отложено нормированное значение дозы γ -облучения, по оси y – нормированное значение времени восстановления и по оси z – нормированные значения показателя ЯАИ.

сенсорной зоне коры для неизмененных нейронов (нормохромные, ННК) уравнение регрессии имеет вид:

$$\text{ННК} = 0,9377 - 2,0313x - 11,9838x^2 - 10,0336x^3 - 0,1546y^2.$$

Из уравнения следует, что количество нервных клеток без видимых морфологических изменений зависит от всех рассматриваемых факторов, но большее влияние оказывает доза γ -облучения, чем время восстановления. Уровень диагностической значимости модели составляет менее $<1 \times 10^{-19}$ при коэффициенте детерминации $R^2=0,527$ и достаточно высокой связи аргументов ($r=0,733$). Сходные данные получены для динамики изменений нейронов, находящихся в состоянии повышенной (гипохромные, ВНК) или сниженной (гиперхромные, ТНК) функциональной активности, а также для площади сечения их ядер (ПЯ) и ядрышек (ПЯ). Уравнения регрессии соответственно имеют вид:

$$\begin{aligned} \text{ВНК} &= 0,1837 + 4,382x - 0,4026y - 22,489x^2 + 0,419y^2 + 18,184x^3 \\ \text{ТНК} &= 0,5228 - 9,1685x^2 + 7,9788x^3 + 1,2216y^3. \\ \text{ПЯ} &= 0,5974 + 3,7672x - 0,9894y - 23,3831x^2 + 2,3443y^2 + 19,6022x^3 - 1,4543y^3 \\ \text{Пя} &= 0,651 + 2,203x + 1,027y - 13,519x^2 - 2,645y^2 + 11,313x^3 + 1,584y^3 \end{aligned}$$

Другие показатели состояния нейронов сенсорной зоны коры после острого γ -облучения зависели только от одного аргумента (x) или (y). Так содержание белка в нервных клетках зависело только от продолжительности восстановительного периода, а радиационный фактор не вызывал у нейронов отклика данного показателя. Такую же зависимость изменений от времени восстановления демонстрировали ядрышко-цитоплазматический (ЯЦИ) и ядрышко-ядерный (ЯАИ) индексы. При этом корреляция показателей соотношения ядра и цито-

плазмы, а также ядрышка и ядра нервных клеток у облученных животных слабая.

$$\begin{aligned} \text{СБ} &= 0,6557 + 0,7356y - 2,0949y^2 + 1,0931y^3 \\ \text{ЯЦИ} &= 0,7706 - 1,1673y + 2,6284y^2 - 1,4786y^3 \\ \text{ЯАИ} &= 0,5592 + 1,9287y - 4,7783y^2 + 2,8978y^3 \end{aligned}$$

Только от γ -облучения зависели показатели нейронов: площадь перикариона (ПЦ), содержание ядерной ДНК, цитоплазматической и ядрышковой РНК.

$$\text{ПЦ} = 0,5974 + 3,7082x - 23,4952x^2 + 19,7272x^3$$

$$\text{ДНКя} = 0,3882 + 2,6685x^2 - 2,5189x^3$$

$$\text{РНКц} = 0,4367 + 12,3872x^2 - 10,5262x^3.$$

$$\text{РНКя} = 0,4478 - 1,6133x + 12,2021x^2 - 10,4441x^3$$

Примечательно, что для показателей нейронов динамика изменений которых зависела только от одного из воздействующих факторов диагностическая значимость составленных моделей была достаточно низкой, а корреляция соответствующих аргументов практически отсутствовала.

При хронических радиационных воздействиях в таких же суммарных дозах изменения ряда показателей состояния нейронов сенсорной зоны коры больших полушарий головного мозга зависели как от дозы γ -облучения, так и от времени восстановления, но радиационное воздействие оказывало приоритетное влияние. Для этих показателей уравнения регрессии имеют вид:

$$\text{ННК} = 0,7939 - 0,8652x - 0,2526xy + 5,2941x^2 - 4,3501x^3.$$

$$\begin{aligned} \text{ПЦ} &= 731 - 2,254x + 14,694x^2 - 0,581y^2 + 12,491x^3 + 0,5y^3 \\ \text{РНКц} &= 0,444 + 1,618x - 0,899y - 0,389xy - 8,317x^2 + 2,197y + 7,022x^3 - 1,386y^3. \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{ПЯ} &= 0,589 - 2,641x + 0,282xy + 17,851x^2 - 15,342x^3. \\ \text{ДНКя} &= 0,358 + 2,109x - 0,4583xy - 11,126x^2 + 9,3843x^3. \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{РНКя} &= 0,357 + 2,925x - 0,816y - 0,442xy - 6,199x^2 + 2,696y^2 + 13,649 - 1,9155y^3. \end{aligned}$$

