

*О.П. Гундарова, В.П. Федоров, А.Г. Кварацхелия,
Н.В. Сгибнева, А.М. Карандеева*

МАТЕМАТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ ЦЕРЕБРАЛЬНЫХ ПОСЛЕДСТВИЙ РАДИАЦИОННЫХ АВАРИЙ

ГБОУ ВПО ВГМА им. Н.Н. Бурденко Минздрава России, каф. нормальной анатомии человека

Резюме. Показано, что динамика изменений показателей состояния нейронов при малых радиационных воздействиях имеет нелинейный характер с умеренным или слабым коэффициентом корреляции с исследуемыми аргументами. К концу пострadiационного периода большинство показателей соответствует возрастному контролю, но некоторые не соответствуют ему и могут влиять на функциональную активность нейронов.

Ключевые слова: мозг, нейрон, радиация, математическое моделирование.

Актуальность. В связи с возросшим радиационным фоном, его влияние на организм, и в частности на нервную систему, представляет значительный интерес. Последнее стало наиболее актуальным после катастрофы на Чернобыльской АЭС, и еще более проблема обострилась в связи с аварией на АЭС «Фукусима-1». При этом абсолютное большинство ликвидаторов аварии и населения подверглись облучению в малых дозах [1, 6, 8]. В последующем у них выявлен значительный рост психосоматических заболеваний даже при дозах ниже детерминированных [3, 10, 11]. Однако объективных данных, свидетельствующих о психоневрологических нарушениях явно недостаточно для постановки диагноза и установления инвалидности, а так же проведения организационных мероприятий по предупреждению заболеваемости. До настоящего времени нет точных сведений о патогенезе заболеваний нервной системы у ликвидаторов и не установлены их нейроморфологические корреляты. Тем не менее, нейропсихические заболевания у них являются ведущей причиной инвалидности [4, 14]. Поэтому необходимо использовать более объективные методики исследования, в том числе и экспериментальные, поддающиеся математическому моделированию и прогнозированию с последующей экстраполяцией полученных данных на человека [5]. Тенденция современной науки – это исследование системы как некоего целого, а не как конгломерат частей; не изолировать исследуемые явления в узкоограниченном контексте, а изучать, прежде всего, взаимодействия и исследовать все более и более различные аспекты их природы [15]. Одним из перспективных направлений является сочетание морфологических методов с математическим аппаратом системного анализа. Представляется, что математическое моделирование позволит более четко ответить на такой практический вопрос как «вредно-полезно». Важно это для пограничных состояний, когда затруднительно провести границу между еще нормой и уже патологией. Естественно, что проследить все стадии изменений в ранние и отдаленные сроки, выявить дозо-временные зависимости и наиболее критические мишени для ионизирующего излучения возможно только в эксперименте на животных, когда будут исключены все психогенные травмы, кроме радиационного и использованы методики, неприемлемые для человека. В связи с этим, целью исследования явилось установление в математической модели радиобиологического

эксперимента нейроморфологических коррелят нарушения психоневрологического статуса и трудоспособности у лиц после выполнения работ на радиоационно загрязненной местности.

