

ОБЪЕДИНЕННЫЙ  
ИНСТИТУТ  
ЯДЕРНЫХ  
ИССЛЕДОВАНИЙ  
ДУБНА

P19-85-342

А. Л. Карповский

МЕДЛЕННАЯ ПРОГРЕССИРУЮЩАЯ  
ЛУЧЕВАЯ БОЛЕЗНЬ  
В ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЕ

Направлено в журнал  
"Медицинская радиология"

1985

Проблема влияния облучения на неделящиеся клетки, в частности, нейроны центральной нервной системы (ЦНС), весьма значима в радиотерапии. Ряд исследователей относит ткань зрелой ЦНС к радиорезистентным по критерию морфологических изменений. Уровень облучения 10,0 Гр и выше, продуцирующий некротические изменения нейронов ЦНС, принимается как пороговая доза<sup>1,2</sup>. Лишь в единичных работах находили изменения на дозовых уровнях ниже 10,0 Гр<sup>3</sup>. При этом отсутствует количественная оценка обнаруживаемых структурных изменений, обычно учитывается только факт гибели клеток. В исследованиях<sup>4</sup> отмечалось, что у животных, перенесших острую лучевую болезнь, нейроморфологические изменения не только сохраняются, но и прогрессируют во времени. Поэтому представлялось интересным применить количественную методику оценки степени тяжести повреждений нейронов головного мозга в наблюдениях за возникающими радиационными изменениями в ЦНС после облучения в диапазоне ниже 10,0 Гр и проследить их продолжительное время.

В настоящей работе представлены некоторые особенности лучевого поражения ЦНС крыс в разные сроки после воздействия  $\gamma$ -лучами  $^{60}\text{Co}$  и предпринята попытка выделить вариант течения лучевой болезни, свойственный ЦНС млекопитающих.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследования проведены на 200 крысах-самках линии Вистар массой 180-200 г. Животных подвергали общему однократному облучению  $\gamma$ -излучением  $^{60}\text{Co}$  на установке РХ- $\gamma$ -30 с мощностью дозы 0,11 Гр/с в дозах от 1 до 6 Гр. Контролем являлись необлученные крысы. Животных декапитировали через 1, 3, 6 и 12 месяцев после облучения. Головной мозг фиксировали в 10%-м растворе нейтрального формалина или 96%-м этиловом спирте и заливали в парафиновые блоки. Гистологические срезы окрашивались гематоксилин-эозином по методу Ниссля и люсколем прочным голубым. Для количественной оценки действия радиации подсчитывали долю измененных нейронов в определенной популяции этих клеток. У каждого животного оценивали качественное состояние 1000 нейронов второго слоя лобнотемной области коры больших полушарий, причем на каждую дозу облучения брали по 10 крыс. По выраженности клеточных изменений нейроны распределяли на 2 группы: неизмененные нейроны и необратимо измененные нейроны, куда входили тяжело измененные нейроны - клетки в состоянии резкого гиперхроматоза,

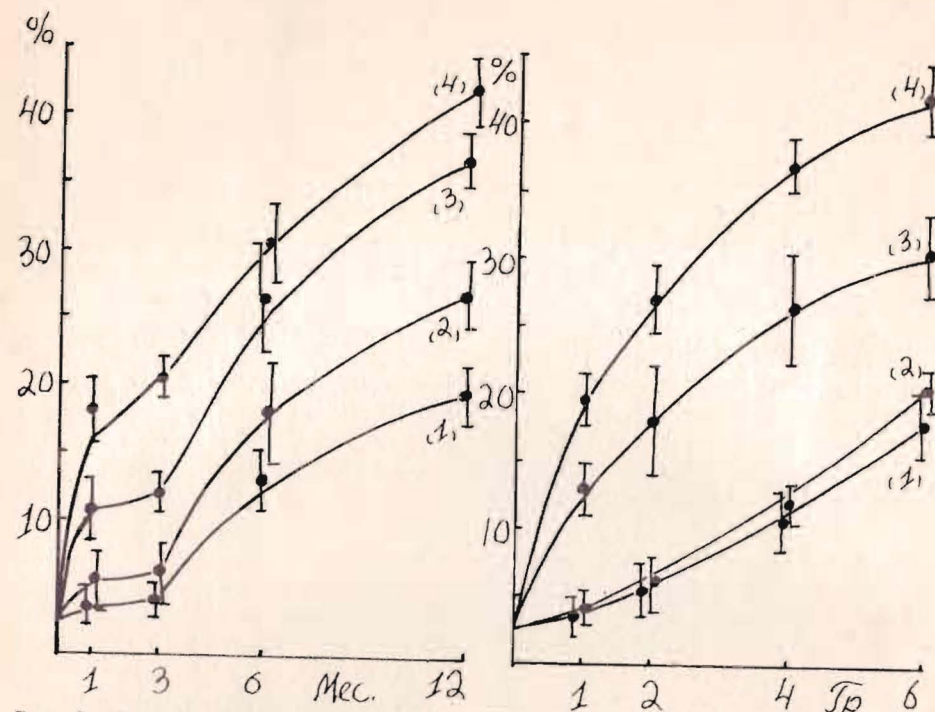


Рис. 1. Зависимость количества необратимо измененных нейронов коры головного мозга крыс от времени после облучения  $\gamma$ -излучением  $^{60}\text{Co}$  в дозах 1(1), 2(2), 4(3) и 6(4) Гр. По оси абсцисс - время после облучения, мес.; по оси ординат - количество необратимо измененных нейронов, %.