Только от радиационного воздействия зависели показатели динамики изменений количества нейронов с альтерацией и соотношения ядра и цитоплазмы. Для этих показателей уравнения регрессии имеют вид:

$$\text{НКА} = 0,5416 + 2,9436x + 0,2931x - 17,181x^2 + 14,125x^3.$$

$$\text{ЯЦИ} = 0,643 + 0,323x + 5,567x - 4,887x^3.$$

Диагностическая значимость моделей средняя, а корреляция рассматриваемых аргументов умеренная.

На протяжении всего восстановительного периода наблюдаемые изменения нейронов, как правило, имели волнообразный стохастический характер и только два из рассматриваемых показателей, линейно зависели от воздействующих факторов (ядрышко-ядерный индекс и количество нейронов со сниженной функциональной активностью).

$$\text{ЯАИ} = 0,6939 - 0,2488xy - 0,2278y^3.$$

$$\text{ТНК} = 0,4603 + 0,1660y + 0,1817xy.$$

Коэффициент диагностической значимости моделей достаточно высокий ($R^2=0,734$

Таблица 5

Зависимость количества нейронов с необратимыми изменениями от мощности дозы острого радиационного воздействия

Показатель	Коэффициент оценки	Стандартная ошибка	T-статистика	P-уровень
Константа	0,449	0,023	19,549	$p < 1 \times 10^{-19}$
a_1	2,009	0,329	6,105	$p < 1 \times 10^{-19}$
a_2	-0,298	0,097	-3,072	0,003
a_3	-0,201	0,064	-3,119	0,002
a_4	-1,566	0,313	-5,006	0,001
a_5	0,606	0,099	6,118	$p < 1 \times 10^{-19}$

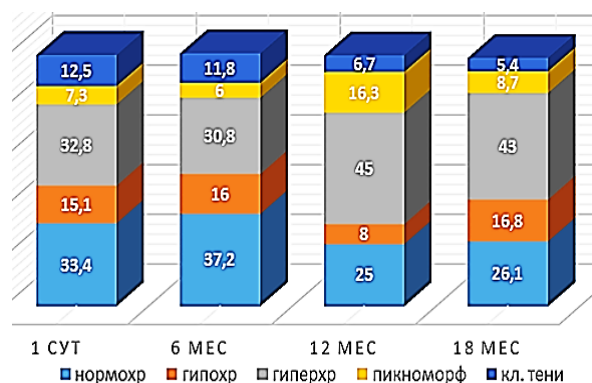


Рис. 5. Возрастная структурно-функциональная перестройка нейронов моторной зоны коры после острого γ -облучения в дозе 0,5 Гр с мощностью дозы 660 сГр/ч. Примечание: возрастная структурно-функциональная перестройка нейронов III слоя моторной зоны коры контрольных и облученных животных в дозе 50сГр с мощностью дозы воздействия 50 сГр/ч представлена на рис. 1.

и $R^2=0,623$), а корреляция аргументов умеренная ($r=0,54$, $r=0,38$). Визуальная оценка моделей представлена на примере линейной зависимости ЯЯИ от воздействующих факторов (рис. 4).

На графике показано, что минимальное значение временного аргумента соответствует максимальному значению ЯЯИ, а максимальное значение времени наблюдения – минимальному значению ЯЯИ, т.е. изучаемый показатель линейно зависит от воздействующих факторов.

Для показателей количества нервных клеток с повышенной функциональной активностью, площади ядрышек нейронов, содержания общего белка в нейронах и активности дегидрогеназ при всех дозо-временных аргументах математическая модель оказалась неадекватной, так как при ее построении коэффициенты регрессии были незначимыми ($p>0,05$).