Материал и методы исследования. Эксперимент выполнен на 270 беспородных крысах-самцах массой 210 ± 10 г, в возрасте 4 месяца (к началу эксперимента), облученными γ -квантами ^{60}Co спектр 1,2 МЭв в дозах 10, 20, 50 и 100 сЗв с мощностью дозы 50 сГр/ч. Для человека это соответствовало дозам облучения приблизительно от 5 до 50 сЗв. Исследование проведено на полную продолжительность жизни животных. Для исследования взяты нейроны мозжечка, который составляя 10 % массы головного мозга, включает в себя более половины нервных клеток. В радиобиологии эти нейроны, особенно клетки Пуркинье, считаются своеобразным индикатором чувствительности к ионизирующему излучению. При анализе основное внимание уделялось таким радиационным мишеням как белок и нуклеиновые кислоты. Оценивалась также и структурно-функциональная перестройка нейронов по тинкториальным и морфометрическим показателям [12,13]. Среди нейронов подсчитывали процент клеток с реактивными и деструктивными изменениями. Морфометрически определяли размеры нейронов, их цитоплазмы, ядер и ядрышек с последующим расчетом соответствующих индексов. Количественную оценку содержания белка и нуклеиновых кислот определяли по величине оптической плотности конечных продуктов гистохимических реакций в видимой части спектра с помощью компьютерной программы Image J. 36 b Wayne Rasband National Institutes of Health, USA. Статистическая обработка результатов исследований проводилась на ПЭВМ с процессором DucalCore AMD Athlon 64 X2, 2200 MHz, с помощью пакетов программ MS Excel 2003, MathCad 14 с использованием параметрических критериев и последующим математическим моделированием выявленных нейроморфологических показателей.

Полученные результаты и их обсуждение. Проведенный нами ранее [2] ретроспективный анализ динамики заболеваний у ликвидаторов-вертолетчиков показал, что лица, получившие дозу облучения в среднем 22,6 сГр, в дальнейшем более подвержены различным заболеваниям. В частности, по отношению к доаварийным показателям заболеваемости, у облученных ликвидаторов до 4-х раз выросла частота хронической патологии. В контрольной группе процент ликвидаторов с установленными диагнозами вырос в 2,5 раза. Работа врачебно-летней экспертизы показала, что социально-гигиенические факторы, как причины внутреннего мотива к дисквалификации, у летчиков имеют более выраженный характер, чем соматические, связанные с радиационным фактором. Сразу после аварии в 1986 году средний возраст уволенных в запас чернобыльцев составил 37,2 лет. Дисквалифицированы молодые люди с отрицательной мотивацией на продление военной службы, что связано было с реорганизационными мероприятиями в армейской авиации. С 1991 г. профессиональное долголетие чернобыльцев возрастает и определилась четкая направленность на летную работу в условиях сложной и нестабильной обстановки в

стране. В 1999 г. средний возраст дисквалификации чернобыльцев составил 39,6 лет и этот показатель превысил контроль, а списание ликвидаторов в запас в основном было связано с возрастом или заболеваемостью. Для контрольной группы за 15 лет наблюдения больший вес в распространении заболеваемости имели болезни опорно-двигательного аппарата, а для ликвидаторов характерен рост заболеваний нервной системы. В 1999 г. 35 % ликвидаторов с диагнозами подверглись дисквалификации в связи с изменениями в нервно-психической сфере (в контроле 14 %). Кроме того, нервно-психическая составляющая присутствовала при всех других соматических заболеваниях и даже у лиц признанных практически здоровыми. Риск утраты здоровья связан не только с объективными, но и субъективными критериями качества жизни. Анализ качества жизни ликвидаторов показал, что она далека от психологической комфортности в окружающей среде. Несмотря на это, 80% ликвидаторов состояло в первом браке и число разводов у них не менялось по сравнению с доаварийным, а с 1989 г. отмечен рост рождаемости детей. Естественно, что ликвидаторы рассчитывали, что навязанный государством риск, в том числе и радиационный, должен быть достойно компенсирован. На деле имелось явное несоответствие декларируемых льгот потребностям и реальному статусу ликвидаторов. И все же само пребывание в ситуации радиоактивного загрязнения является психической травмой. Однако объективных данных, свидетельствующих о изменениях психоневрологического статуса явно недостаточно для постановки диагноза и установления причинно-следственной связи по этой нозологии. Для этого необходимо использование более объективных критериев с проверкой в эксперименте на животных.

