

Огляди

УДК 616.8:616.073.1:614.876

А.П.Ромоданов, В.А.Барабой, Д.А.Сутковой

Вплив іонізуючої радіації на центральну нервову систему

Отмечены основные особенности ионизирующей радиации как воздействующего на организм фактора. Рассматриваются данные о молекулярном и клеточном механизмах лучевого поражения центральной нервной системы, эффектах радиоактивного облучения на сосудистую систему мозга и гематоэнцефалический барьер, системном влиянии радиации на головной мозг.

Вступ

Іонізуюча радіація як біотропний фактор середовища має ряд суттєвих особливостей. Перш за все її взаємодія з речовиною характеризується дискретністю. Наслідком такої взаємодії є виникнення активних продуктів (іонів, збуджених атомів, радикалів) за рахунок передачі атомам речовини (їхнім електронам або ядрам) надлишкової енергії радіоактивної частки. Виникнені таким чином активні продукти мають велику енергію та здатні у зв'язку з цим вступати у надзвичайні хімічні (біохімічні) реакції. Уся наступна картина ушкодження радіацією (аж до загибелі організму) являє собою природний ланцюг патологічних процесів, ініційованих первинною взаємодією. Друга кардинальна особливість іонізуючої радіації — проникаюча здатність. Активні продукти виникають за незначну частку секунди опромінення в усьому об'ємі тканини, ініціюючи ланцюг подальших подій, утягуючи до процесу практично всі органи та системи організму. Не є винятком і центральна нервова система (ЦНС). Реальною є і така особливість, як опосередкований, непрямий, вплив радіації внаслідок переносу іонів та радикалів, токсичних продуктів опромінення, індукції відповідних клітин, тканинних системних реакцій, порушення механізмів нервової та гуморальної регуляції систем та органів. Вищі організми не мають специфічних аналізаторів для сприйняття променів, коротших за видиме світло [16, 30, 43]. За впливу іонізуючої радіації розвивається процес збудження ЦНС, який вторинно зумовлений негативними змінами на периферії [5, 37, 68]. Найперші симптоми гострої променевої хвороби (пригнічення, слабкість, сонливість, знижена працездатність, подразливість, агресивність, нудота та блювання) являють собою реакції, опосередковані ЦНС [20, 70]. Їхня сукупність формує картину періоду початкових реакцій гострого променевого ушкодження [43, 70].

Наслідки дії радіації в опроміненому організмі зачіпають так чи інакше усі його структури та метаболічні процеси. Але вага змін, які розвиваються, нерівнозначна у зв'язку з різною радіочутливістю біологічних структур та їх неоднаковою роллю у життєздатності організму.

© А.П.РОМОДАНОВ, В.А.БАРАБОЙ, Д.А.СУТКОВОЙ, 1994

Численні дослідження, виконані на мишах, а потім і на інших видах тварин [70], привели до формування уявлень про «критичні» системи, ураження яких стає причиною загибелі організму [34]. Найбільш радіочутливою з «критичних» систем виявилася кровотворна, ураження якої при 5—9 Гр тотального опромінення призводить до загибелі тварин після 7—14 діб (кістково-мозкова загибель); збільшення дози опромінення до 10—12 Гр призводить до стрибкового скорочення строку життя тварини до 3—5 діб («кишкова» загибель). Подальше збільшення дози помітно не впливає на тривалість життя опромінених тварин: аж при 100—150 Гр опромінення визначається новий стрибок — тварини гинуть у перші години після дії іонізуючої радіації, при 500—1000 Гр вони гинуть «під променем» внаслідок масової деструкції та некрозу клітин ЦНС («нервова» загибель, церебральний або ЦНС-синдром). Таким чином, нервова система є найбільш резистентною, її елементи виходять з ладу тільки за умов дії особливо високих доз опромінення. Але це має відношення до доз іонізуючої радіації, які викликають загибель клітин, і не відбиває уявлень щодо ступеню збереження їхньої життєздатності та функційної активності.

Початкові зміни у корі головного мозку тварин, у сітківці ока електрофізіологічно реєструються після впливу радіації високої потужності поглинаючої дози випромінювання (2,0—10 Гр/с). Вважається, що це визначає чутливість рецепторів [36] та відбиває зміни, які розвиваються на периферії. Обстеження пацієнтів, які зазнають променевої терапії, підтвердили, що чіткі зміни ЕЕГ виявлялися вже через 18 с після початку радіотерапії ділянки живота хворого, при потужності поглинаючої дози випромінювання 2,28 Гр/с [16]. Тому, щодо ЦНС, запропонований термін «радіоушкоджуваність», який відображає її чутливість до прямої променевої деструкції на відміну від «радіочутливості», як здатності функційно реагувати на мінімальний променевий вплив.

Аналізуючи причини унікально низької радіоушкоджуваності нервової тканини слід зважити перш за все на такі її особливості, як відсутність мітотичного поділу нейронів. У тканинах, що інтенсивно діляться, мітоз, а ще й синтез ДНК обмежують час, який необхідний для роботи репаративних систем організму, перешкоджають повноті репарації пошкоджень хроматину. У нейронах, зочевидь, існують більш сприятливі умови для діяльності систем репарації. З іншого боку, за відсутності мітозів нерепаровані пошкодження нейронів зберігаються, і роль цього ефекту для їхньої життєдіяльності та функційної активності зараз тільки починає вивчатися. Отже, низька радіоушкоджуваність зовсім не свідчить про малу радіочутливість церебральних структур.

1. Молекулярні та клітинні механізми променевого ураження ЦНС

Первинні продукти взаємодії — іони, збуджені атоми та молекули, вільні радикали — що виникають в опроміненому об'ємі, ініціюють вільнорадикальні реакції, які набувають за умов наявності розчиненого молекулярного кисню переважно окислювальну активність [48]. У білково-ліпідному бішарі мембран клітини ці реакції розвиваються особливо швидко, з розгалуженням та збільшенням кількості вторинних активних продуктів — гідроперекисів, органічних перекисів, споксидів, альдегідів і такого іншого. Внаслідок цього вихід таких продуктів з мембран у десятки і сотні разів більший ніж з інших структур клітини [27]; саме це робить мембрани особливо уразливими щодо променевої дії. Перекисне окислювання ліпідів (ПОЛ) — фундаментальний процес, який лежить в основі променевого ура-

ження мембран і відповідно — клітин, тканин, органів [10]. У нейронах розвиток цього процесу має важливе значення. Мозок, нервова тканина, нейрони, мієлінові оболонки аксонів особливо багаті на фосфоліпіди, ліпіди різних класів. Це робить їх винятково чутливими до небезпеки активації ПОЛ.