На втором этапе исследования оценивали изменения нейронов в коре больших полушарий головного мозга при γ -облучении в дозе 0,5 Гр в зависимости от мощности дозы радиационного воздействия (от 0,5 Гр/ч до 6,6 Гр/ч). Известно, что мощность дозы γ -облучения является основным лимитирующим фактором времени нахождения человека на радиоактивно загрязненной местности в

связи с чем ее влияние на головной мозг представляет практический интерес. Проведенные ранее исследования с помощью традиционных нейроморфологических методик не выявили функционально значимых структурных изменений нейронов как в коре, так и подкорковых образованиях в зависимости от мощности дозы γ -облучения в диапазоне от 50 до 660 сГр/ч [7–9, 28].

На рис. 5 представлена диаграмма, демонстрирующая изменение соотношения основных типов нейронов III слоя моторной зоны коры крыс, облученных в дозе 50 сГр с мощностью дозы воздействия 660 сГр/ч.

Из диаграммы следует, что через сутки после радиационного воздействия статистически значимо снижалось по отношению к контролю количество неизмененных нейронов, возрастало количество нейронов со сниженной функциональной активностью и с необратимыми изменениями ($p<0,05$). При этом значимых различий соотношения нейронов с таковым при облучении с мощностью дозы 50 сГр/ч в этот срок наблюдения не выявлено. Через 6 ч наблюдения соотношение различных типов нейронов практически не изменялось как по отношению к контролю, так и облучению с меньшей мощностью дозы радиационного воздействия. Через 12 мес. после начала эксперимента наблюдалось снижение по отношению к контролю количества неизмененных нейронов ($p<0,05$), а также увеличение количества нейронов со сниженной функциональной активностью и с признаками альтерации ($p<0,05$). К окончанию восстановительного периода по отношению к предшествующему сроку наблюдения снизилось ($p<0,05$) количество нервных клеток с необратимыми изменениями и практически соответствовало таковому как у контрольных, так и животных, облученных с мощностью дозы радиационного воздействия 50 сГр/ч.

Примечательно, что в поздние сроки наблюдения после γ -облучения с большей мощностью дозы воздействия (660 сГр/ч) до 45% всей нейронной популяции III слоя моторной зоны коры составляли нервные клетки со сниженной функциональной активностью. При мощности дозы облучения 50 сГр/ч количество нейронов со сниженной функциональной активностью соответствовало

Таблица 6

Оценка адекватности математической модели влияния параметров на динамику нейронов с необратимыми изменениями

Параметр	Сумма квадратов отклонений	Степени свободы	Средний квадрат	F-статистика	Коэффициент достоверности
Модель	50,911	6,000	8,4852	884,08	$<1 \times 10^{-19}$
Остаток	1,0366	108,000	0,0096		
Модель с приведенной суммой	50,911	6,000	8,4852	239,56	$<1 \times 10^{-19}$

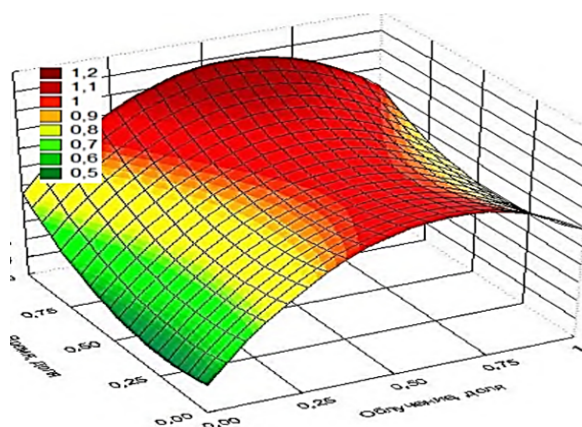
Коэффициент корреляции $r=0,741$;Коэффициент детерминации $R^2=0,861$ 

Рис. 6. Зависимость количества нейронов с необратимыми изменениями (альтеративными) от мощности дозы γ -облучения и времени восстановительного периода. Примечание: по оси x отложено нормированное значение мощности дозы γ -облучения, по оси y – время восстановления, а по оси z – нормированные значения количества НКА.

возрастному контролю, но было увеличено и количество нервных клеток с повышенной функциональной активностью как по отношению к контролю, так и облучению с большей мощностью дозы.