Проведенные нейроморфологические исследования на полную продолжительность жизни животных, подвергнутых общему однократному гамма облучению в дозах, не вызывающих детерминированных последствий, показали, что нервная система обладает определенной чувствительностью к радиационному фактору. Выявленные изменения неспецифичны, протекают волнообразно и в исследованных параметрах не имеют линейной дозовой или временной зависимости. При всех дозах и сроках пострадиационного периода преобладают функциональные изменения, отражающие различные варианты активности нейронов. Такие изменения обратимы и в определенных условиях на их основе могут возникать различные формы альтернативных или адаптационных изменений. Все виды изменений встречаются как в контрольных, так и экспериментальных группах, отличаясь лишь процентным соотношением. Биофизической основой реакции нейрона на малое радиационное воздействие является изменение параметров и соотношения его основных структур (клеточного тела, цитоплазмы, ядра, ядрышка), а также тинкториальных свойств, связанных с изменениями содержания и структурной перестройкой пластических, метаболических и энергетических составляющих.

Для более объективной оценки полученных нейроморфологических показателей проведено их математическое моделирование. Модель изменения показателей

состояния нервных клеток в зависимости от дозы облучения и времени пострadiационного периода представляли в виде уравнения регрессии:

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

где ЗП – зависимый показатель, x – доза облучения; y – время, после облучения; xy, x², y², x³, y³ – взаимные влияния параметров x, y и нелинейное влияние каждого из этих параметров. При построении регрессионных моделей учитывались только параметры для коэффициентов с уравнением значимости P < 0,05. В результате получено семейство уравнений регрессии для нейроморфологических показателей облученных животных.

Нормохромные нейроны = 0,90506 – 0,66303x – 1,73242y + 1,71947x² + 4,04929y² – 1,14296x³ – 2,37172y³. (r=0,5, R²=0,7)

Деструктивные нейроны = 0,29878 + 0,35048x + 2,24803y – 0,23500x² – 5,37695y² + 3,44038y³. (r=0,55; R²=0,74).

Гипохромные нейроны = 0,790588 – 0,585932x + 0,193911xy + 0,373630x² – 0,108419y². (r=0,17; R²=0,41).

Гиперхромные нейроны = 0,30352 + 1,32398x + 0,51320y – 3,68309x² – 0,76213y² + 2,52620x³. (r=0,36, R²=0,60).

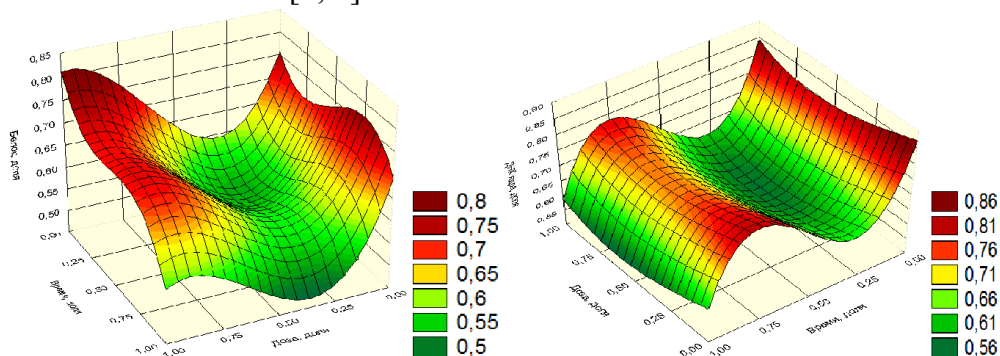
РНК цитоплазмы = 0,92480 – 2,43778y + 5,88057y² – 3,74602y³. (r=0,55; R²=0,74).

Размер ядра = 0,74187 – 0,95411x + 0,42688y + 2,08336x² – 1,64983y² – 1,24778x³ + 1,11916y³. (r=0,35; R²=0,59).

Белок = 0,75657 – 1,25517x – 0,54689y – 0,17490xy + 2,78129x² + 1,56122y² – 1,472753 – 1,07753y³. (r=0,44; R²=0,66).

