

Федоров Владимир Петрович

д-р мед. наук, профессор

Гундарова Ольга Петровна

ассистент

Маслов Николай Владимирович

канд. мед. наук, ассистент

Кварацхелия Анна Гуладиевна

канд. биол. наук, доцент

ФГБОУ ВО «Воронежский государственный

медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России

г. Воронеж, Воронежская область

РЕАКТИВНОСТЬ И ПЛАСТИЧНОСТЬ ЦЕНТРАЛЬНОГО НЕЙРОНА ПРИ РАДИАЦИОННЫХ ВОЗДЕЙСТВИЯХ

***Аннотация:** в обзоре литературных и собственных данных дается трактовка нейроморфологических изменений, возникающих в нейронах головного мозга при действии ионизирующего излучения. Показано, что самыми лабильными показателями состояния нейронов являются изменения их тинкториальных и морфометрических свойств. Наибольшей лабильностью на электронномикроскопическом уровне отличаются структуры энергетического, специализированного и белоксинтезирующего профиля. Описана морфология функциональных, альтеративных и компенсаторно-приспособительных изменений нейронов. Обсуждается проблема пограничных изменений нейронов и перспективы их изучения.*

***Ключевые слова:** головной мозг, нейроны, ионизирующее излучение, нейроморфологические изменения, классификация изменений нейронов.*

В оценке нейроморфологических эффектов, возникающих при действии различных факторов среды, в том числе и радиационных, до настоящего времени преобладает описательный подход [1; 3; 4; 17; 20]. Несостоятельность такого подхода к исследованию мозга ярко проявилась после Чернобыльской

радиационной аварии, когда у ликвидаторов ее последствий, получивших даже регламентированные дозы облучения, наметился значительный рост нейропсихологических заболеваний [2; 11; 12; 18]. В то же время морфологи и до настоящего времени не могут обосновать нейроморфологический эквивалент церебральных нарушений, что необходимо для установления пострадавшим инвалидности. Одной из причин этого является отсутствие единого подхода морфологов к функциональной трактовке наблюдаемых структурных изменений в головном мозге.

Учитывая, что изучение радиационной патологии у человека в эксперименте в принципе невозможно, исследования проводят на животных, где можно исключить практически все сопутствующие факторы и использовать методики, не приемлемые для человека. В связи с этим нами проведен ряд экспериментов на крысах, подвергшихся воздействию ионизирующего излучения в дозах и режимах, сопоставимых с полученными ликвидаторами, и исследованных на протяжении всего пострadiационного периода. Алгоритм проведения экспериментов, обработки и анализа материала достаточно подробно описан в предшествующих наших работах [4; 9; 10; 11; 18].

Проведенные нейрогистологические, гистохимические, электронно-микроскопические и биометрические исследования различных отделов головного мозга показали, что нервные клетки реагируют на радиационный фактор однотипными изменениями, которые можно объединить в три группы: альтеративные, функциональные и компенсаторно-приспособительные. Все эти изменения не являются специфическими, а возникают в ЦНС при различных патогенных воздействиях: гипоксия, гипероксия, гипокинезия, перегрузки, вибрация, ионизирующее излучение, электрические и электромагнитные поля, алкоголь, гипертермия и т.д. [4; 5; 8; 19].

Морфологические изменения нейронов, составляющих первую группу (альтеративные изменения), являются необратимыми. Такие изменения демонстрируют клетки с резко выраженным отеком, приводящим к разрушению ядра и цитоплазмы, а также пикноморфные клетки и клетки-тени. Самым частым