Таким образом, убедительных данных зависимости изменений нейронов от рассмотренного диапазона мощностей доз радиационного воздействия при использовании традиционных морфологических методик мы не получили. В связи с этим проведено математическое моделирование динамики изменений основных нейроморфологических показателей в зависимости от мощности дозы γ -облучения, времени восстановления и их совместного воздействия. Динамика изменений основных типов нейронов и их нейроморфологических показателей в зависимости от мощности дозы γ -облучения и продолжительности восстановительного периода рассмотрена на примере нервных клеток с необратимыми изменениями (НКА). Результаты регрессионного анализа для данного типа клеток представлены в таблице 5.

Из таблицы следует, что количество нейронов с необратимыми изменениями в условиях эксперимента достоверно зависело от всех рассматриваемых факторов, но более

значительный вклад в динамику изменений рассматриваемого показателя вносила мощность дозы γ -облучения. Коэффициенты при факторе «время восстановления» составляют $-0,2$ и $0,6$, в то время как при факторе « γ -облучения» они гораздо выше ($2,01$ и $-1,57$), т.е. время по сравнению с мощностью дозы воздействия меньше влияет на изменение количества клеток с признаками альтерации. Эффект воздействующих факторов на изменение НКА приемлемый: уровень значимости модели менее $p < 1 \times 10^{-19}$ при коэффициенте диагностической значимости $R^2=0,861$ и достаточно сильной связи аргументов ($r=0,741$). Эти параметры и ряд других, характеризующих модель, показаны в таблице 6.

Уравнение регрессии, описывающее динамику воздействия изучаемых факторов на изменение количества нервных клеток с необратимыми изменениями, имеет вид:

$$\text{НКА} = 0,4501 + 2,0085x - 0,2977y - 0,2008xy - 1,5655x^2 + 0,6061y^2.$$

Визуальная оценка зависимости количества нейронов с необратимыми изменениями от мощности дозы γ -облучения и времени восстановительного периода представлена на трехмерном графике (рис. 6).

Из графика следует, что максимальное значение параметра НКА соответствует максимальному значению времени и среднему диапазону значения мощности дозы γ -облучения. Дальнейшее увеличение мощности дозы радиационного воздействия приводит к снижению рассматриваемого показателя.

Аналогичным образом рассмотрена динамика изменений и других типов нейронов. Так уравнение регрессии, описывающее динамику воздействия изучаемых факторов на динамику изменений количества нейронов без морфологических изменений, выглядит следующим образом:

$$\text{ННК} = 0,8601 - 1,8761x + 1,6155x^2 - 0,2451y^2.$$

Анализируя знак при каждом из коэффициентов, видно, что мощность дозы радиационного воздействия снижает количество нормохромных клеток, а время восстановления увеличивает их количество. При этом время вносит меньший вклад по сравнению с мощностью дозы облучения в динамику

изменений количества нормохромных нервных клеток, и показатель ННК при действии рассматриваемых факторов больше зависел от мощности дозы γ -облучения, что согласуется с данными авторов [6]. Коэффициенты диагностической значимости модели и корреляции аргументов достаточно высокие ($R^2=0,861, r=0,741$).

Результаты регрессионного анализа для нейронов, находящихся в состоянии повышенной или сниженной функциональной активности (гипохромные или гиперхромные, НКФ) показали, что количество таких нервных клеток достоверно зависело как от мощности дозы радиационного воздействия, так и времени восстановительного периода. Уравнение регрессии выглядит следующим образом:

$$\text{НКФ} = 0,6239 + 1,0277x - 0,9059x^2 + 0,1371y^2.$$

Видно, что наибольший вклад в динамику изменений НКФ вносит мощность дозы облучения (линейная составляющая 1,028 и нелинейная составляющая второй степени - 0,906). Время восстановления меньше влияет на динамику рассматриваемого показателя. Эффект воздействующих факторов на динамику изменений НКФ приемлемый: уровень значимости модели составляет менее $<1 \times 10^{-19}$. Диагностическая значимость модели средняя ($R^2=0,578$), но связь аргументов слабая ($r=0,332$).

Таким образом, регрессионный анализ показал наличие со стороны нейронов достаточно высокого, но нелинейного, отклика на повышение мощности дозы радиационного воздействия. Причем максимальное увеличение таких параметров как «количество нейронов с функциональными и необратимыми изменениями», а также снижение параметра «нейроны без морфологических изменений» соответствовало максимальному значению времени восстановительного периода и среднему диапазону значения мощности дозы радиационного воздействия.