ДНК ядра = 0,87190 – 0,17891x – 1,99379y + 4,97985y² + 0,14991x³ – 3,24084y³. (r=0,55; R²=0,74)

Из уравнений регрессии видно, что динамика изменений всех показателей имеет нелинейный характер. К концу периода наблюдения большинство показателей соответствует возрастному контролю. Визуальная оценка функции моделей в виде графиков, выполненных методом наименьших квадратов, показана на примере белка и ДНК (рис. 1). Аналогичные данные получены и при исследовании реакции нейронов на малые радиационные воздействия в сенсорной и моторной зонах коры больших полушарий головного мозга [7, 9].



А **Б**
Рис. 1. График зависимости динамики содержания белка (А) в нейронах и ДНК (Б) в ядрах от дозы облучения (x), времени пострadiационного периода (y) и их сочетания (xy).

Таким образом, проведенные исследования с последующим математическим моделированием выявили в нервной системе под влиянием малых доз ионизирующего излучения ряд изменений, которые являются неспецифическими, протекают волнообразно и не имеют линейной зависимости от дозы облучения. Изменения касаются части структур и не затрагивают клеточную популяцию в целом, однако не все изученные показатели соответствовали возрастному контролю. Наблюдаемые эффекты зависят в большей степени от времени пострadiационного периода и от рассматриваемого исследователем показателя. Выявленные изменения мало согласуются с данными о росте нейropsychических заболеваний у ликвидаторов аварии на ЧАЭС не получивших детерминированных доз облучения. Заболеваемость ликвидаторов, видимо, связана с комбинацией ионизирующего излучения с сопутствующими факторами полета (вибрация, измененная газовая среда, шум, электромагнитные излучения и т.д.), психотравмирующими факторами, обусловленными работой на радиационно-загрязненной территории, парциальной недостаточностью здоровья, профессиональными и бытовыми вредностями, радиофобией, а так же и эгоистически-рентными установками.

Выводы.

1. Морфо-гигиенические исследования показали незначительные колебания структурно-функционального состояния нервной системы в различные сроки после облучения, их фазный характер, и в целом, достаточную устойчивость нейронной популяции, белка и нуклеиновых кислот к воздействию изученных доз ионизирующего излучения. Однако не все показатели соответствуют возрастному контролю, что может влиять на состояние функциональной активности нейронов.

2. Математическое моделирование радиационных эффектов в головном мозге адекватно отражает выявленные изменения, позволяет дифференцировать радиационно-индуцированные от возрастных изменений и может быть использовано для их прогнозирования при доза-временных параметрах, выходящих за рамки исследования и экстраполяции на человека.

3. Малые дозы ионизирующего излучения имеют нелинейный стохастический характер влияния на нейроны, не вызывают значимых органических изменений в нервной системе и в изученном диапазоне доз (10–100 сЗв), и не являются, видимо, ведущей причиной нарушения психоневрологического статуса ликвидаторов радиационных аварий.

4. Основными мерами профилактики нарушений психоневрологического статуса должны стать профессиональный отбор и обучение ликвидаторов, профессиональная медико-психологическая служба, создание соответствующих социально-гигиенических условий, пропорциональных риску, которому подвергаются ликвидаторы и их семьи, а также снижение уровня профессионально обусловленных вредных и опасных факторов.

Литература.

