

УДК 614.876

**АКТУАЛЬНОСТЬ МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНОГО АНАЛИЗА СТРУКТУР
ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ
ПРИ ИНКОРПОРАЦИИ ОБЕДНЕННОГО УРАНА**

Герасимов Д.В.¹, Афанасьев Р.В.²

1-ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова», Москва, Россия

2-ГНИИИ военной медицины Минобороны России, Москва, Россия

В настоящее время представляется необходимой оценка радиационных и токсических эффектов обедненного урана (ОУ), характеризующих изменения морфофункционального состояния ЦНС в ранние и отдаленные сроки после инкорпорации. Многие поведенческие расстройства биообъекта обусловлены не только морфологическими нарушениями в структурах головного мозга, но могут быть также связаны с воздействием на центральные нейромедиаторы. После инкорпорации ОУ за короткое время поступает в головной мозг, где возможно его накопление в различных структурах (обонятельные луковицы, стриатум, гиппокамп, кора больших полушарий, таламус, средний мозг, мозжечок и др.), а временные функциональные расстройства ЦНС могут быть связаны как с радиационными, так и химическими эффектами соединений урана и, скорее всего, обусловлены нарушением нейротрансмиссии. Проблема изучения радиотоксических эффектов ОУ в ЦНС остается открытой и имеет важное научно-практическое и прикладное значение, так как на основе полученных результатов возможна разработка рациональной системы профилактических и реабилитационных мероприятий.

Ключевые слова: обедненный уран, инкорпорация, ЦНС, нейромедиаторы, поведенческие реакции

**THE RELEVANCE OF MORPHOLOGICAL AND FUNCTIONAL ANALYSIS OF THE
CENTRAL NERVOUS SYSTEM STRUCTURES
WITH INCORPORATION OF DEPLETED URANIUM**

Gerasimov D.V.¹, Afanasyev R.V.²

1-I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

2-State scientific research Institute of military medicine MD of RF, Moscow, Russia

At present, it is necessary to assess the radiation and toxic effects of incorporating depleted uranium (DU), characterizing morphological and functional changes of the central nervous system. A behavioral disorder of a biological object is caused not only by morphological destructions in the brain structures, and it can also be associated with exposure to central neurotransmitters. After entering the body, DU in a short time enters the brain, where it can be accumulated in different structures (olfactory bulb, striatum, hippocampus, cortex, thalamus, midbrain, cerebellum, etc.), and temporary functional disorders of the central nervous system may be associated with radiation and chemical effects of uranium and, most likely, due to impaired neurotransmission. The problem of studying radiotoxicity effects of DU in the central nervous system remains open and has

important scientific and applied value; so on the basis of the obtained results is possible to develop a rational system of prevention and rehabilitation measures.

Key words: *depleted uranium, incorporation, the central nervous system, neurotransmitters, behavioral responses*

В последнее время все большее внимание ученых привлекает изучение эффектов радиации в малых дозах. Этот вопрос интересует также должностных лиц, принимающих важные социальные, экономические и политические решения по обеспечению радиационной безопасности и защите природной среды. Использование ядерных установок в различных отраслях народного хозяйства, научных исследованиях, медицине представляет собой потенциальную опасность ионизирующего облучения персонала и населения при авариях или нарушениях технологического режима их работы. Кроме того, проблемой атомной энергетики в настоящее время является утилизация побочных продуктов производства ядерного топлива и высвобождающихся при эксплуатации ядерных реакторов радиоактивных материалов [1, 2, 5, 6].

На сегодняшний день важными и все еще недостаточно изученными радиотоксичными соединениями являются производные обедненного урана. Обедненный уран, представляющий собой отходы атомной энергетики, с 1989 г. используется в производстве бронебойных средств поражения, которые с успехом применяются в современных войнах и локальных конфликтах (Ирак, 1991, 2003 гг.; Босния и Герцеговина, 1994–1995 гг.; Косово и Метохия, 1999 г.; Афганистан, 2001–2003 гг.; Ливия, 2011 г., Сирия 2014–2016 гг.) армиями развитых стран [1, 2, 13, 14, 24, 25]. Однако при этом не учитываются возможный экологический ущерб от последствий применения таких средств и гигиенические аспекты, неизбежно возникающие при эксплуатации и хранении изделий, содержащих в своем составе источник ионизирующего излучения. Также недостаточно исследовано биологическое действие ОУ при его попадании в организм после подрыва боеприпаса в виде аэрозоля с вдыхаемым воздухом, а также с продуктами питания и водой.

Новый техногенный фактор риска для здоровья человека и состояние окружающей среды на территориях боевых действий требуют детального изучения. Тем более что после завершения боевых операций в различных государствах стали появляться сообщения о схожих «особых синдромах», в том числе с поражением нервной системы, и резком росте онкозаболеваемости среди военнослужащих и местного населения [2, 10, 11, 15, 16, 18, 29].