проявлением дегенеративных процессов являются пикноморфные клетки. Они имеют удлинненно-веретенообразную форму, небольшие размеры, а интенсивно окрашенные отростки извиты и прослеживаются на значительном расстоянии. Цитоплазма таких клеток гомогенизирована, интенсивно окрашена, в ряде случаев не визуализируется граница ядра. При ультраструктурном исследовании пикноморфные клетки имеют повышенную осмиофилию ядра и цитоплазмы. В цитоплазме с трудом просматриваются набухшие, лишенные крист митохондрии, а также резко расширенные участки цистерн цитоплазматической сети и пластинчатого комплекса. Нередко из-за набухания ультраструктур цитоплазма имеет «пенистый вид». На этом фоне обнаруживается большое количество лизосом, аутофагосом и участков локальной дегенерации. Ядро имеет повышенную электроннооптическую плотность, деформировано и подвергается распаду. Синаптические контакты на таких нервных клетках дегенеративно изменяются, и на их месте появляются гипертрофированные отростки астроцитов. Последние проникают вглубь нейронов и разделяют их на фрагменты. Пикноморфные нейроны являются завершающим этапом коагуляционного некроза. Клеточные тени являются завершением колликвационного некроза и характеризуются глубоким разрежением и запустением цитоплазмы, отеком, отсутствием ядра и ядрышка и часто представлены в виде гетероморфной зернистости. Особо следует подчеркнуть, что к клеточным теням надо относить и фрагменты нейронов, полученные при приготовлении гистологических срезов, которые не всегда можно отличить от остатков погибших нейронов. При стандартных условиях обработки материала и толщине среза количество клеточных теней в поле зрения не будет иметь различий, а их увеличение в одной из сравниваемых групп свидетельствует о гибели нейронов. Это еще раз указывает на необходимость тщательного количественного анализа данных облученных и контрольных животных, тем более что тени составляют довольно многочисленную группу нейронов. Все виды изменений встречаются как в контрольных, так и в экспериментальных группах, отличаясь лишь процентным соотношением [10; 16; 19].

Нервные клетки с функциональными изменениями составляют более многочисленную группу и отличаются большим разнообразием. К этой группе относятся клетки с изменением величины и формы, вакуолизацией, отеком, а также различными тинкториальными свойствами цитоплазмы. При этом нейроны сохраняют свои основные признаки, целостность ядра и ядрышка, а наблюдаемые изменения являются обратимыми. Наиболее часто встречаются нервные клетки с изменением тинкториальных свойств. Среди таких нейронов можно выделить две крайние группы клеток: гипохромные и гиперхромные.

Гипохромные нервные клетки отличаются светлой окраской цитоплазмы из-за уменьшения содержания базофильного вещества, РНК и белка. При этом цитоплазма имеет неравномерную окраску, что соответствует различным видам хроматолиза: тотального, очагового, центрального, периферического и т. д. Кроме того, базофильная субстанция может образовывать глыбки с диффузной, околядерной или периферической локализацией. Ядра в гипохромных нейронах светлые, обычно увеличены в объеме и нередко располагаются эксцентрично. При электронно-микроскопическом исследовании такие нервные клетки имеют пониженную электронную плотность ядра и цитоплазмы за счет уменьшения в них ультраструктур, особенно рибосом и полисом. Цитоплазматическая сеть набухает, местами не содержит рибосом и подвергается распаду. Митохондрий в таких клетках мало, они, как правило, набухшие, имеют просветленный матрикс и лизирующиеся кристы. Встречаются нейроны, цитоплазма которых на значительных участках лишена ультраструктур, а на их месте выявляется хлопьевидная электронноплотная зернистость и миелиноподобные фигуры. Последние могут иметь линейное или концентрическое расположение мембран, но чаще продукты клеточного распада дезориентированы. Кариоплазма ядер обычно светлая, обеднена хроматиновым материалом, отдельные скопления которого выявляются около кариолеммы. Последняя имеет складчатый характер и неравномерно расширенное перинуклеарное пространство. Снижение в нейронах пластических веществ, метаболитов, энергетических составляющих и т. д. сопровождается снижением их тинкториальных свойств (хроматолиз). При этом

повышение функциональной активности нейронов сопровождается увеличением их основных морфометрических показателей (размер тела, цитоплазмы, ядра, ядрышка). В целом гипохромные нейроны расцениваются большинством исследователей как клетки, находящиеся в состоянии возбуждения и активного функционирования [9; 13; 16].

