

Т.М. Воробйова  
А.М. Тіткова  
Ю.В. Павиченко  
А.Г. Дербеньова

Інститут неврології,  
психіатрії і наркології  
АМН України,  
м. Харків

## Участь біогенних моноамінів у ефектах низьких доз іонізуючого опромінення та їх корекція шляхом активації системи позитивного підкріплення

The role of biogenic amines in effects  
of low-dose ionizing radiation and their correction  
with activation of positive support system

**Цель работы:** Выявление нарушений, возникающих в центральных и периферических катехоламин- и серотонинергических системах в результате воздействия низких доз ионизирующего облучения и попытка их коррекции путем активации внутримозговой системы позитивного подкрепления.

**Материалы и методы:** Беспородные крысы-самцы (56 особей) были подвергнуты однократному общему рентгеновскому облучению в дозе 50 сГр. На 8-е и 30-е сутки после воздействия исследовано содержание катехоламинов и серотонина спектрофлуориметрическим методом в структурах головного мозга (соматосенсорная область неокортекса, миндалевидный комплекс, гипоталамус, гиппокамп, ретикулярная формация продолговатого и среднего мозга) и крови животных. Часть крыс после облучения подвергалась стереотаксической операции по вживлению электродов в положительные эмоциогенные зоны латерального гипоталамуса, после чего по 60 мин в день на протяжении эксперимента животных обучали реакции электрической самостимуляции мозга.

**Результаты:** Через 8 дней после однократного рентгеновского облучения в дозе 50 сГр отмечена активация катехоламинергических процессов в области соматосенсорной коры на фоне снижения содержания биогенных моноаминов в структурах лимбической системы. Через 30 дней после воздействия выявлено угнетение катехоламинергических процессов в неокортексе при повышении содержания биогенных моноаминов в структурах лимбической системы; в крови – повышение концентрации адреналина, норадреналина и серотонина. Многократная самостимуляция области латерального гипоталамуса приводила к изменениям в содержании биогенных моноаминов, сходным с наблюдаемыми у крыс через 30 дней после рентгеновского облучения. При активации системы позитивного подкрепления, производимой на фоне облучения, отмечено преимущественное восстановление содержания биогенных моноаминов в структурах головного мозга и отсутствие повышения адреналина и норадреналина в крови.

**Выводы:** Однократное рентгеновское облучение в дозе 50 сГр вызывает фазные изменения содержания катехоламинов и серотонина в структурах головного мозга и крови крыс в отдаленный период после воздействия. При этом изменения в структурах неокортекса и лимбической системы имеют противоположную направленность. Активация системы позитивного подкрепления усиливает катехоламинергические «энергизирующие» влияния в подкорковых структурах головного мозга, а производимая после облучения – нормализует содержание биогенных моноаминов в ЦНС и ослабляет напряженность функционирования симпатoadреналовой системы.

**Ключевые слова:** ионизирующее облучение, низкие дозы, самостимуляция, система позитивного подкрепления, структуры головного мозга, кровь, биогенные моноамины.

**Objective:** To reveal the changes which develop in central and peripheral catecholamine and serotonergic systems as a result of the effect of low-dose ionizing radiation and to correct them by activation of intracerebral system of positive support.

**Material and Methods:** Fifty-six mongrel male rats were exposed to single total x-ray irradiation at a dose of 50 cGy. On the 8th and 30th days after the exposure, the amount of catecholamines and serotonin in the brain structures (somatosensor region of the neocortex, amygdaloid complex, hypothalamus, hippocampus, reticular formation of the oblong and midbrain) and the blood of the animals was investigated using spectro-fluorimetry. Some rats underwent a stereotaxic operation (implantation of electrodes in the positive emotogenic regions of the lateral hypothalamus) after the exposure; after which they were trained using electric autostimulation of the brain 60 min daily for the whole period of the experiment.

**Results:** Activation of catecholamine-ergic processes in the area of the somatosensor cortex against the background of reduction of biogenic monoamine amount in the structures of the limbic system was noted on the 8th day after the exposure to the dose of 50 cGy. Inhibition of chatecholamine-ergic processes in the neocortex with increase of biogenic monoamine amount in the structures of the limbic system and elevation of blood adrenaline, noradrenalin and serotonin concentration were noted 30 days after the exposure. Multiple autostimulation of the area of the lateral hypothalamus caused the changes in biogenic monoamine amount similar to those observed in the rats 30 days after the exposure to x-rays.

When the positive support system was active in response to the irradiation, restoration of biogenic amines amount in the structures of the brain and absence of increased adrenalin and noradrenalin amount in the blood were observed.

**Conclusion:** Single x-ray exposure to a dose of 50 cGy causes long-term phase changes of catecholamines and serotonin in the structures of the brain and blood of the rats. The changes in the structures of the neocortex and limbic system show opposite tendencies. Activation of the positive support increases catecholamine-ergic energizing influence in the subcortical structures of the brain, that performed after the exposure normalizes the amount of biogenic monoamines in the central nervous system and reduces the strain of the function of sympathoadrenal system.

**Key words:** ionizing radiation, low doses, auto-stimulation, system of positive support, brain structures, blood, biogenic monoamines.

Інтерес до проблеми впливу низьких доз радіаційного опромінення виник у зв'язку з виявленням у населення України патології, пов'язаної з віддаленими наслідками опромінення низькими дозами після катастрофи на Чорнобильській АЕС.