Активацію ПОЛ слід розглядати як виключно патологічний процес. Вільнорадикальні продукти ПОЛ постійно і закономірно виникають у перебігу ферментативного каталізу як інтермедіати ксантинооксидази та деяких інших ферментів, у синтезі (за участю цикло- та ліпоксигеназ) простагландинів, тромбосанів, простагліну, лейкотриєнів та інших біологічно активних продуктів каскаду метаболічних реакцій арахідонової кислоти [73, 85, 86]. Нарешті, продукти ПОЛ виникають під час реалізації таких фізіологічних функцій, як фагоцитарна функція макрофагів [84] та проведення нервового збудження [29, 31, 55]. Активація ПОЛ під час проведення ритмічного нервового збудження пов'язана з підсиленням функціонування мітохондріального ланцюга транспорту електронів та підвищенням продукції макроергів [56]. Активація ПОЛ вторинно впливає на провідність Na^+ , K^+ - та Ca^{2+} -збудними мембранами [24]. Вільнорадикальне окислювання, яке відбувається після променевого впливу в ліпідних структурах мембран нейронів, безпосередньо впливає на стан вбудованих до мембран білків, на такі фундаментальні функції мембран, як проникність, активний транспорт, поляризація, активація мембранопов'язаних ферментів. Разом з ПОЛ та у безпосередньому зв'язку з ним розвивається ендогенний фосфоліпазний гідроліз (ФЛГ), зумовлений активацією фосфоліпази А 2. Фізіологічний зміст ФЛГ полягає, вочевидь, у видаленні з ліпідного бішару мембран окислених (внаслідок ПОЛ) фрагментів вільних жирних кислот та у переведенні їх з гідрофобного у гідрофільний стан з метою подальшого вимивання у кров та екскреції [24, 25, 78]. За даними Дворецького та співавторів. [24] вже через 1 год після рентгенівського опромінення спостерігається істотне збільшення у головному мозку щурів кількості гідроперекисів (продуктів ПОЛ) та вільних жирних кислот (продуктів ФЛГ), яке у наступні години продовжує зростати [22].

Активація ПОЛ — це не специфічний для променевого впливу процес. Вона розвивається за будь-яких екстремальних впливів як наслідок підсилення окисних процесів, як результат зміщення прооксидантно — антиоксидантної рівноваги у напрямку підсилення пероксидації [6, 7, 9, 10]. У головному мозку інтенсивність окисних процесів, особливо за умов психоемоційної напруженості, дуже висока.

Отже біологічний захист мозку від активації ПОЛ сформувався еволюційно як надзвичайно ефективна багаторівнева антиоксидантна система. За рахунок її швидкої мобілізації у «аварійних» ситуаціях мозок виявляється надійно захищеним, рівень же інтенсивності ПОЛ у тканинах мозку виявляється навіть істотно зниженим порівняно зі станом фізіологічного спокою [2, 13, 15, 22, 35, 41, 44]. Однак і цей захист не є абсолютно надійним.

Під час впливу високих доз іонізуючої радіації відбувається неконтрольована активація ПОЛ, продукти якої виступають у ролі активних факторів деструкції мембран та масової загибелі нейронів. Важливо підкреслити, що помітна активація ПОЛ, як це не парадоксально, спостерігається також при впливах малих доз іонізуючого опромінення десь на рівні 1 Гр та навіть менше [18, 19, 63]. Під час довготривалого безперервного впливу іонізуючого опромінення з низькою потужністю дози стан прооксидантно — антиоксидантної рівноваги зовнішньо може не порушуватися, але стан скри-

тої напруги гомеостаза виявляється за цих умов у поступовому виснаженні резервів антиокислювальної (АО) системи [7, 10, 63]. Оскільки аналогічний ефект може викликати довготривалий вплив інших патогенних факторів (важких металів, пестицидів, нітритів та нітратів, малих доз канцерогенів, хронічної вірусної інфекції, а також харчової АО-недостатності), сполучення зазначених вище умов та патогенних факторів може мати наслідком спільне посилення негативних ефектів [9, 30, 50]. Променева пероксидація ліпідів мембран тягне за собою підвищення їхньої проникності [24,82,86,89], втрату деяких полісахаридів глікокалікса, зниження активності ряду мембраносполучених ферментів, наприклад, цитохрому Р-450, інактивацію поверхневих рецепторів, зміну заряду мембран. Пропорційно дозі радіації знижується внутрішньоклітинний вміст K^+ та збільшується вхід до клітини Na^+ , відбувається інактивація та окислювання тіолових груп мембранних білків [78, 80]. Активація ПОЛ мембран мітохондрій — важлива, якщо не істотна, причина роз'єднання окисного фосфорилювання під час впливу іонізуючої радіації [11, 92]. Вплив радіації за найменші частки секунди викликає утворення маси окисних радикалів та іон-радикалів, що виступають як іцініатори ланцюгових вільнорадикальних реакцій ПОЛ.

Первинний спалах ПОЛ є сигналом для ввімкнення АО-резервів (підвищення активності АО-ферментів, звільнення із зв'язаного стану та транспорту антиоксидантів до опромінених тканин) і дуже скоро, протягом 5-15 хв, змінюється гальмуванням ПОЛ, яке набуває значень, навіть нижчих за вихідні (на 30—50 % при летальних дозах опромінення). Тому у ранні строки після променевого впливу реєструється зниження кількості продуктів ПОЛ — гідроперекисів, дієнових кон'югатів, малонового діальдегіду, шиффових основ. І лише найбільш швидкодіюча методика визначення інтенсивності спонтанної хемілюмінесценції (СХЛ) дозволяє помітити і зареєструвати первинний спалах ПОЛ [9]. За високої потужності променевого впливу та високої (летальної) дози вдається зафіксувати у перші хвилини після опромінення збільшення кількості первинних продуктів ПОЛ і зниження активності АО-ферментів [10]. За умов тривалого опромінення з низькою потужністю дози поглинання, а також дуже тяжкого й довготривалого променевого ураження розвивається вторинний спалах ПОЛ, як прояв виснаження АО-резервів, як показник небезпеки життю організму [9]. Як гіпероксія, так і гіпоксія активізують ПОЛ та здатні ускладнювати перебіг променевого ураження [32, 77, 90]. Зниження АО-захисту організму зменшує й резистентність мозку до дії радіації [58, 82, 90]. Стимуляція ПОЛ, викликана опроміненням, змінює активність мембранозв'язаних ферментів, а також і АО-ферментів [13,14,22,90], підвищує проникність мембран для Ca^{2+} , що здатне викликати тяжкі наслідки для клітини. Використання інгібіторів ферментів та блокаторів кальцієвих каналів запобігає цим ефектам активації ПОЛ [71, 80, 88]. Раннє використання антиоксидантів підвищує стійкість нейронів головного мозку до впливу опромінення [82], як і інших стресорних факторів, що підсилюють ПОЛ [4, 79].

У структурі нейрона найбільш радіочутливими органелами є мітохондрії. В опроміненій клітині у широкому діапазоні доз разом із структурно незмінними мітохондріями присутні трошки набряклі органели та мітохондрії різного ступеню розпаду. За відносно невеликих доз радіації гетерогенність зберігається аж до відновлення нормальної структури. За умов використання надлетальної дози опромінення голови вже після 5 год

практично всі мітохондрії знаходяться у стані набряку та дегенерації [23]. Комплекс променевозалежних змін мітохондрій (набряк, просвітлення матрикса, часткове або повне зникнення кріст, розрив внутрішньої мембрани, розпад) отримав назву біохімічного шоку [5], а в останні десятиріччя розглядається як прояв клітинного стресу [6], як феномен вкрай неспецифічний. Висока радіочутливість мітохондрій зумовлює раннє роз'єднання процесів окислення та фосфорилювання, порушення систем електронного транспорту [40], зниження вироблення макроергів, а також, вторинно, пригнічення численних метаболічних процесів, та активного транспорту іонів. Підвищення проникності мітохондріальних мембран супроводжується «витіканням» вільних та слабкоз'язаних ферментів і коферментів [83]. У зміні та порушенні функцій нейронів, особливо за малих та сублетальних доз іонізуючої радіації, вирішальну роль відіграють мембранні процеси, що розгортаються як у плазматичній і синаптичній мембранах, так і у мембранах мітохондрій, ендоплазматичному ретикулумі, каріолемі. Система мембран щільно взаємодіє з хроматином ядра, і разом з останнім вона визнана найважливішою мішенню променевого ураження клітини [23, 47]. Із збільшенням дози опромінення розвивається деструкція мембранних структур та загибель нейронів [23]. Прямий вплив опромінення на цитохроми дихального ланцюга, їхнє руйнування та інактивація також роблять свій внесок у загальне порушення окисного фосфорилювання та вироблення макроергів [40].