Заключение

Последствиям воздействия на организм человека и животных, в частности на головной мозг, ионизирующего излучения в малых дозах посвящено достаточно большое количество исследований [3, 5, 7, 8, 15, 18, 25, 29]. Из приведенных данных следует, что изменения состояния нейронов различных отделов головного мозга, в том числе и коры больших полушарий, в восстановительном периоде имели ундулирующий характер со стохастическими экстремумами в отдельных дозовременных диапазонах. Исследования, проводимые с помощью классических патоморфологических методик не смогли однозначно оценить роль малых радиационных воздействий в росте психоневрологических заболеваний у ликвидаторов последствий радиацион-

ных аварий и пострадавшего населения [3, 5, 7, 8]. В отдаленные сроки после облучения большинство изменений нейроморфологических показателей, в частности, количество нейронов с необратимыми изменениями и количество нейронов на площади, соответствовало таковому у животных соответствующего возрастного контроля. Ряд изменений, хотя и имел пограничный характер, с изменением интенсивности воздействия или времени восстановительного периода, как правило, репарировался. В некоторые сроки восстановительного периода изменения нейронов, как в сенсорной, так и моторной зонах коры больших полушарий головного мозга были разнонаправленными и не соответствовали таковым в возрастном контроле. Наиболее функционально значимым являлось увеличение в отдельные дозо-временные интервалы количества нейронов с необратимыми изменениями. Однако, как правило, количество таких клеток соответствовало контролю, локализовалось на площади среза диффузно, не формируя очагов альтерации. Кроме этого к функционально значимым изменениям после γ -облучения следует относить увеличение количества нервных клеток, находящихся в состоянии снижения и торможения их функциональной активности. Это подтверждает достаточно давно установленный физиологами факт об угнетающем влиянии воздействия ионизирующего излучения на кору головного мозга [14, 17, 21, 23].

Несмотря на отсутствие в головном мозге значимых патоморфологических изменений, результаты регрессионного анализа свидетельствуют о достаточно высоком отклике ряда показателей состояния нейронов на радиационное воздействие. Доза γ -облучения и мощность дозы радиационного воздействия вызывали отклик у большинства показателей нейронов, но в восстановительном периоде возникающие изменения репарировались и большинство нейроморфологических показателей при малых радиационных воздействиях не имели статистически значимых различий с соответствующим возрастным контролем. Вполне вероятно, что, определенная часть изменений оставалась не репарированной и могла накапливаться, что и приводило к отдельным стохастическим экстремумам. В связи с этим следует считать, что нейроны головного мозга обладают не только высокой функциональной, но и морфологической реактивностью к воздействию даже регламентированных доз ионизирующего излучения, а также обладают достаточно высокой устойчивостью и пластичностью к данному фактору.

Приведенные сведения в целом согласуются с более ранними исследованиями реакции нейронов головного мозга крыс на воздействие ионизирующего излучения в зависимости от дозы γ -облучения, мощности дозы воздействия, режима воздействия (острого,

хронического) и времени восстановительного периода [8, 18, 20, 22, 25].