Рис. 2. Зависимость количества необратимо измененных нейронов коры головного мозга крыс от дозы через 1(1), 3(2), 6(3) и 12(4) месяцев после облучения  $\gamma$ -излучением  $^{60}\text{Co}$ . По оси абсцисс - доза облучения, Гр; по оси ординат - количество необратимо измененных нейронов, %.

сморщивания, "ишемические" клетки, а также с грубыми гидропическими изменениями и цитоллизом, исчезающие нейроны. Показателем выраженности поражения считали количество необратимо измененных нейронов, взятое в процентах от общего числа просчитанных клеток. Достоверность различий полученных данных оценивали по критерию Стьюдента  $t$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ

На рис. 1 и 2 представлены результаты эксперимента по облучению крыс  $\gamma$ -лучами  $^{60}\text{Co}$ . На всех сроках наблюдения количество не-

обратимо измененных нейронов в контроле не превышало 2,5%. При рассмотрении кривых время - эффект /рис.1/ можно видеть, что лучевое повреждение складывается из 3 периодов. Период ранних изменений /сроки наблюдения 1-3 месяца/ характеризуется замедленным развитием и относительно невысоким уровнем повреждения. Периоду отдаленных проявлений /сроки наблюдения 6-12 месяцев/ свойственна выраженная альтерация нейронов. Между ними - промежуточный, интермедиарный период /сроки наблюдения 3 - 6 месяцев после облучения/ отличается резким ухудшением состояния нейронов, наблюдается как бы "взрыв" альтерации. На рис.2 видно, что характер зависимости эффекта от дозы целиком обусловлен временем наблюдения: при наблюдении в течение 1-3 месяцев эффект слабо выражен, но резко усиливается в более поздние сроки, что сопровождается изменением формы кривой доза - эффект.

Можно предполагать, что в начальном послелучевом периоде происходит формирование повреждения в эндотелии сосудов головного мозга, поскольку относительно медленное развитие повреждения на сроке 1-3 месяца после облучения совпадает с длительностью цикла обновления клеток сосудистого эндотелия - 3-4 месяца<sup>16/</sup>. Затем клетки эндотелия начинают делиться, проявляется лучевое повреждение, что и приводит к нарастанию проницаемости сосудистой стенки, изменениям в состоянии гематоэнцефалического барьера, недостаточности питания мозговой ткани с последующим повреждением нейронов. Клетки эндотелия входят в цикл через три месяца, поэтому происходит массовый выход поврежденных на сроках 3-6 месяцев, после чего наступает период отдаленных проявлений, временные границы которого, по-видимому, определяются сроком индивидуальной жизни особи, подвергнувшейся облучению.

Выявляется следующая закономерность: по мере продвижения по срокам наблюдения /от 1 до 12 месяцев/ возрастает деструкция нейронов в облученной ткани ЦНС, все большее число неизмененных нейронов втягивается в патологический процесс. Участие пролиферирующих клеточных систем - эндотелия сосудов и соединительно-тканых элементов - сдвигает порог повреждения нервной ткани. Повреждение нейронов нами зарегистрировано в диапазоне доз ниже 10,0 Гр. При минимальной дозе, использованной в эксперименте 1,0 Гр, уровень повреждения достигает к концу срока наблюдения 19%, то есть доза 1,0 Гр не является пороговой.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Приведенный выше материал позволяет отойти от представлений о высокой радиорезистентности ткани ЦНС по критерию морфологических изменений, поддерживаемых рядом исследователей. Полученные экспериментальные данные дают возможность по-новому взглянуть и на ряд других устоявшихся радиобиологических положений.

Как известно, для развития синдрома ЦНС требуются очень массивные дозы облучения, начиная с 50,0 Гр и более. При этом описываются симптомы дезориентации, дискоординации мышечных движений, респираторные расстройства, судороги, кома, смерть. Длительность заболевания исчисляется часами, реже днями.

Зрелая ЦНС относится к неделящимся стабильным клеточным системам, в которых клеточное обновление путем репопуляции отсутствует. Выявленный нами продолжающийся патологический процесс приводит к убыли нейронов. Возникающие структурные нарушения служат основой для клинических проявлений. У нас появляются цитоморфологические основания для выделения болезни ЦНС на дозах до 10,0 Гр с длительностью патологического процесса, изменяемого годами, реже месяцами. Именно этим изменениям может соответствовать клиническая картина, расцениваемая как астено-вегетативный синдром: головная боль, головокружение, нарушения сна, эмоциональная лабильность, расстройства памяти, нарушение умственной работоспособности, а с развитием процесса возможно появление и рассеянной органической микросимптоматики по типу "рассеянного энцефаломиелоза"<sup>17/</sup>.