Активний транспорт іонів через плазматичні мембрани є одним із найважливіших фізіологічних механізмів нормального функціонування клітин, який забезпечує її гомеостаз. Здійснюється він ферментами активного транспорту, що виступають як елементарні функційні одиниці насосних систем — Na, K-насоса і Ca-насоса — молекул Na^+ , K^+ -АТФази. Є вказівки на зниження активності цього ферменту у радіочутливих органах тварин під час опромінення. Як ймовірні механізми називається окислення SH-груп ферменту, підсилення його деградації [58, 75]. Однак є багато даних протилежного характеру. Дворецьким [24] виявлено, що активність Na^+ , K^+ -АТФази у найширшому діапазоні доз радіоактивного опромінення навіть збільшується. Вочевидь, слід перш за все відзначити високу міру надійності та резистентності цієї ферментної системи. Збільшення її активності із зростанням дози опромінення може бути наслідком підвищення гідратації нейронів, розправлення складок мембрани і включення «резервних» молекулярних одиниць [24]. Однак за умов виявленого променевого ураження можливості Na^+ , K^+ -АТФази реалізуються меншою мірою з причини нестатку АТФ. Ca^{2+} -АТФаза синаптосомальних мембран активізується у перші години після летального опромінення шурів [12].

2. Дія радіоактивного опромінення на судинну систему мозку та гематоенцефалічний бар'єр

Гематоенцефалічний бар'єр (ГЕБ) — складне структурно-функційне утворення, яке забезпечує захист та підтримку постійності внутрішнього середовища мозку [28, 39]. Його основними структурами є клітини ендотелію судин (утворюють щільну, без пор, внутрішню вистилку), базальна мембрана та адвентиція (складаються з фібрилярного та клітинного шарів, вкривають ззовні капіляри мозку) [28]. За низької потужності дози поглинання радіоактивного випромінювання (50—200 Гр/с) судинні зміни у головному мозку виникають раніше, ніж зміни у мозкових структурах [26, 47]. Відносно високу радіочутливість мають такі елементи ГЕБ, як клітини ен-

дотелію та периваскулярна муфта. За невисоких для мозку доз опромінення (5—10 Гр) у них з'являються набухання, у частині епітеліоцитів — підвищується осмофілія [26]. Із збільшенням дози опромінення голови до 10—15 Гр зростають явища периваскулярного набряку та зміни структури астроцитів, аж до їхньої дегенерації. Чим вища доза радіації, тим раніше розвиваються зміни і тим вони глибші. До моменту загибелі тварин вони набувають масового характеру [23]. Цитоплазма епітеліоцитів просвітлюється, з'являються вакуолі. Мітохондрії та інші органоїди перебувають у стані набряку і частково — дегенерації та розпаду. Об'єм ядер ендотеліоцитів із підвищенням дози опромінення різко зростає. Ендотеліоцити ГЕБ, на відміну від інших органів, не втрачають щільних контактів між собою аж до дуже високих доз іонізуючої радіації (200—400 Гр) [66], крововиливи у речовину мозку після опромінення рідкі й не характерні [20].

На змалюваному морфологічному субстраті розвиваються більш або менш істотні порушення функцій ГЕБ. Типовим є певне підвищення проникності ГЕБ. За відносно невеликих доз (1—10 Гр) відбуваються фазові зміни проникності бар'єра, які носять переважно опосередкований характер. За умов опромінення у дозах 100—200 Гр проникність ГЕБ також часто знижується. У літературі використовувалися різні критерії оцінки проникності ГЕБ. Манометричною реєстрацією внутрішньочерепного тиску (субокципітальна пункція), ангіографією та фотографуванням судин м'якої мозкової оболонки (при використанні вживленого скельця з оргскла) у кроликів показано, що за першу добу після тотального радіаційного опромінення у дозі 10 Гр внутрішньочерепний тиск збільшується з розширенням просвіту судин та уповільненням кровообігу. У подальшому швидкість кровообігу зростає, внутрішньочерепний тиск знижується, але судини залишаються розширеними. Перед загибеллю тиск падає нижче атмосферного, а кровообіг різко порушується [38]. За мінімальну потужність поглинаючої дози випромінення (20—25 Гр/с) також вдається виявити за допомогою мітки — кислого фуксину — підвищену проникність ГЕБ та збільшення його реактивності відносно резерпіну, новокаїну, ацетилхоліну [18, 19]. Антиоксиданти (комплекс катехінів) нормалізують проникність ГЕБ у опромінених тварин [19].

Активний транспорт через ГЕБ відбувається за участю лужної фосфатази (фосфомоноестерази). Після тотального радіаційного опромінення щурів у дозі 3 Гр активність фермента зростає, а після 8 Гр — знижується. За умов опромінення голови собак у дозі 5 Гр активність лужної фосфатази в ендотелії мозкових судин після 5 год збільшується, а одразу після дози 75 Гр знижується у підкоркових утвореннях та стволі мозку. Через 0,5—2 год відзначено тенденцію до відновлення активності ферменту. Про серйозні порушення транспорту через ГЕБ свідчить дифузія азобарвника через периваскулярну зону та нерівномірне його відкладання у стінках судин, яке збільшується з часом [23]. Зміни проникності ГЕБ можуть розвиватися опосередковано. Найбільш ефективно у цьому плані опромінення живота та кишечника [16].

Як показники проникності ГЕБ використовуються просування через нього барвників (кислого фуксину, синьки Еванса) радіонуклідів (фосфору-32), мічених сполук (Н-галактозил- та ¹³¹I-альбумін), азотнокислого лантану, феромагнетиків, флуоресцеїну, сульфацилу натрію та ін. [28, 39, 93]. Використання препаратів дає різні результати у залежності від молекулярної маси мітки, електричного заряду, здатності зв'язуватися з білками тощо. Сдразу після тотального опромінення у дозі 5 Гр акрихін

проходить через ГЕБ у тканину мозку (в нормі не проходить) [51]. Фазові коливання проникності ГЕБ після опромінення помічають багато авторів [92]. За великих доз опромінення (100 Гр і вище) голови підвищення проникності ГЕБ у перші години прямо корелює з виявленням неврологічної симптоматики. Однак далі ця закономірність порушується, аж до перетворення у зворотню залежність.