Список литературы / References

1. Асташова А.Н., Федоров В.П., Ушаков И.Б. Радиационные риски в авиации. История и современность. Воронеж: Научная книга, 2019 [Astashova AN, Fedorov VP, Ushakov IB. Radiatsionnye riski v aviatsii. Istoriya i sovremennost'. Voronezh: Nauchnaya kniga] (in Russian).
2. 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 [Gundarova OP, Fedorov VP, Kvaratskheliya AG, Maslov NV. Comparative Characteristics of Cerebral Neuronal Patterns after Single and Prolonged Radiation Exposure. Journal of Anatomy and Histopathology. 2021 Sep 20;10(3):35–46] (in Russian). doi: 10.18499/2225-7357-2021-10-3-35-46. EDN: RLKGCL
3. Гундарова О.П., Федоров В.П., Кварацхелия А.Г. Мозжечок и радиация. М.: Научная книга; 2021 [Gundarova OP, Fedorov VP, Kvaratskheliya AG. Mozzhechok i radiatsiya. Moscow: Nauchnaya kniga; 2021] (in Russian).
4. Даренская Н.Г., Ушаков И.Б., Иванов И.В. От эксперимента на животных – к человеку: поиски и решения. Воронеж: Научная книга; 2010 [Darenskaya NG, Ushakov IB, Ivanov IV. Ot eksperimenta na zhivotnykh – k cheloveku: poiski i resheniya. Voronezh: Nauchnaya kniga; 2010] (in Russian).
5. Маслов Н.В., Федоров В.П., Зуев В.Г. Морфофункциональное состояние теменной коры при действии малых доз ионизирующего излучения. Воронеж: Научная книга; 2012 [Maslov NV, Fedorov VP, Zuev VG. Morfofunktsional'noe sostoyanie temennoi kory pri deistvii malyykh doz ioniziruyushchego izlucheniya. Voronezh: Nauchnaya kniga; 2012] (in Russian).
6. Сгибнева Н. В. Математическое обоснование нейроморфологических эффектов в сенсомоторной коре при облучении в малых дозах. Системный анализ и управление в биомедицинских системах. 2012;11(2):445–50 [Sgibneva NV. Mathematical Justification of Neuromorphological Effects in Sensomotor Zones Cortex at Radiation in Small Doses. System Analysis and Management in Biomedical Systems. 2012;11(2):445–50] (in Russian). EDN: OZDYNF
7. Сгибнева Н.В., Федоров В.П. Морфофункциональное состояние сенсомоторной коры после малых радиационных воздействий. Воронеж: Научная книга; 2013 [Sgibneva NV, Fedorov VP. Morfofunktsional'noe sostoyanie sensomotornoi kory posle malykh radiatsionnykh vozeystviy. Voronezh: Nauchnaya kniga; 2013] (in Russian).
8. Ушаков И.Б., Федоров В.П. Малые радиационные воздействия на мозг. Воронеж: Научная книга; 2015 [Ushakov I.B., Fedorov V.P. Small radiation exposure and the brain. Voronezh: Nauchnaya kniga; 2015] (in Russian).
9. Ушаков И.Б., Федоров В.П., Сгибнева Н.В. Нейроморфологические корреляты мощности дозы радиационного воздействия. Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях. 2019;4:59–69 [Ushakov IB, Fedorov VP, Sgibneva NV. The neuromorphological correlation of radiation dose rate. Medico-Biological and Socio-Psychological Problems of Safety in Emergency Situations. 2019 Dec 26;4:59–69] (in Russian). doi: 10.25016/2541-7487-2019-0-4-59-69. EDN: LVRHYO
10. Ушаков И.Б., Федоров В.П. Радиационные риски вертолетчиков при ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС: ранние и отдаленные нарушения здоровья. Медицина катастроф. 2021;3:52–7 [Ushakov IB, Fedorov VP. Radiation Risks of Helicopter Personnel Responding to the Chernobyl Accident: Early and Long-Term Health Disorders. Disaster Medicine. 2021 Sep;(3):52–7] (in Russian). doi: 10.33266/2070-1004-2021-3-52-57. EDN: MOGZZQ
11. Ушаков И.Б., Федоров В.П. Радиационно-индуцированные изменения содержания ДНК и РНК в нейронах головного мозга. Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2021;66(1):5–12 [Ushakov I, Fyodorov V. Radiation-Induced Changes in Nucleic Acids of Brain Neurons. Medical Radiology and radiation safety. 2021 May 25;66(1):5–12] (in Russian). doi: 10.12737/1024-6177-2021-66-1-5-12. EDN: UCUUZS
12. Федоров В.П., Петров А.В., Степанян Н.А. Экологическая нейроморфология. Классификация типовых форм морфологической изменчивости ЦНС при действии антропогенных факторов. Журнал теоретической и практической медицины. 2003;(1):62–6 [Fedorov VP, Petrov AV, Stepanyan NA. Ekologicheskaya neiromorfologiya. Klassifikatsiya tipovykh form morfologicheskoi izmenchivosti TsNS pri deistvii antropogennykh faktorov. Zhurnal teoreticheskoi i prakticheskoi meditsiny. 2003;(1): 62–66] (in Russian).
13. Федоров В.П., Ушаков И.Б., Асташова А.Н. Обоснование и разработка моделей для оценки церебральных последствий у летного состава после работ на радиоактивно загрязненной местности. Актуальные проблемы авиационной и космической медицины: материалы научно-практической конференции. СПб: ВМА; 2018: 294–6 [Fyodorov VP, Ushakov IB, Astashova AN. Substantiation and development of models to assess the cerebral effects of the pilots after the work in the contaminated area. Aktual'nye problemy aviatsionnoi i kosmicheskoi meditsiny: materialy nauchno-prakticheskoi konferentsii. Saint Petersburg: VMA; 2018: 294–6] (in Russian). EDN: YWKLTV
14. Штемберг А.С. Нарушения высшей нервной деятельности крыс в процессе длительного гамма-облучения. Авиакосмическая и экологическая медицина. 2005;39(4):50–2 [Shtemberg AS. Disorders in rat's higher nervous activity in the course of chronic gamma-irradiation. Aerospace and Environmental Medicine. 2005;39(4):50–2] (in Russian). EDN: PNGNVV
15. 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