Уран и его соединения радиоактивны и химически токсичны. При попадании в организм они всасываются в желудочно-кишечном тракте (около 1%), в легких (50%) и действуют на все органы, являясь общеклеточным ядом. Основные депо в организме – это селезенка, почки, скелет, гонады, печень, легкие и бронхо-легочные лимфатические узлы. Уран практически необратимо, как и многие другие тяжелые металлы, связывается с сульфидными группами аминокислот, нарушая функции белков и подавляя активность ферментов. Признаком острой интоксикации является поражение почек, хронической – нарушения кроветворения и функций нервной системы [2, 3, 6].

В проблеме радиационной безопасности человека одним из важных вопросов является изучение влияния ионизирующих излучений на функции центральной нервной системы (ЦНС). К фундаментальным функциям мозга относится установление взаимоотношений

между явлениями окружающей среды, конечная цель которого состоит в обеспечении эффективного адаптивного поведения за счет предвосхищения положительных или отрицательных воздействий. Известно, что одним из отделов ЦНС, который определяет характер, поведение и уровень работоспособности, проявляясь в формировании целенаправленных двигательных реакций, памяти и эмоциональной сферы, является древняя кора головного мозга. В то же время поведенческие реакции биообъекта, являясь интегральными, адекватно отображают функциональное состояние его ЦНС [4, 5, 6].

Способность урана химически индуцировать окислительный стресс, пересекать гематоэнцефалический барьер и изменять электрическую активность в верхних частях головного мозга, а также потенциально прерывать нейротрансмиссию с помощью химического замещения кальция в межнейронных пробелах – все это в сочетании с высокой степенью локального клеточного повреждения, вызванного альфа-излучением, дает серьезные основания для беспокойства по поводу потенциального воздействия соединений урана на функции ЦНС [4, 6].

Нервная система считается относительно устойчивой к воздействию ионизирующих излучений, поскольку летальность в первую очередь определяется состоянием кроветворной системы и желудочно-кишечного тракта. Однако, как показали клинические исследования лиц, подвергшихся воздействию радиации в результате аварии на Чернобыльской атомной электростанции (ЧАЭС), в условиях малых доз облучения функциональные нарушения со стороны ЦНС являются ведущими [4, 5, 6].

Важно подчеркнуть, что многие поведенческие расстройства связаны не только с морфологическими нарушениями в структурах головного мозга, но могут быть также связаны с воздействием различных химических веществ на центральные нейромедиаторы. Вмешательство в системы нейротрансмиссии посредством химических блокирующих агентов может формировать определенный тип поведенческих расстройств. Существующие данные о центральных медиаторных системах вызвали растущий интерес к поискам нейрхимических субстратов поведения. Любое исследуемое поведение, включая пищевое, питьевое, спаривания, а также память, психоз, различные виды агрессии, подкрепление и др., связано с центральными нейрогуморальными и нейромедиаторными системами, изменения в которых могут быть также следствием повышения радиоактивного фона или воздействия других техногенных факторов [4, 5].

В последнее время опубликован ряд работ, в которых, кроме общеизвестных эффектов ОУ в органах-мишенях (почки, печень, костная ткань), описана его нейротоксичность [9, 12, 17, 19, 22, 23, 26]. Ученые пришли к выводу, что после инкорпорации ОУ за короткое время поступает в головной мозг, где может накапливаться в различных структурах (обонятельные луковицы, стриатум, гиппокамп, кора больших полушарий, таламус, средний мозг, мозжечок и др.), а также возможны поведенческие эффекты [7, 12, 17, 19, 20, 21, 23].

Немногочисленные экспериментальные исследования изменений функций ЦНС грызунов при поступлении ОУ (различными путями и в разных концентрациях) показали значительные нейрофизиологические нарушения, проявляющиеся усилением локомоторной активности, снижением пространственной оперативной памяти и возможности к обучению [23, 27, 28].

Анализируя доступные данные, можно предположить, что нейротоксические эффекты ОУ могут быть обусловлены нарушением метаболизма нейротрансмиттеров в структурах ЦНС. Так, снижение концентрации локомоторного медиатора-ингибитора – дофамина в двигательных подкорковых ядрах, мозжечке и моторной коре большого мозга, наблюдаемое при инкорпорации ОУ, может повышать спонтанную двигательную активность и вызывать псевдо-паркинсонические явления [5, 12].