Проникність ГЕБ являє собою інтегральний процес, який складається з багатьох процесів. Поряд з прямою руйнівною дією радіації на структури ГЕБ мають значення опосередковані нейроендокринні ефекти, зумовлені дією опромінення перш за все на черевну та грудну порожнини. Підвищення системного артеріального тиску збільшує рух барвника через ГЕБ у опромінених кроликів, а введення дексаметазону або блокада активності карбоангідрази ацетазоламідом нормалізує променевозалежні порушення проникності ГЕБ [78, 88]. Одним із найважливіших механізмів, які опосередковують вплив опромінення на структуру та функції ГЕБ, є активація ПОЛ, яка викликає деструкцію клітинних елементів ГЕБ та мозкових структур, порушення мікроциркуляції і, вторинно, певну неврологічну симптоматику [60, 76]. Недостатність АО-системи головного мозку, викликана, наприклад, сезонною аліментарною недостатністю АО-системи, призводить до зростання проникності ГЕБ та активації ПОЛ у мозку [52, 53]. У лінійних щурів із зниженою активністю АО-системи проникність ГЕБ та активність ПОЛ вищі за безпородних [67]. Антиоксиданти володіють значною протисудомною дією за рахунок нормалізації проникності ГЕБ і внаслідок обмеження деструкції мозкових структур за умов активації ПОЛ. Судомний ефект Бемеграда супроводжується зниженням активності АО-ферментів, введення ж антиокислювачів ззовні сприяє послабленню судомного ефекту. У хворих після епілептичних припадків також знижується активність супероксиддисмутази та глутатіонпероксидази. Введення супероксиддисмутази послаблює судому [31, 33].

3. Системний вплив радіації на головний мозок

За умов загального рівномірного опромінення людини та тварин у дозах, які викликають гостру променеву хворобу, неврологічна симптоматика спочатку виглядає явищами неспецифічного подразнення ЦНС (загальне збудження, балакучість, іноді агресивність), які швидко, з часом та дозою променевого впливу, переходять у пригніченість (млявість, стомлюваність, головні болі, сонливість, втрата апетиту). Ця первинна загальна реакція ЦНС, короткотривала (1—2 год) та слабо виявлена через відносно невеликі дози загального опромінення (1—2 Гр), із зростанням дози подовжується до 4—6 год і навіть до 1—2 діб, набуває важкого протікання з пропасницею, ністагмом, нудотою та повторною блювотою. Частота останньої — один з найбільш точних критеріїв тяжкості гострої променевої хвороби (ГПХ).

Первинна загальна реакція (яка у свій час отримала наочну назву «рентгенівського похмілля») поступово вщухає, самопочуття покращується. Тривалість прихованого періоду обернено пропорційна тяжкості ГПХ. При тяжких її формах (дози 5—6 Гр та вище) прихований період може бути відсутній. Перехід ГПХ до періоду розгорнутих клінічних проявів виявляється поновленням симптоматики первинної загальної реакції. Знижується артеріальний тиск, сухожилльні та периостальні рефлексії, тонує м'язів. Можливі розлади статички. Температура у тяжких випадках

підвищується до 39—40 °С, з ознобом, адинамією [20]. Можливе виникнення реактивних психозів [54].

Отже, за умов ГПХ, викликаній тотальним рівномірним опроміненням організму, загальні реакції та неврологічна симптоматика мають переважно відбитковий характер і є наслідком впливу на радіочутливі органи та системи. Глибокі зміни структури та функцій головного мозку не встигають розвинути через відносну їхню стійкість до дії радіоактивного опромінення, але не можна виключити реальність прямої дії радіації на мозок, особливо на його радіочутливі підкоркові центри.

При рентгенівському опроміненні дієнцезальної ділянки у дозах 1,5—2,5 Гр у людей виникали вкрай неприємні суб'єктивні відчуття: занепокоєння, страх, апатія, іноді ейфорія, сонливість, які нагадували загальну реакцію тотального опромінення [1]. При переважному опроміненні лобної та лобноскроневої ділянки голови у дозах 1—2 Гр у 27 дітей розвинулися явища церебрастенії та енцефалопатії (головні болі, запаморочення, підвищена стомлюваність при фізичному навантаженні, швидке виснаження при розумовій праці, емоційно-психічні порушення). Аналогічна симптоматика спостерігалася також і у дорослих після опромінення голови. Церебральний синдром розвивався у людини після опромінення у дозах вище 20—50 Гр та спостерігався лише у поодиноких випадках. Так, через 30 хв після аварійного опромінення у дозі 88 Гр [81] у постраждалого розвинувся розлад зору, через 5 хв з'явилися спастичні болі у животі, а через 30 хв — приступи судом, блювота та пронос. Відносно невеликі променеві впливи на головний мозок також здатні викликати тривалі, хоч і не небезпечні для життя, зміни. Ретроспективне обстеження 10 842 дітей, волосиста частина голови яких підлягала дії опромінення (1,21—1,39 Гр, ділянка великих півкуль) з метою лікування епідермофітії, виявило зниження у порівнянні з дітьми, яких не треба було лікувати, коефіцієнта інтелекту, успіхів у навчанні, збільшення у 1,1—1,2 рази ризику психічних захворювань [91].

Певні зміни спостерігалися з боку органів почуттів [21]. Після гострого опромінення відзначені зміни зінчичних рефлексів, підвищення порогів збудливості нейронів сітківки та зорового нерву, спотворення реакцій у відповідь на дію коркових стимуляторів [16, 17, 65]. Електроретинограма після іонізуючого опромінення вельми схожа з реакцією у відповідь на світловий стимул. Передбачається, що при дії радіоактивного опромінення люмінесціюють середовища ока, отже реакція сітківки розвивається вторинно, хоч не виключний і прямий вплив [59]. Гострота слуху у хворих із пухлинами горлянки, носоглотки та головного мозку після променевої терапії у курсових дозах 10—60 Гр істотно не змінювалась. Втрата смаку до цукру, кислот, хініну розвивалася з підвищенням дози опромінення за 20 Гр сумарно, аж до повного, хоч і зворотного, переродження смакових нервів [30]. ГПХ, в тому числі й у постраждалих під час аварії на Чорнобильській АЕС, супроводжувалася розвитком гострої радіаційної енцефалопатії [64].

Експерименти на тваринах дозволили дослідити залежність змін нервової системи від дози радіаційного впливу, ділянки опромінення, умов фракціонування дози тощо. У експериментах на мавпах виявлений за надлетальних доз період ранньої короткочасної недієздатності (РКН), який розвивається безпосередньо після опромінення, та період прогресуючої повної недієздатності (ППН) незадовго до загибелі, між якими спостерігається відносно нормальна поведінка тварин [81]. Час настання РКН залежить від дози опромінення та складності задачі, що вирішується. Роз-

виток РКН у мавп спостерігався за доз радіоактивного опромінення 17 Гр та вище [74], але при більш складних задачах поріг РКН знижувався. Ефект РКН відтворювався у собак, свиней та інших тварин за умов загального опромінення і при опроміненні голови, і не розвивався, якщо голову екранували [23, 88]. Кардинальним симптомом церебрального синдрому є розвиток судом з їх завершенням паралічами. Для нього характерні також судинний та терморегуляційний синдроми [23, 24]. Тремор свідчить про ранні мозочкові порушення статичної та координаційної рухів. Час його з'явлення характеризує тяжкість церебрального синдрому. Тремор змінюється клоніко-тонічними та тонічними судомами жувальних м'язів, м'язів кінцівок, гіперкінезами та опістотонусом. У кішок після дії на них доз 50—100 Гр та у мавп — 4—60 Гр спостерігали настання сліпоты. Але дихання кішок гіпоксисевою дихальною сумішшю під час опромінення захищало тварин від небезпек втрати зору [66].