1. Василенко И.Я. Малые дозы ионизирующей радиации / И.Я. Василенко // Медицинская радиология. – 1991. – № 1. – С. 48.
2. Гундарова О.П. Оценка психоневрологического статуса ликвидаторов радиационных аварий / О.П. Гундарова, В.П. Федоров, Р.В. Афанасьев. – Воронеж : Научная книга, 2012. – 232 с.
3. Гуськова А.К. Радиация и мозг человека / А.К. Гуськова // Актуальные и прогнозируемые нарушения психического здоровья после ядерной катастрофы в Чернобыле : материалы междунар. конф. – Киев, 1995. – С. 22.
4. Гуськова А.К. Радиация и мозг человека / А.К. Гуськова // Медицинская радиология и радиационная безопасность – 2001. – Т. 46, № 5. – С. 47–55.
5. Даренская Н.Г. Экстраполяция экспериментальных данных на человека: принципы, подходы, обоснование методов и их использование в физиологии и радиобиологии / Н.Г. Даренская, И.Б. Ушаков, И.В. Иванов. – Москва ; Воронеж : Истоки, 2004. – 232 с.
6. Есауленко И.Э. Системный анализ в морфологии: направления и перспективы / И.Э. Есауленко, С.Н. Семенов // Однораловские морфологические чтения : сб. науч. тр. – Воронеж, 2008. – С. 3-8.
7. Ильин Л.А. Реалии и мифы Чернобыля / Л.А. Ильин. – Москва : Alara Limited, 1994. – 124 с.
8. Маслов Н.В. Морфофункциональное состояние теменной коры при действии малых доз ионизирующего излучения / Н.В. Маслов, В.П. Федоров, Р.В. Афанасьев. – Воронеж : Научная книга, 2012. – 228 с.
9. Онищенко Г.Г. Радиационно-гигиенические последствия аварии на Чернобыльской АЭС и задачи по их минимизации / Г.Г. Онищенко // Радиационная гигиена. – 2009. – Т. 2, № 2. – С. 5–13.
10. Сгибнева Н.В. Морфофункциональное состояние сенсомоторной коры после малых радиационных воздействий / Н.В. Сгибнева, В.П. Федоров. – Воронеж : Научная книга, 2013. – 252 с.
11. Торубаров Ф.С. Психологические последствия аварии на ЧАЭС / Ф.С. Торубаров, О.В. Чинкина // Клиническая медицина. – 1991. – Т. 69, № 11. – С. 24–28.
12. Ушаков И.Б. Нейроморфологические эффекты электромагнитных излучений / И.Б. Ушаков, В.П. Федоров, О.С. Саурина. – Воронеж : ОАО Центрально-Черноземное книжное издательство, 2007. – 287 с.
13. Ушаков И.Б. Экология человека после Чернобыльской катастрофы: радиационный экологический стресс и здоровье человека / И.Б. Ушаков, Н.И. Арлащенко, С.К. Солдатов. – Москва ; Воронеж : Изд-во ВГУ, 2001. – 723 с.
14. Федоров В.П. Экологическая нейроморфология. Классификация типовых форм морфологической изменчивости ЦНС при действии антропогенных факторов / В.П. Федоров, А.В. Петров, Н.А. Степанян // Журнал теоретической и практической медицины. – 2003. – Т. 1, № 1. – С. 62–66.
15. Холодова Н.Б. Метаболические и дисциркуляторные изменения в головном мозге в отдаленные сроки после облучения малыми дозами ионизирующего излучения / Н.Б. Холодова // Журнал неврологии и психиатрии. – 2008. – № 6. – С. 70–71.

Abstract

O.P. Gundarova, V.P. Fedorov, A.G. Kvaratskheliya, A.M. Karandeeva, N.V. Sgibneva
MATHEMATICAL MODELING OF CEREBRAL CONSEQUENCES OF RADIATION
ACCIDENTS

Department of Normal Human Anatomy Voronezh State Medical Academy

It is shown that the dynamics of change indicators of neurons at low radiation effects are non-linear with moderate or weak correlation coefficient with the test arguments. By the end of post-radiation period, most indicators corresponds to the age control, but some are not up to it and may affect the functional activity of neurons.

Keywords: brain, neuron, radiation, and mathematical modeling.

References.