Гиперхромные нервные клетки отличаются повышенным содержанием тигроида, РНК и общего белка, что обуславливает интенсивную окраску их цитоплазмы и отростков. Ядро обычно уменьшено в объеме и четко контурировано. При ультраструктурном исследовании такие клетки выглядят «темными» из-за повышенной осмиофилии ядра и цитоплазмы, которая обусловлена увеличением числа полисом и свободных рибосом. Количество последних также возрастает в составе эндоплазматической сети. Структура митохондрий в таких клетках может быть самой различной. Чаще они имеют небольшие размеры и плотно упакованные кристы, но нередко отличаются просветленным матриксом и лизированными кристами. В цитоплазме гиперхромных клеток встречаются также единичные лизосомы и практически неизменный пластинчатый комплекс. Ядра этих клеток богаты хроматином, который может располагаться равномерно или реже в виде глыбок около внутренней мембраны кариолеммы. Последняя нередко имеет выраженную складчатость и неравномерно расширенное перинуклеарное пространство. Кроме того, снижение функциональной активности нейронов сопровождается уменьшением их основных морфометрических показателей: размеры тела, цитоплазмы, ядра и ядрышка. Такие нервные клетки расцениваются как находящиеся в состоянии сниженной функциональной активности, покоя и торможения [5; 8; 14; 16].

Наличие клеток с функциональными и альтеративными изменениями, появляющимися уже в ранние сроки после воздействия, свидетельствуют о высокой чувствительности нейронов к ионизирующему излучению. В то же время выявляются признаки компенсаторно-приспособительного плана, обеспечивающие, видимо, высокую пластичность и радиорезистентность нервных клеток к воздействию фактору. Поэтому даже в далеко зашедших стадиях поражения

головного мозга изменения касаются лишь определенной части нервных структур, основная же масса нейронов не имеет каких-либо значимых морфологических изменений. Структурно-функциональная организация большинства нейронов при действии малых доз ионизирующего излучения соответствует классическому представлению о строении нервной клетки. Такие нейроны называют еще нормохромными и расцениваются исследователями как классическая структурно-функциональная организация нервных клеток, в которых процессы возбуждения и торможения находятся в определенном равновесии. Гипо-, гипер- и нормохромные клетки представляют собой варианты биологической нормы нервных клеток, отражающие их различное функциональное состояние. Выраженные изменения по гипо- или гиперхромному типу относятся к пограничным изменениям, которые обратимы, но, вероятно, при дальнейшем воздействии на их основе могут возникать различные формы альтеративных или адаптационных изменений [13; 14; 16; 17]. Функциональные изменения являются проявлением «срочной» ответной реакции нейронов (гистологической адаптацией) на внешние воздействия и отражают промежуточное между вариантами биологической нормы и патологии состояние нервной клетки [11; 15; 16; 19].

Уже в ранние сроки после малых радиационных воздействий в нейронах наблюдаются и признаки компенсаторно-приспособительного плана. Так целый ряд нервных клеток имеет повышенное содержание тигроида, нуклеиновых кислот и белка. На субклеточном уровне такие клетки характеризуются обилием ультраструктур специализированного белоксинтезирующего, гидролитического, биоэнергетического и специализированного профилей. Особенно важно состояние белоксинтезирующей системы нейронов, так как она должна обеспечивать внутриклеточные потребности белка как перикариона, так и отростков клетки. В этом отношении важное значение приобретает ядро, одним из показателей функциональной активности которого (при неизменной ультраструктурной организации) является его объем. Ядрышко обычно увеличивается в объеме и смещается к кариолемме. Нередко можно наблюдать выход из него рибонуклеопротеидов в виде осмиофильной дорожки. Кариолемма имеет неровный контур, что

увеличивает площадь контакта ядра с цитоплазмой и тем самым облегчает обменные процессы между ними. Кроме этого, кариолема является и источником формирования цитоплазматической сети. Постоянно можно наблюдать выпячивание наружной мембраны ядерной оболочки в цитоплазму с переходом в цитоплазматическую сеть. Последняя может разветвляться и содержать большое количество рибосом [7; 9; 10; 16].