Нарушение баланса таких медиаторов нервной системы как серотонин, норадреналин и гамма-аминомасляная кислота (ГАМК) лежит в основе формирования синдрома тревоги. Снижение концентрации серотонина в различных областях мозга крысы при поступлении ОУ [12] влечет индифферентное отношение к потенциально угрожающим ситуациям, а повышенная секреция серотонина в структурах ЦНС обуславливает возникновение патологического тревожного расстройства. Повышение концентрации норадреналина в структурах ЦНС связано с астено-депрессивными и тревожными состояниями [5]. Кроме того, стимуляция отдельных структур лимбической системы, височных корковых зон, определенных зон моста мозга, содержащего большинство клеток норадренергических нейронов, сопровождается реакциями страха у экспериментальных животных, а их разрушение – снижением уровня страха и агрессии [5, 8, 27]. Также блокада рецепторов бензодиазепинов, регулирующих метаболизм ГАМК, вызывает в эксперименте на животных острый тревожный синдром [5, 7, 27].

Повышенная активность ацетилхолинэстеразы ЦНС при инкорпорации соединений урана в организм крысы [8, 12] может являться причиной снижения памяти, так как холинергические нейроны базальных ядер головного мозга играют большую роль в формировании мнестических функций.

Таким образом, проведенный анализ данных о возможных эффектах ОУ при инкорпорации из объектов окружающей среды свидетельствует о неоднозначности подходов к оценке медико-биологических последствий этого нового техногенного фактора. В доступной литературе недостаточно данных, посвященных изучению структурно-функциональных изменений различных отделов нервной системы при воздействии соединений урана. Отсутствуют данные о соотношении различных форм морфологической изменчивости клеток, морфометрических исследований, не проводилась количественная оценка содержания РНК и белка, которая позволяет, наряду с морфометрическими методами, судить о состоянии белоксинтезирующей системы нейронов. Не проводилось изучение активности окислительно-восстановительных ферментов (СДГ, ЛДГ, Г-6-ФДГ) и концентрации нейропептидов основных медиаторных систем головного мозга. Не изучались биологические нейротоксические эффекты на примере инкорпорированных реальных (военных) концентраций соединений урана с последующей оценкой интегративных функций ЦНС. Имеющиеся экспериментальные данные, определяющие эффекты воздействия ОУ на ЦНС, носят отрывочный характер и нуждаются в продуктивном обсуждении, глубоком анализе, обобщении и существенном дополнении. В настоящее время представляется необходимой оценка радиационных и токсических эффектов ОУ, характеризующих изменения морфофункционального состояния ЦНС в ранние и отдаленные сроки после воздействия. Эта проблема остается открытой и имеет важное научно-практическое и

прикладное значение, так как на основе полученных результатов возможна разработка рациональной системы профилактических и реабилитационных мероприятий.

Список литературы:

1. Аль Сабунчи Азхар. Эколого-гигиенические проблемы Ирака // Вестник РГМУ, 2009. – № 1. – С.71–73.
2. Заключение специалистов межведомственной группы экспертов по рассмотрению последствий применения силами НАТО в Югославии боеприпасов с обедненным ураном / Совместный приказ Минатом РФ, МО РФ и Минздрава РФ (№ 96/81/53 от 22.02.2001.). – 2001.
3. Калистратова В.С. Радиобиология инкорпорированных радионуклидов / под ред. Калистратовой В.С. ГНЦ РФ ФГБУ «ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России», Москва, 2012. – 463 с.
4. Насонова Н.А. Морфофункциональная характеристика стриопаллидарной системы при однократном воздействии ионизирующими излучениями в дозе 0,5 Гр // Вестник РГМУ, 2008. – № 6. – С. 65–68.
5. Ткаченко Н.П. Психологический статус ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС с цереброваскулярными болезнями / Государственное учреждение Медицинский радиологический научный центр РАМН, Обнинск, 2005.
6. Ушаков И. Б. Обедненный уран: радиационные и экологические аспекты безопасности / Ушаков И. Б., Афанасьев Р. В., Березин Г. И., Зуев В. Г. // Военно-медицинский журнал. – 2003. – Т. 324, № 4. – С. 56–58. – ISSN 0026-9050.
7. Barber D.S. The effect of stress on the temporal and regional distribution of uranium in rat brain after acute uranyl acetate exposure. / Barber D.S., Ehrich M.F., Jortner B.S. // J. Toxicol. Environ. Health A, 2005. – 68(2). – P. 99–111.
8. Barillet S. Bioaccumulation, oxidative stress and neurotoxicity in Danio Rerio exposed to different isotopic compositions of uranium. / Barillet S., Adam C., Palluel O., Devaux A. // Environmental Toxicology and Chemistry, 2007. – 26(3). – P.497–505.
9. Belles M. Combined action of uranium and stress in the rat. / Belles M., Albina M.L., Linares V., Gomez M., Sanchez D.J., Domingo J.L. // I. Behavioral effects. Toxicol. Lett., 2005. – 158(3). – P. 176–185.
10. Bertell R. Depleted uranium: all the questions about DU and Gulf War syndrome are not yet answered. // Int. J. Health. Serv., 2006. – 36(3). – P.503–520.
11. Brown M. Toxicological assessments of Gulf War veterans.// Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci., 2006. – 361(1468). – P.649–679.
12. Bussy C. Chronic ingestion of uranyl nitrate perturbs acetylcholinesterase activity and monoamine metabolism in male rat brain. / Bussy C., Lestaevel P., Dhieux B., Amourette C., Paquet F., Gourmelon P., Houpert P. // Neurotoxicology, 2006. – 27(2). – P. 245–252.
13. Catalinotto J. After DU kills NATO soldiers: Pentagon's toxic damage of Balkans exposed. / International Action Center, New York, 15 January 2001.
14. Depleted Uranium in the Gulf (П). Environmental Exposure Report. / US Department of Defense. December 13, 2000.