1. Darenskaya N.G. Extrapolation of the experimental data to man: principles, approaches, methods and rationale for their use in physiology and radiobiology / N.G. Darenskaya, I.B. Ushakov, I.V. Ivanov. – Moscow ; Voronezh : Origins, 2004 – 232 p.
2. Esaulenko I.E. System analysis in morphology: trends and perspectives / I.E. Esaulenko, S.N. Semenov // Odnoralovskie morphological reading: collection of scientific papers. - Voronezh, 2008. - P. 3-8.
3. Fedorov V.P. Environmental neuromorphology. Classification of typical forms of morphological variability CNS effect of anthropogenic factors / V.P. Fedorov, A.V. Petrov, N.A. Stepanian // Journal of theoretical and practical meditsiny. – 2003. - Vol. 1, № 1. - P. 62-66.
4. Gundarova O.P Assessment of psycho-neurological status liquidators radiation accidents: monograph / O.P. Gundarova, V.P. Fedorov, R.V. Afanasyev. – Voronezh : Science Book, 2012. – 232 p.
5. Gus'kova A.K. Radiation and human brain / A.K. Gus'kova // Nuclear Medicine and Radiation Safety. - 2001 - Vol. 46, № 5. - P. 47-55.
6. Gus'kova A.K. Radiation and the human brain / A.K. Gus'kova // Actual and projected mental health after the nuclear disaster in Chernobyl: Proceedings of the International Conference. - Kiev, 1995 - P. 22.
7. Ilyin L.A. Realities and myths of Chernobyl / L.A. Ilyin. – Moscow : Alara Limited, 1994 – 124 p.
8. Kholodova N.B. Metabolic and dyscirculatory changes in the brain during long-term exposure to low doses after ionizing radiation / N.B. Kholodova // Journal neurology and psychiatry. - 2008. - № 6. - P. 70-71.
9. Maslov N.V. Morphofunctional state of the parietal cortex at low doses of ionizing radiation / N.V. Maslov, V.P. Fedorov, R.V. Afanasyev. – Voronezh : Science Book, 2012. - 228 p.
10. Onishchenko G.G. Radiation hygienic consequences of the Chernobyl accident and tasks of their minimization / G.G. Onishchenko // Radiation hygiene. – 2009. – Vol. 2, № 2. - P. 5-13.
11. Sgibneva N.V. Morphofunctional state of the sensorimotor cortex after low radiation exposures: monograph / N.V. Sgibneva, V.P. Fedorov. – Voronezh : Science Book, 2013. - 252 p.
12. Torubarov F.S. Psychological consequences of the Chernobyl accident / F.S. Torubarov, O.V. Chinkina // Wedge medicine. - 1991 - T. 69, № 11. - P. 24-28.

13. Ushakov I.B. Human Ecology after the Chernobyl accident: radiation environmental stress and human health / I.B. Ushakov, N.I. Arlaschenko, S.K. Soldatov. – Moscow ; Voronezh : Univ VSU, 2001. - 723 p.

14. Ushakov I.B. Neuromorphological effects of electromagnetic radiation: monograph / I.B. Ushakov, V.P. Fedorov, O. Saurina. - Voronezh, 2007. – 287 p.

15. Vasilenko I.J. Low doses of ionizing radiation / I.J. Vasilenko // Nuclear Medicine. - 1991. - № 1. - P. 48.

Сведения об авторах: Гундарова Ольга Петровна – ассистент кафедры нормальной анатомии человека ВГМА им. Н.Н. Бурденко.

Федоров Владимир Петрович – д.м.н., профессор кафедры медико-биологических дисциплин ВГИФК.

Кварацхелия Анна Гуладиевна – к.б.н., ассистент кафедры нормальной анатомии человека Воронежской государственной медицинской академии им. Н.Н. Бурденко.

Сгибнева Наталья Викторовна – к.б.н., ассистент кафедры нормальной анатомии человека Воронежской государственной медицинской академии им. Н.Н. Бурденко.

Карандеева Арина Михайловна – ассистент кафедры нормальной анатомии человека Воронежской государственной медицинской академии им. Н.Н. Бурденко.