Питання порівняльної радіочутливості різних мозкових структур складне і кінцево не вирішене. У більшості досліджень показано високу радіочутливість підкоркових утворень — лімбічної системи, гіпоталамуса, ретикулярної формації [34]. Припускається, що опромінення первинно впливає на ствольні центри, лімбічну систему, гіпокамп, а зміни у мозковій корі розвиваються вторинно. Особливе значення надається реакції амігдало-гіпоталамічних центрів та шляхів, які беруть участь у активації та полегшенні секреції ліберинів [1, 33, 92]. З'ясована на переживаючих зрізах гіпокампу безпосередньо активуюча дія іонізуючого опромінення (0,6—0,8 Гр/с) на ендогенну пейсмейкерну активність нейронів [3] може розглядатися як підтвердження цієї гіпотези.

Морфологічні критерії променевого ураження мозкових структур також широко використовуються. Світлооптичні методи більш приблизні, порівняно з функційними та ультраструктурними, тому що вони слабо піддаються кількісному аналізу. Їм не вистачає також паралельного фізіологічного співставлення. Морфологічно з'ясована наявність у мозку деякої кількості високочутливих до дії тонізуючого опромінення нейронів. Такими є клітини Пуркін'є у мозочку, клітини гіпокампу, окремі нейрони кори. У мозочку загибель частини клітин виявлена вже після опромінення у дозі 0,03—1 Гр. Після дії дози 9 Гр до третьої доби гине значна частина клітин кори мозочка. У лімбічній корі через 1—6 год після опромінення у дозі 5 Гр описано порушення тинкторіальних властивостей нейроцитів. Через 1 год після дії дози 6 Гр найбільш чутливими є нейрони мозочка, потім лобної та тім'яної часток кори. Після дії доз 120—200 Гр розвивається дегенерація та гострий некроз нейронів кори [23, 69]. У пострадіаційний період ушкодження неухильно збільшуються (деструкція, набряк, некроз), але зберігають вогнищевий характер. Навіть при високих дозах частина нейронів залишається інтактною. Клітини глії також високо-радіорезистентні, тільки при дозах 200 Гр та вище спостерігається загибель гліоцитів. За менших доз кількість сателітної глії збільшується, але скоріше за рахунок її перерозподілу у напрямку пошкоджених нейронів, а не загального збільшення. Відростки нейронів під впливом опромінення за високих доз (200—400 Гр) також підпадають під деструкцію. Реактивні зміни та вакуолізація вісьових циліндрів змінюються з часом частковим розпадом. Мієлін оболонки також підлягає розпаду. Найбільш частою ознакою дегенерації служить присутність пікноморфних нейроцитів. При опроміненні важкими іонами у мозку тварин виникають локальні багатоклітинні некрози, ураження ж стінок судин зумовлює виникнення крово-

виливів [45]. Тривале внутрішнє опромінення тварин за рахунок надходження з їжею ^{137}Cs та ^{85}Sr (сумарна потужність поглинаючої дози випромінення 3—10 Гр/с) супроводжується не лише функційними зрушеннями, а й розвитком вогнищевих деструктивно-дистрофічних явищ переважно у гіпоталамічній ділянці, які з часом навіть зростають як наслідок активації ПОЛ у мозку і впливу його продуктів на біологічні мембрани [47, 57]. Отже навіть дуже малі дози низькоінтенсивного опромінення викликають істотні порушення структури і функцій мозку, ЦНС, утворюючи патолофізіологічну основу післярадіаційної енцефалопатії [49, 57].

Висновки

Результат дії іонізуючої радіації на нервову систему має стохастичний, «фізіологічний», характер (на відміну від нестохастичних, генетичних пошкоджень), і як такий належить до числа порогових ефектів, які поступово зростають у своїй тяжкості із збільшенням дози опромінення. За умов локального опромінення мозку пороговою за морфологічними змінами є доза 10—50 Гр (залежно від виду організмів, вибраного показника, потужності поглинаючої дози випромінення тощо), за умов тотального опромінення — доза 2—4 Гр [21]. Однак морфологічні критерії щодо променевого ураження нервової системи зовсім не вичерпують різноманітності його проявів, а перехід до ультраструктурних досліджень різко, на 1—2 порядки знижує п'ріг виявлення радіаційних ефектів.

Розрізняють наступні два види відповіді ЦНС на променевий вплив. *Функційна (рефлекторна) відповідь.* Вона являє собою неспецифічну орієнтовну реакцію на викликане опроміненням подразнення. За умов відсутності у ссавців та людини специфічних рецепторів для сприйняття енергії іонізуючої радіації ця відповідь виникає на зміни, які розвиваються у тканинах під впливом опромінення (активація ПОЛ, вихід кислих лізосомальних протеаз та нуклеаз, порушення окисного фосфорилювання, зміни рН тощо). У зоровому аналізаторі відчуття спалахів світла під час проходження іонізуючих часток виникають внаслідок люмінесценції середовища ока, яка реєструється сітківкою. *Відповідь на прямий вплив (ушкодження) структур мозку радіацією.* Поріг функційних відповідей лежить на 1—2 порядки нижче за порогові дози морфологічних змін. На клітинному рівні це є ушкодження мітохондрій, синаптосомальних та плазматичних мембран, мілієлінової оболонки аксонів. На органному та системному рівнях — це переважне ушкодження судинних сплетінь, ГЕБ, залежне від дози виникнення осередків демієлінізації, осередкових некрозів тканини мозку, що знаходять своє функційне відображення у відповідній неврологічній симптоматиці (гострі променеві та променево-токсичні енцефалопатії, які виявляються судомами, психічними порушеннями і таким іншим) [65, 88].

Найчастіше випадки локального опромінення тканини мозку людини пов'язані з променевою терапією злоякісних новоутворень мозку та черепа. Гострі зміни — блювання, тяжкі головні болі, гіпертермія — виникають (коли фракція променевої терапії більша за 2 Гр) як наслідок гострого набряку мозку. Відстрочені зміни являють собою мієло- або енцефалопатію. При патогістологічному дослідженні після аутопсії у таких хворих виявляються широкі осередки демієлінізації. Остання є наслідком прямого ураження, ускладненого ушкодженням судин, аутоімунної агресії як наслідка загибелі клітин, метаболічних порушень [21]. Отже, синдром безпосеред-

нього променевого ураження мозку у діапазоні доз нижчих, ніж ті, що викликають церебральний синдром, слід кваліфікувати як окрему нозологічну форму — радіаційну енцефалопатію.

Малі дози іонізуючої радіації, що не викликають розвитку променевої хвороби та глибоких змін у радіочутливих органах, здавалося б, лежать нижче порогу чутливості ЦНС і не повинні проявляти помітного впливу на структуру та функції мозку. Однак хронічний експеримент, виконаний під керівництвом Григор'єва у 1966—70 рр. на собаках за умов постійної дії радіації, потужність поглинаючої дози випромінювання якої за 1 доб становила 0,34 Гр/с, дав унікальну інформацію, яка свідчить, зокрема, про чітку реакцію ЦНС на такий слабкий за потужністю променевий вплив [17]. Вже через місяць після початку досліду (потужність сумарної поглинаючої дози випромінювання 10 Гр/с) відзначено збільшення латентного періоду умовнорефлекторних реакцій, гальмування вироблення диференційованого гальмування, що зберігаються протягом усього досліду. Кількість правильних відповідей протягом 7—8 міс зростала, характеризуючи розвиток компенсаторних процесів. Функція вестибулярного аналізатора протягом 5 років опромінення не змінювалася.