Ряд терминов, описывающих периодизацию лучевой болезни на основе гематопозитического синдрома, при переносе на лучевое повреждение в ЦНС подлежит дополнению и расширению. В клинических проявлениях преобладает слабо выраженная, как бы "подкрадывающаяся" симптоматика тлеющего, упорного течения, что не соответствует понятию "разгар заболевания". Периоды "восстановления", "стойких остаточных явлений" или "отдаленных последствий" не отражают происходящего, так как радиационная церебральная дистрофия продолжается, не затухая ни на день, ни на час. В содержание ряда других определений, таких, как "порог радиорезистентности ЦНС", "радиационная повреждаемость ЦНС", полноправно входит временной фактор; они теряют свою стационарность, становятся динамичными, отражающими развитие лучевого повреждения во времени.

Итак, в ЦНС облучение запускает длительный патологический процесс с медленным прогрессирующим течением: в процесс альтерации вовлекаются все новые неповрежденные нейроны, картина повреждения динамична, с четко выраженной тенденцией к накоплению, кумуляции повреждения. Патологический процесс, раз начавшись, неуклонно развивается, он не прекращается с нормализацией картины крови, с выздоровлением от гематопозитического синдрома, дистрофические изменения в нервной ткани переходят в деструктивные, захватывая новые территории.

ЦНС не просто участвует в лучевой болезни, вызываемой облучением в диапазоне сублетальных доз, когда "критической" считается кроветворная система, а имеет свой очерченный симптомокомплекс со своей структурной основой. Этот патологический процесс можно назвать "медленной прогрессирующей лучевой болезнью ЦНС".

## ВЫВОДЫ

1. Использование количественной цитоморфологической методики оценки структурных изменений нейронов ЦНС в сроки наблюдения 1-12 месяцев после облучения позволило обнаружить повреждение нейронов в диапазоне доз от 1 до 6 Гр. Пороговая доза лежит ниже 1,0 Гр.

2. Медленное прогрессивное течение структурных изменений в ЦНС в сочетании с медленным прогрессирующим критическим симптомо-комплексом, развивающимся после облучения в диапазоне доз до 10,0 Гр, дает основание для выделения самостоятельного заболевания - медленной прогрессирующей лучевой болезни ЦНС.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Манина А.А. Лучевые поражения и восстановительные процессы в центральной нервной системе млекопитающих в онтогенезе. "Медицина", Л., 1964, с.160.
2. Кимельдорф Д., Хант Э. Действие ионизирующей радиации на функции нервной системы. Атомиздат, М., 1969, с.126.
3. Александровская М.М. В кн.: Труды Всесоюзной конференции по медицинской радиологии, Медгиз, М., 1957, с.58.
4. Португалов В.В., Африканова Л.А. В кн.: Многоотомное руководство по патологической анатомии. Патологическая анатомия радиационных поражений. "Медгиз", М., т.8, кн.2, 1962, с.188.
5. Карповский А.Л. и др. Радиобиология, 1981, т.21, с.384.
6. Любимова Н.В. Цитология, 1983, т.25, с.488.
7. Гуськова А.К., Байсоголов Г.Д. Лучевая болезнь. "Медицина", М., 1971, с.151.

Карповский А.Л.  
Медленная прогрессирующая лучевая болезнь  
в центральной нервной системе

P19-85-342

Проведено облучение крыс  $\gamma$ -излучением  $^{60}\text{Co}$  в интервале доз 1-6 Гр. Степень тяжести структурных изменений коры больших полушарий головного мозга в сроки 1-12 месяцев после облучения оценивалась с помощью количественной методики. Из полученных результатов следует, что доза 1,0 Гр не является пороговой для нервной ткани ЦНС по критерию морфологического повреждения. Выявлено прогрессивное нарастание тяжести дистрофических изменений в нейронах с увеличением срока наблюдения. В сочетании с медленным прогрессирующим клиническим симптомокомплексом, известным как астеновегетативный синдром, этот патологический процесс выделяется как самостоятельное заболевание под названием медленная прогрессирующая лучевая болезнь.

Работа выполнена в Лаборатории ядерных проблем ОИЯИ.

Препринт Объединенного института ядерных исследований. Дубна 1985

Перевод автора

Karpovsky A.L.  
Slow Progressive Radiation Disease  
of CNS

P19-85-342

Rats were irradiated by  $^{60}\text{Co}$   $\gamma$ -rays in the 1-6 Gy dose interval. The degree of the severity of structural changes in the cerebral cortex neurons of rats' brain in 1-12 month after irradiation has been estimated with the help of the quantitative method. It follows from gained results that the dose 1.0 Gy is not a threshold for the tissue of the central nervous system (CNS) as a criterion for the morphologic injury. Progressive growing of the severity of dystrophic changes in neurons with the increase of postirradiation time has been revealed. In the combination with the slow progressive clinical symptom complex known as the astheno-vegetative syndrome this pathological process was isolated as an independent illness under the name "the slow progressive radiation disease of CNS".

The investigation has been performed at the Laboratory of Nuclear Problems, JINR.

Preprint of the Joint Institute for Nuclear Research, Dubna 1985