Если белоксинтезирующая система выполняет стабилизирующую и восстановительную функцию, то гидролитическая (лизосомальная) система, наоборот, – разрушительную, но обе они в итоге поддерживают внутриклеточный гомеостаз, так как повышенное образование лизосом в нервных клетках способствует быстрой локализации и аутолизу продуктов распада клеточных структур, а протекающие одновременно восстановительные процессы предотвращают гибель нейронов при высокой активности белоксинтезирующей и биоэнергетической систем. В этих условиях лизосомальную реакцию в нервных клетках можно отнести к реакции компенсаторно-приспособительного характера, направленную на сохранение внутриклеточного постоянства. Компенсаторно-приспособительные потенции выявляются также в биоэнергетической (митохондрии) и специализированной (синапсы, шипики, нейрофиламенты и т. д.) системах нервных клеток мозга [16].

Из представленного выше следует, что морфологические работы весьма трудоемки, избыточно детализированы, понятны только специалистам, и в интегративном плане мало что объясняют. Положение не спасает и попытка создания более детальной классификации морфологической изменчивости нервной системы [6; 7; 16]. Это связано с тем, что в нейроморфологии отсутствует общепринятая классификация патологических изменений нервных клеток, что в значительной мере затрудняет оценку степени тяжести и обратимости патологического процесса при действии на организм экстремальных факторов, а имеющиеся данные трудно сопоставимы. Кроме этого, практически не учитываются пограничные состояния нейронов, когда уже не норма, но еще и не патология. Погораничные изменения возникают в различные сроки после воздействия

ионизирующего излучения и представляют собой совокупность конформационных, метаболических и пролиферативных изменений внутриклеточных биополимеров, цитомембран, ядерных и цитоплазматических органелл, которые, с одной стороны, превышают объем физиологической изменчивости, а с другой – не достигают уровня типовых патологических изменений. Пограничные изменения являются проявлением «срочной» ответной реакции нервных клеток на внешние воздействия, развиваются по гипо- и гиперхромному типам и отражают промежуточное между вариантами биологической нормы и патологии морфофункциональное состояние нейронов. Пограничные изменения обратимы и исчезают после «отмены» фактора и на их основе формируются различные формы альтернативных или адаптационных изменений [13; 15; 16].

При радиационных воздействиях характер и выраженность изменений зависит от дозы облучения и времени, прошедшего после облучения, а также и от их совместного действия. К сожалению, до настоящего времени не установлены оценочные структурно-функциональные критерии пограничных состояний нейронов и их корреляция с каждым из воздействующих факторов. При пролонгированных исследованиях время, прошедшее после радиационного воздействия, может модифицировать радиационно-индуцированные эффекты, так как нейроны головного мозга сами по себе с возрастом претерпевают значительные изменения. Эти изменения могут как нивелировать эффекты малых радиационных воздействий, так и усиливать их. Важно установить параметры воздействующих факторов, при которых появляются отклики нейронной популяции в виде пограничных состояний нервных клеток, констатируемых по ряду нейроморфологических показателей. Однако традиционные методы морфологических и статистических исследований не могут однозначно оценить роль радиационного фактора в поражении головного мозга, что требует новых подходов к оценке нейроморфологических изменений. Представляется, что первостепенная роль в этом направлении должна принадлежать методам системного анализа и математического моделирования. Более подробно это будет рассмотрено в последующих работах.