15. Durakovic A. On depleted uranium: gulf war and Balkan syndrome // *Croat. Med. J.* 2001. N 42(2). P. 130–134.
16. Engel C.C. Managing future Gulf War Syndromes: international lessons and new models of care. / Engel C.C., Hyams K.C., Scott K. // *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.*, 2006. – 361(1468). – P.707–720.
17. Fitsanakis V.A. Brain accumulation of depleted uranium in rats following 3- or 6-month treatment with implanted depleted uranium pellets. / Fitsanakis V.A., Erikson K.M., Garcia S.J., Evje L., Syversen T., Aschner M. // *Biol. Trace Elem. Res.*, 2006. – 111(1–3). – P. 185–197.
18. Gulf War and Health. Vol.1. Depleted Uranium, Sarin, Pyridostigmine Bromide, Vaccines. Committee on Health Effects Associated with Exposure During the Gulf War. / National Academy Press, Washington, D.C., 2000.
19. Houpert P. Comparison of the effects of enriched uranium and 137-cesium on the behaviour of rats after chronic exposure. / Houpert P., Bizot J. C., Bussy C., Dhieux B., Lestaevel P., Gourmelon P., Paquet F. // *Int. J. Radiat. Biol.*, 2007. – 83(2). – P. 99–104.
20. Jiang G.C. Neurotoxicity of depleted uranium: reasons for increased concern. / Jiang G.C., Aschner M. // *Biol. Trace Elem. Res.*, 2006. – 110(1). – P. 1–17.
21. Linares V. Pro-oxidant effects in the brain of rats concurrently exposed to uranium and stress. // *Toxicology* 236:82-92, 2007.
22. Lestaevel P. Different pattern of brain pro-/anti-oxidant activity between depleted and enriched uranium in chronically exposed rats. / Lestaevel P., Romero E., Dhieux B. et al. // *Toxicology*, 2009. – № 258(1). – P.1–9.
23. Monleau M. Bioaccumulation and behavioural effects of depleted uranium in rats exposed to repeated inhalations. / Monleau M., Bussy C., Lestaevel P., Houpert P., Paquet F., Chazel V. // *Neurosci. Lett.*, 2005. – 390(1). – P. 31–36.
24. NATO. Data concerning the locations of depleted uranium ordnance extended during Allied Operations Deny Flight-Deliberate Force, 1993-95 in Bosnia (grid co-ordinates). / NATO Information, 24 Jan. 2001.
25. NATO Secretary General Lord Robertson confirmed to UN Secretary General Kofi Annan the details of DU ammunition use in the 1999 Kosovo war. / NATO. The letter dated Feb. 7, 2000.
26. Paquet F. Accumulation and distribution of uranium in rats after chronic exposure by ingestion. / Paquet F., Houpert P., Blanchardon E., Delissen O., Maubert C., Dhieux B., Moreels A.M., Frelon S., Gourmelon P. // *Health Phys.*, 2006. – 90(2). – P. 139–147.
27. Sanchez D.J. Exposure of pregnant rats to uranium and restraint stress: effects on postnatal development and behavior of the offspring. / Sanchez D.J., Belles M., Albina M.L., Gomez M., Linares V., Domingo J.L. // *Toxicology*, 2006. – № 228(2-3). – P.323–332.
28. Wayne Briner and Jennifer Murray. Effects of short-term and long-term depleted uranium exposure on open-field behavior and brain lipid oxidation in rats. / *Neurotoxicology and Teratology*, 2005. – № 27. – P. 135–144.
29. WHO: The Health Conditions of the Population in Iraq Since the Gulf Crisis. / World Health Organization; March, 1996. – P. 13.