Таким чином, ЦНС реагує і на такий слабкий променевий вплив, але виявлених незворотних змін не спостерігалось, а первинні зміни з часом згладжувалися, не дивлячись на опромінення, яке продовжувалося [17]. Дослід Чорнобильської аварії, а також експериментальні дослідження останніх років дії малих доз радіації показали розвиток достатньо істотних порушень. Дворічна робота Київської регіональної експертної ради виявила, що серед захворювань, пов'язаних з радіоактивним фактором дії у осіб, що були зайняті ліквідацією наслідків аварії на ЧАЕС, на першому місці за частотою стоять захворювання ЦНС. Експериментально за умов тривалої дії радіації потужністю поглинаючої дози випромінювання від 3 до 10 Гр/с виявлено різке зростання кількості продуктів ПОЛ і поступове зростання дегенеративно-деструктивних змін, перш за все ультраструктурних порушень мембранного апарату нейронів, синаптичних контактів, які слід розглядати як прояви пострадіаційної енцефалопатії [47,49,57,63]. Є підстави вважати, що за умов тривалого впливу радіації низької потужності захисні системи організму (репаративна, антиоксидантна та ін.) реагують в'яло або зовсім не активізуються. Має значення також наявність нерепарованих ушкоджень геному нейронів. Звідси й виникнення значних метаболічних (активація ПОЛ), гормонально-вегетативних та імунних змін, що зумовлюють розвиток неврологічних порушень, які вимагають адекватної корекції.

A.P.Romodanov, V.A.Baraboy, D.A.Sutkovoy

THE EFFECT OF IONIZING RADIATION ON THE CENTRAL NERVOUS SYSTEM

Main properties of ionizing radiation as a factor affecting the organism are described. Data on molecular and cellular mechanisms of the radiation injury of the central nervous system, impacts of the radioactive irradiation on the vascular system of the brain and on a hematoencephalic barrier, a system effect of radiation on the brain are discussed.

Ukrainian Research Institute of Neurosurgery,
Ministry of Public Health of Ukraine, Kiev

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Абдулин Г.З., Паталова В.Н., Петелина В.В., Шхинец Э.К. Подкорковостволовые функции при действии ионизирующей радиации на организм. — Л.: Медицина, 1967. — 164 с.
2. Александров М.В. Окислительно-восстановительное равновесие в тиолдисульфидной и аскорбатной системах в остром периоде закрытой черепно-мозговой травмы. Тиоловые соединения в биох. механизмах патол. процессов. — Л.: ЛСГМИ, 1979. — Т. 125. — 345 с.
3. Алексанян К.А., Мхитарян В.Г. Активность глутатионпероксидазы и глутатионредуктазы в мозговой и печеночной тканях крыс // Биол. журн. Армении. — 1980. — 11. — С. 1201—1204.
4. Архипова Г.В., Матвеева С.И., Никишин А.В., Федотова И.Б. Распределение антиоксиданта бутилгидроксианисола в отделах головного мозга и влияние его на эпилептиформный припадок и состав липидов крыс линии КМ // Патол. физиология и эксперим. терапия. — 1986. — 3. — С. 38—42.
5. Бак Э.М., Александер П. Основы радиобиологии. — М.: Изд-во иностр. лит-ры, 1963. — 500 с.
6. Браун А.Д., Моженок Т.П. Неспецифический адаптационный синдром клеточной системы. — Л.: Наука, 1987. — 231 с.
7. Барабой В.А. Роль перекисного окисления в механизме стресса // Физиол. журн. — 1989. — 35, № 5. — С. 85—97.
8. Барабой В.А., Сутковой Д.А. Гормональная регуляция энергетического обмена при воздействии ионизирующей радиации // Мед. радиология. — 1983. — 28, № 12. — С. 40—51.
9. Барабой В.А., Брехман И.И., Голотин В.Г., Кудряшов Ю.Б. Перекисное окисление и стресс. — Спб.: Наука, 1992. — 148 с.
10. Барабой В.А., Орел В.А., Карнаух И.М. Перекисное окисление и радиация. — К.: Наук. думка, 1991. — 256 с.
11. Барабой В.А., Бездубная Л.К., Орел В.Э. Интенсивность перекисного окисления липидов крови крыс при многократном рентгеновском облучении их малыми дозами // Сб. клинич. рентгенологии и радиологии. — К.: Здоров'я, 1991. — Т. 22. — С. 87—90.
12. Васильев А.Н., Гаврилей В.И., Гринук Д.В. и др. Активность Ca^{++} -АТФазы и ферментов метаболизма цАМФ нервной ткани крыс на ранних стадиях острого лучевого поражения // Радиобиология. — 1982. — 22, № 6. — С. 815—817.
13. Верхогляд И.Н., Цудзевич Б.А. Содержание некоторых продуктов перекисного окисления липидов в ряде тканей крыс при хроническом облучении // Тез. докл. 1 Всесоюз. симпозиум «Молекулярно-клеточные механизмы хронического действия ионизирующего излучения». — Пушкино, 1990. — С. 33.
14. Генчин М.Т., Березин В.А., Шапская А.М., Шевченко Г.М. Ферменты белкового катаболизма в обогащенных фракциях нейронов глии после рентгеновского облучения животных // Радиобиология. — 1981. — 21, № 3. — С. 180—185.
15. Герасимов А.М., Королева Л.А., Брусов О.С. Ферментативные механизмы торможения перекисного окисления в различных отделах головного мозга крыс // Вопр. мед. химии. — 1976. — 29, № 1. — С. 89—94.
16. Григорьев Ю.Г. Материалы к изучению реакций ЦНС на проникающее излучение. — М.: Медгиз, 1958. — 136 с.
17. Григорьев Ю.Г., Попов В.И., Шафиркин А.В., Антипенко Д.Б. Соматические эффекты хронического гамма-облучения. — М.: Энергоатомиздат, 1986. — 197 с.
18. Громаковская М.М. Изменение функционального состояния ГЭБ при облучении малыми дозами лучей Рентгена // Пробл. гисто-гематич. барьеров. — М.: Наука, 1965. — С. 168—171.
19. Громаковская М.М. Влияние витамина Р на проницаемость ГЭБ и функциональное состояние животных при воздействии малыми дозами лучей Рентгена // Структуры и функции гисто-гематических барьеров. — М.: Наука, 1971. — С. 149—151.
20. Гуськова А.К., Байсоголов Г.Д. Лучевая болезнь человека. М.: Медицина, 1971. — 384 с.
21. Гуськова А.К., Шакирова И.Н. Реакция нервной системы на повреждающие ионизирующие излучения (обзор) // Журн. невропатологии и психиатрии. — 1989. — 89, № 2. — С. 138—142.
22. Давиденко А.В., Марченков Ф.С., Петрик О.А. Антирадикальная ферментная система головного мозга на початковых стадиях променевого поражения // 5-й Укр. біохім. з'їзд. Тез. доп. — Ч. II. — Київ, 1987. — С. 351—352.
23. Давыдов Б.И., Ушаков И.Б., Федоров В.П. Радиационное поражение головного мозга. — М.: Энергоатомиздат, 1991. — 239 с.
24. Дворецкий А.И., Айрапетян С.Н., Шапская Н.М. и др. Трансмембранный перенос ионов при действии ионизирующей радиации на организм. — К.: Наук. думка, 1990. — 136 с.
25. Егорова Е.Г. Эндогенный фосфолипидный гидролиз при лучевом поражении животных // Радиобиология. — 1982. — 27, № 1. — С. 97—100.