16. 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
17. Britten RA, Davis LK, Johnson AM, Keeney S, Siegel A, Sanford LD, et al. Low (20 cGy) doses of 1 GeV/u (56)Fe--particle radiation lead to a persistent reduction in the spatial learning ability of rats. *Radiation Research*. 2012 Feb 1;177(2):146–51. doi: 10.1667/rr2637.1
18. Burns TC, Awad AJ, Li MD, Grant GA. Radiation-induced brain injury: low-hanging fruit for neuroregeneration. *Neurosurgical Focus*. 2016 May;40(5):E3. doi: 10.3171/2016.2.focus161
19. 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
20. 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
21. 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
22. 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
23. Greene-Schloesser D, Robbins ME. Radiation-induced cognitive impairment-from bench to bedside. *Neuro-Oncology*. 2012 Sep 1;14(4):iv37–44. doi: 10.1093/neuonc/nos196
24. Suman S, Rodriguez OC, Winters TA, Fornace AJ, Albanese C, Datta K. Therapeutic and space radiation exposure of mouse brain causes impaired DNA repair response and premature senescence by chronic oxidant production. *Aging*. 2013 Aug 6;5(8):607–22. doi: 10.18632/aging.100587
25. 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
26. 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.
27. 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
28. Ushakov IB, Fedorov VP, Komarevtsev VN. Changes in the Content of Nucleic Acids in Brain Neurons under Various Modes of Low Radiation Exposure. *American Journal of Biomedical Science & Research*. 2020 Jun 12;9(2):137–8. doi: 10.34297/ajbsr.2020.09.001369
29. Zhuang H, Zheng Y, Wang J, Chang JY, Wang X, Yuan Z, et al. Analysis of risk and predictors of brain radiation necrosis after radiosurgery. *Oncotarget*. 2015 Dec 10;7(7):7773–9. doi: 10.18632/oncotarget.6532

Информация об авторах

✉ Гундарова Ольга Петровна – ассистент кафедры нормальной анатомии человека Воронежского государственного медицинского университета им. Н.Н. Бурденко. Ул. Студенческая, 10, г. Воронеж, 394036; episheva65@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0003-4158-9125>
 Федоров Владимир Петрович – д-р мед. наук, профессор; fedor.vp@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0001-6136-5861>
 Кварацхелия Анна Гуладиевна – канд. биол. наук, доцент; anna_kvar_83@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0003-1510-8543>
 Маслов Николай Владимирович – канд. мед. наук; lovem@list.ru

Information about the authors

✉ Olga P. Gundarova – teaching assistant of human anatomy department of N.N. Burdenko Voronezh State Medical University, Ul. Studencheskaya, 10, Voronezh, 394036; episheva65@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0003-4158-9125>
 Vladimir P. Fedorov – Doct. Med. Sci., Prof., fedor.vp@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0001-6136-5861>
 Anna G. Kvaratskheliya – Cand. Biol. Sci., Assoc. Prof., anna_kvar_83@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0003-1510-8543>
 Nikolai V. Maslov – Cand. Med. Sci.; lovem@list.ru

Статья поступила в редакцию 18.03.2022; одобрена после рецензирования 17.05.2022; принята к публикации 2.06.2022.
 The article was submitted 18.03.2022; approved after reviewing 17.05.2022; accepted for publication 2.06.2022.