Список литературы

1. Гейнисман Ю.Я. Структурные и метаболические проявления функции нейронов. – М.: Наука, 1974. – 207 с.
2. Гундарова О.П. Оценка психоневрологического статуса ликвидаторов радиационных аварий / О.П. Гундарова, В.П. Федоров, В.Г. Зуев. – Воронеж: Научная книга, 2012. – 232 с.
3. Жаботинский Ю.М. Нормальная и патологическая морфология нейрона / Ю.М. Жаботинский. – Л.: Медицина, 1965. – 323 с.
4. Давыдов Б.И. Радиационное поражение головного мозга: монография / Б.И. Давыдов, И.Б. Ушаков, В.П. Федоров. – М.: Энергоатомиздат, 1991. – 240 с.
5. Маслов Н.В. Морфофункциональное состояние теменной коры при действии малых доз ионизирующего излучения: монография / Н.В. Маслов, В.П. Федоров, Р.В. Афанасьев. – Воронеж: Научная книга, 2012. – 228 с.
6. Петров А.В. Морфологические формы адаптационной изменчивости нервных клеток при действии антропогенных факторов / А.В. Петров, В.П. Федоров // Новости клинической цитологии России. – 1998. – Т. 2, №2. – С. 83.
7. Петров А.В. Общие закономерности морфофункциональной изменчивости центральной нервной системы при действии различных доз ионизирующего облучения / А.В. Петров, В.П. Федоров, О.Ю. Терезанов // VI съезд анатомов, гистологов и эмбриологов: тезисы докладов. Серия: Морфология. – 2009. – Т. 136, №4. – С. 113.
8. Сгибнева Н.В. Морфофункциональное состояние сенсомоторной коры после малых радиационных воздействий: монография / Н.В. Сгибнева, В.П. Федоров. – Воронеж: Научная книга, 2013. – 252 с.
9. Ушаков И.Б. Нейроморфологические эффекты электромагнитных излучений / И.Б. Ушаков, В.П. Федоров, В.Г. Зуев. – Воронеж: Центрально-Черноземное книжное изд-во, 2007. – 287 с.
10. Ушаков И.Б. Радиационные морфофункциональные эффекты мозга / И.Б. Ушаков, В.П. Федоров, О.С. Саурина. – Воронеж: Научная книга, 2010. – 287 с.

-
11. Ушаков И.Б. Малые радиационные воздействия и мозг / И.Б. Ушаков, В.П. Федоров. – Воронеж: Научная книга, 2015. – 536 с.
 12. Ушаков И.Б. Воздействие факторов Чернобыльской аварии на психоневрологический статус ликвидаторов-вертолетчиков / И.Б. Ушаков, В.П. Федоров // Медицинская радиология и радиационная безопасность. – 2018. – Т. 63, №4. – С. 22–32.
 13. Федоров В.П. О лабильности функциональной нормы нейронов головного мозга / В.П. Федоров // Морфология. – 1993. – Т. 105, №9. – С. 167.
 14. Федоров В.П. Цитоскелет как основа радиоустойчивости нейрона / В.П. Федоров, И.Б. Ушаков // Новости клинической цитологии России. – 1998. – Т.2, №2. – С. 86.
 15. Федоров В.П. Пограничные изменения нервных клеток ЦНС – одна из форм морфологической изменчивости / В.П. Федоров, А.В. Петров, А.В. Федоров // Российские морфологические ведомости. – 1999. – №1–2. – С. 152.
 16. 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.
 17. Федоров В.П. Трудности исследования мозга в экстремальных ситуациях и пути их преодоления / В.П. Федоров, И.Б. Ушаков, О.С. Саурина // Морфология. – 2006. – Т. 129, №4. – С. 128.
 18. Федоров В.П. Церебральные эффекты у ликвидаторов Чернобыльской аварии / В.П. Федоров, И.Б. Ушаков, Н.В. Федоров. – Саарбрюккен: LAP LAMBERT Academic Publishing, 2016. – 390 с.
 19. Федоров В.П. Функциональная характеристика изменений нейронов головного мозга при воздействии факторов летного труда / В.П. Федоров, А.Н. Асташова // Материалы научной конференции, посвященной 115-летию со дня рождения профессора М.Г. Привеса. – М.: Научная книга, 2019. – С. 219–222.

20. Ярыгин Н.Е. Патологические и приспособительные изменения нейронов / Н.Е. Ярыгин, В.Н. Ярыгин. – М.: Медицина, 1973. – 190 с.

21. Трухачев А.Н. Морфофункциональное состояние сенсомоторной коры при неравномерном электромагнитном облучении [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://medical-diss.com/medicina/morfofunktsionalnoe-sostoyanie-sesomotornoy-kory-pri-neravnomernom-elektromagnitnom-oblucheni>