26. Жарская В.Д., Лемеш Г.А., Фигурина И.М. Патоморфологические изменения головного мозга крыс после общего бета-излучения в разных дозах // Вест. ЛГУ. — 1982. — 3, № 15. — С. 46—52.
27. Каган В.Е., Орлов О.Н., Прилипо Л.Л. Проблема анализа эндогенных продуктов перекисного окисления липидов // Итоги науки и техники, сер. Биофизика. — М.: ВИНТИ, 1986. — Т. 18. — 136 с.
28. Кассиль Г.Н. Гемато-энцефалический барьер. — М.: Изд-во АН СССР, 1963. — 408 с.
29. Кольс О.Р., Максимов Г.В. Ритмическое возбуждение в соматических нервах // Физико-химические аспекты. — М.: Наука, 1987. — 175 с.
30. Кимельдорф Д., Хант Э. Действие ионизирующей радиации на функции нервной системы. — М.: Атомиздат, 1969. — 320 с.
31. Копаладзе Р.А. Физико-химические аспекты эпилептиформного приступа: Автореф. дис. ... канд. биол. наук. — М., 1974. — 23 с.
32. Кричевская А.А., Шерстнев К.Б., Малютина М.П. и др. Перекисное окисление липидов и структурное состояние мембран субклеточных фракций мозга крыс в норме и при гипербароксигенации // Фундаментальные достижения нейробиологии — медицины. — М., 1987. — С. 147—149.
33. Крыжановский Т.Н., Никушин Е.В., Тупеев И.Р., Браславский В.Е. Противосудорожное действие супероксиддисмутазы // БЭБиМ. — 1987. — 103, № 4. — С. 396—398.
34. Кудряшов Ю.Б. Лучевое поражение «критических» систем // Лучевое поражение. — М.: Изд-во Москов. ун-та, 1987. — С. 5—72.
35. Кузнецова В.М., Райхинштейн В.Е., Краузе В.Э. Углеводный обмен у пострадавших с тяжелой черепномозговой травмой при различных функциональных состояниях ствола // Эксперим. и клин. патофизиология экстремальных и терминальных состояний. — Новокузнецк, 1990. — С. 111—115.
36. Ливанов М.Н. Некоторые проблемы действия ионизирующей радиации на нервную систему. — М.: Медгиз, 1962. — 196 с.
37. Лившиц Н.П. Влияние ионизирующих излучений на функции центральной нервной системы. — М.: Изд-во АН СССР, 1961. — 180 с.
38. Любимова Р.И. Изменение кровообращения головного мозга при воздействии ионизирующей радиации // Сб. реф. по радиац. медицине за 1957 г. — М.: Медгиз, 1959. — Вып. 1. — С. 57—60.
39. Майзелс И.Я. Гематоэнцефалический барьер и его регуляция. — М.: Медицина, 1973. — 183 с.
40. Манойлов С.Е. Первичные механизмы биологического действия проникающей радиации. — Там же, 1968. — 184 с.
41. Меерсон Ф.З., Архипенко Ю.В., Диденков В.В. Избирательное торможение перекисного окисления липидов в мозге при стрессе // БЭБиМ. — 1988. — 106, № 11. — С. 542—544.
42. Меерсон Ф.З. Физиология адаптационных процессов. — М.: Наука, 1986. — 631 с.
43. Минаев П.Ф. Влияние ионизирующих излучений на центральную нервную систему. — М.: Изд-во АН СССР, 1962. — 131 с.
44. Мусабаяева Ф.А. Изменения биохимических показателей окислительно-восстановительного процесса при острых нарушениях мозгового кровообращения // Здравоохранение Казахстана. — 1984. — № 5. — С. 33—35.
45. Неззгодина Л.В., Григорьев Ю.Г., Маренный А.М. — Радиационная биохимия клетки. — М.: Энергоатомиздат, 1990. — 163 с.
46. Николалус С.А. Расстройства липидного обмена и перекисного окисления липидов в крови и спинномозговой жидкости у пострадавших с черепномозговой травмой // Эксперим. и клин. патофизиология экстремальных и терминальных состояний. — Новокузнецк, 1990. — С. 111—115.
47. Носов А.Т., Шамаев М.И., Рашева И.Г. Морфологічні зміни головного мозку // Післярадіаційна енцефалопатія. — К.: УНДІ нейрохірургії, 1993. — С. 22—45.
48. Окада М. Радиационная биохимия клетки. — М.: Мир, 1974. — 407 с.
49. Післярадіаційна енцефалопатія. — К.: УНДІ нейрохірургії, 1993. — 223 с.
50. Пулькова В.Н. Сочетанное влияние факторов радиационной и химической природы на функциональные показатели нервной системы // Радиационная гигиена. — Л.: ЛСГМИ, 1986. — С. 63—68.
51. Пунская И.Г. Действие рентгеновых лучей на проницаемость капилляров внутренних органов и мозга // Тр. Туркм. мед. ин-та. — 1957. — 7, вып. 2. — С. 417—421.
52. Радионова Л.П., Гончарова Л.Л. Влияние сезонного фактора на состояние антиоксидантной системы головного мозга крыс // Антиоксиданты и адаптация. — Л.: ЛСГМИ, 1984. — С. 19—22.
53. Радлинская В.Н., Жутаев И.А., Бобырев В.Н., Воскреинский О.Н. Пострадиационные нарушения регенерации периферического нерва и роль продуктов свободнорадикального окисления в их возникновении // Радиобиология. — 1985. — 25, № 6. — С. 728—732.

54. Ревенко А.А. Структурно-динамическая характеристика реактивных психозов у лиц, подвергавшихся воздействию ионизирующего излучения в результате аварии на Чернобыльской АЭС // Врачеб. дело. — 1991. — № 8. — С. 83—86.
55. Ревин В.В., Тимофеев К.Н., Федоров Г.Е., Кольс О.Р. Исследование свободно-радикальных процессов в нерве лягушки при проведении ритмического возбуждения // Докл. АН СССР. — 1978. — 238, № 4. — С. 971—973.
56. Ревин В.В. Окислительные процессы в нерве при проведении ритмического возбуждения: Автореф. дис. ... канд. биол. наук. — М.: Изд-во Москов. ун-та, 1978. — 22 с.
57. Ромоданов А.П. Стан головного мозку при внутрішньому опроміненні малими дозами радіонуклідів при хронічній променевої хвороби // Післярадіаційна енцефалопатія. — К.: УНДІ нейрохірургії, 1993. — С. 5—17.
58. Рыскулова С.Т. Радиационная биология плазматических мембран. — М.: Энергоатомиздат, 1986. — 127 с.
59. Савченко Б.Н. Механизмы радиационного воздействия на нервную систему // Механизмы деятельности центр. и периф. нервной системы. — Л.: Изд-во Ленинград. ун-та, 1988. — С. 112—118.
60. Семченко В.В., Полуэктов Л.В., Конвой В.Д. Роль перекисного окисления липидов в поведении нейронов мозга при ишемии и в постишемическом периоде // БЭБим. — 1983. — 96, № 7. — С. 12—14.
61. Солодовников Н.Н., Грицаева Т.Ф. Влияние магнитов на показатели неврологического восстановления и процессы перекисного окисления липидов в постреанимационном периоде // Эксперим. и клин. патология экстремальных и терминальных состояний. — Новокузнецк, 1980. — С. 48—49.
62. Солопаев А.А. Некоторые особенности глюкокортикоидной активности коры надпочечников при тяжелой черепно-мозговой травме и возможные пути ее коррекции в условиях интенсивной терапии // Совр. проблемы нейрохирургии. — Вып. 2. — Каунас, 1983. — С. 87—90.
63. Сутковий Д.А. Рівень активності перекисного окислення ліпідів у мозку та крові // Пострадіаційна енцефалопатія. — К.: УНДІ нейрохірургії, 1993. — С. 46—56.
64. Торубаров Ф.С., Благовещенская В.В., Чесалин Г.В. Состояние нервной системы у пострадавших при аварии на Чернобыльской АЭС // Журн. невропатологии и психиатрии. — 1989. — 89, № 2. — С. 48—52.
65. Ушаков И.Б., Давыдов Б.И., Разговоров Б.Л. и др. Клинико-физиологическое изучение феномена нарушения зрительно-моторной координации после локального облучения головы животных // Изв. АН СССР, сер. Биология. — 1988. — № 5. — С. 666—675.
66. Федоров В.П., Ушаков И.Б. Состояние гематоэнцефалического барьера при облучении в условиях гипо- и гипероксии // Радиобиология. — 1987. — 27, № 2. — С. 182—188.
67. Хроничева Н.М., Гуляева Н.В. Тип поведения и активность супероксиддисмутазы в головном мозге у крыс // БЭБим, 1986. — № 12. — С. 643—645.
68. Хуг О., Шлип Г.И. Немедленные реакции нервов и мышц на ионизирующую радиацию // Первичные и начальные процессы биологического действия радиации. — М.: Изд-во АН СССР, 1963. — С. 214—223.
69. Шиходыров В.В., Филимонов Ю.Н. К вопросу о механизмах биологического действия ионизирующего излучения // Актуал. вопр. радиац. гигиены. — М.: 1983. — С. 61—62.
70. Ярмоненко С.П. Радиобиология человека и животных. — М.: Высш. шк., 1987. — 396 с.
71. Aliev M.A. Use of Ca-channel blocker for corrections «Calcium death» and disurbances of conditioned reflex fixation during Stress // Abstz. of Congr. Int. Soc. Pathophysiol. — Moscow, 1991. — P. 127.
72. Bloustrand C., Johanson B., Rosengren B. Dexametasone effkt on blood-brain barrier damage caused by acute hypertension in X-irradiated rabbits // Acta Neurol. Scand. — 1975. — 52. — P. 331—334.
73. Borgeat P., Sirois P. Leucotriens: major in the understanding of immediate hypersensitivity reactions // J. Med. Chem. — 1981. — 24, № 2. — P. 121—126.
74. Bruner A., Bogo V., Jones R.R. Delayed match-to-sample early performance decrement in monkeys after 60-Co irradiation // Radiat. Res. — 1975. — 63, № 1. — P. 83—96.
75. Chapman J.V., Sturrock U.V. Radiation induced decrease in influx rates of potassium ions into thymocytes in vitro in relation to decreased interior cellular adenosine triphosphate concentrations // Int. J. Radiat. Biol. — 1975. — 28, № 2. — P. 155—163.
76. Demolopoulos H.B., Flamm E.S., Peitronero D.D., Seligman M.L. The free radical pathology and the microcirculation in the major central nervous system disorders // Acta physiol. scand. — 1980. — 492. — P. 91—119.
77. Dirks R.S., Falman U.D. Free radical formation and lipid peroxidation in rat and mouse cerebral cortex slices exposed to high oxygen pressure // Brain Res. — 1982. — 248, № 2. — P. 355—360.

78. Edwards J.C., Charman D., Cramp W.A., Yatvin M.B. The effects of ionizing radiation on biomembrane structure and function // *Progr. Biophys. and Mol. Biol.* — 1984. — 43, № 1. — P. 71—93.
79. Fedotova J.B., Semijkina A.F., Arkhipov V.J. Possible correlation of brain regulatory mechanisms by means of antioxidants // *Proc. Int. Congr. Soc. for Pathophysiology.* — Moscow, 1991. — P. 18—19.
80. Gorkin V.S., Medvedev A.E., Rajgorodskaya D. Modification of catalytic properties of brain membrane — bound monoamine oxidases (MAO) in audiogenic epilepsy // *Abstr. of Congr. Int. Soc. Pathophysiol.* — Moscow, 1991. — P. 7—8.
81. Karas J.S., Stanbury J.B. Fatal radiation syndrome from a accidental nuclear excursion // *New England J. Med.* — 1965. — 272, № 15. — P. 755—761.
82. Konings A.W.T., Drijver E.B. Radiation effects on membranes. I. Vitamin E deficiency and lipid peroxidation // *Radiat. Res.* — 1979. — 80, № 3. — P. 494—501.
83. Maxwell E., Aschwell G. Effect of X-irradiation on phosphorus metabolism in spleen mitochondria // *Arch. Biochem. and Biophys.* — 1953. — 43, № 2. — P. 389—398.
84. McCordy M., Stokes S.H., Wong K. Superoxideradical as a phagocyteproduced chemical mediator of inflammation : *Advances in Inflammation Res.* (ed. Weissman et al.). — New York: Raven press, 1979. — P. 273—280.
85. Mead Y.F. Free radical mechanisms in lipid peroxidation and prostaglandins // *Free radicals in molecular Biology, aging and disease* (ed. Armstrong et al.). — Ibid, 1984. — P. 53—66.
86. Moncada S., Vane R. Pharmacology and endogenous roles of prostaglandin endoperoxides, thromboxane A₂ and prostacyclin // *Pharmacol. Rev.* — 1979. — 30, № 3. — P. 293—331.
87. Myers D.K. Some aspects of radiation effects on cell membranes // *Adv. Biol., Med. and Phys.* — 1970. — 13, — P. 219—234.
88. Nair V., Mackie J.D. Modification of the central nervous system syndrome in the headirradiated rabbits with pharmacologic agents // *Radiat. Res.* — 1974. — 58, № 3. — P. 373—383.
89. Nakazawa T., Nagatsuka S. Radiation-induced lipid peroxidation and membrane permeability in liposomes // *Int. J. Radiat. Biol.* — 1980. — 38, № 5. — P. 537—544.
90. Noda Y., Mebcer P.H., Mebcer E.B. Radiation effects on membranes. I. Vitamin E deficiency and lipid peroxidation // *Radiat. Res.* — 1979. — 80, № 3. — P. 494—501.
91. Yaar J., Ron E., Modan B., Rinott Y. ...Long-Pasting cerebral functional changes following moderate dose X-radiation treatment to the scalp in childhood an electroencephalographic power spectral study // *J. Neurol., Neurosurg. and Psychiat.* — 1982. — 45, № 2. — P. 116—169.
92. *Radiation Damage to the nervous system: delayed therapeutic hasard* (ed. by Gilbert, Kagan). — 1980. — № 4. — 132 p.
93. Winkler H. Untersuchungen uber die Wirkung irradiation von Rontgenstrahlen ist die Bluthirnschranke mit Hilfe von P32 // *Ztl. Allg. Pathologie und Patol. Anatomie.* — 1957. — 97, № 5/6. — P. 301—307.

Укр. наук.-дослід. ін-т нейрохірургії
М-ва охорони здоров'я України, Київ

Матеріал надійшов
до редакції 11.08.93