Показано, що центральні нейромедіаторні процеси зазнають фазних змін у результаті гострого іонізуючого опромінення і стійкість цих систем значною мірою визначає виживаність організму. Крім того, самі нейромедіатори є радіопротекторами і,

введені в експерименті до опромінювання, поліпшують психофізіологічні функції організму, зменшують дисбаланс метаболічних систем, сприяють підвищенню природної радіорезистентності [1]. Катехоламіни і серотонін є одними з таких медіаторів. Їх функції активуються при стимуляції внутрішньомозкової системи позитивного підкріплення [2-4].

Метою даного дослідження було вивчення характеру порушень, що виникають у катехоламін- і серотонінергічних системах головного мозку щурів у результаті впливу низьких доз ікс-опромінювання, а також можливості корекції цих змін шляхом активації внутрішньомозкової системи позитивного підкріплення.

### Методика дослідження

Дослідження виконані на 56 безпородних щурах-самцях масою 150 – 250 г. Тварини були піддані одноразовому загальному опромінюванню в дозі 50 сГр, ефект якого характеризується вірогідними відхиленнями показників життєво важливих функцій від контролю і їх збереженням протягом тривалого часу після впливу [5]. Технічні умови опромінювання: напруга – 150 кВ, сила струму – 7 мА, стандартні фільтри – 1 мм Cu+1 мм Al, спеціальний тубус для опромінювання тварин. Потужність середньої поглинутої дози становила 1,06 сГр/хв. На 8-му, 30-ту і 120-ту добу після опромінювання тварин декапітували. У соматосенсорній корі, мигдалеподібному комплексі, гіпоталамусі, гіпокампі, ретикулярній формації довгастого і середнього мозку (далі – ретикулярна формація), а також у крові спектрофлуориметричним методом визначали вміст біогенних моноамінів [6]. Частину тварин після опромінювання піддавали стереотаксичній операції із вживлення електродів у позитивні емоціогенні зони латерального гіпоталамуса, після чого по 60 хв у день протягом експерименту щурів навчали реакції електричної самостимуляції мозку [7]. У день забору матеріалу самостимуляції не проводили. Контрольну групу склали інтактні тварини. Статистичну обробку отриманих результатів зроблено в програмі Statgraf.

### Результати та їх обговорення

Згідно з існуючими даними, параметри гормонально-медіаторної активності та інтенсивність ряду метаболічних процесів під впливом низьких доз іонізуючого опромінювання зазнають фазних змін. Прояви неврологічних розладів, пов'язаних із впливом на щурів низьких доз опромінювання, також відрізняються фазністю і найбільшою мірою виражені на 7-8-му добу, а на 30-ту добу практично не виявляються, якщо вплив іонізуючої радіації не повторюється [1, 8].

Результати нашого дослідження, представлені в таблиці, також продемонстрували наявність фазних змін у вмісті біогенних моноамінів у щурів, підданих одноразовому ікс-опромінюванню в дозі 50 сГр. На 8-му добу після радіаційного впливу ці зміни виявлені в ЦНС на фоні їх відсутності в периферійній крові. Основним ефектом було зниження вмісту катехоламінів у мигдалеподібному комплексі і серотоніну – у підкіркових структурах головного мозку, що вказує на неспецифічний характер змін і велику чутливість серотонінергічних механізмів до застосованого впливу. Однак неокортексу, очевидно, належить особлива роль у здійсненні регуляторних перебудов в умовах адаптації до впливу низьких доз іонізуючого опромінювання. Принаймні у тварин даної дослідної групи спостерігалась активація катехоламінергічних процесів у ділянці соматосенсорної кори (підвищення вмісту дофаміну до 163% та норадреналіну до 133% при зниженні тирозину до 39% ).

Виходячи з характеру змін вмісту тирозину (попередника катехоламінів) і самих катехоламінів, а також особливостей структурної організації нейронних систем головного мозку, можна припустити, що на 8-му добу після опромінювання домінують процеси гальмування активності серотонінергічних нейронів ядер шва і клітин, що містять норадреналін та формують вентральний норадренергічний пучок, за відсутності пригнічення активності нейронів, що утворюють дорсальний норадренергічний пучок, який іннервує, зокрема, неокортекс. Поряд з цим, очевидно, активуються дофамінергічні механізми, які належать до дофамінової мезокортикальної системи.

Вивчення співвідношення вмісту серотоніну та норадреналіну (5-НТ/НА) – нейромедіаторів, що мають відношення до активації найчастіше різноспрямованих метаболічних процесів, показало, що величина відношення 5-НТ/НА вірогідно знижується в ділянці ретикулярної формації (до 63%) і кіркових структур (соматосенсорна кора до 71% і гіпокамп – до 64%). Це свідчить про переважання інтенсивності норадреналінзалежних регуляторних впливів і може відбивати посилення енергетичних обмінних процесів у неокортексі.

Зміни вмісту біогенних моноамінів у структурах головного мозку (нмоль/г) і крові (нмоль/л) щурів (n=6-8) після ікс-опромінювання в дозі 50 сГр та самостимуляції латерального гіпоталамуса

The amount of biogenic monoamines in the brain structures (nmol/g) and blood (nmol/g) of the rats (n = 6-8) after exposure to x-rays at a dose 50 cGy and autostimulation of the lateral hypothalamus

Структура	Контроль	Після опромінювання, через			Після самостимуляції	Після опромінювання та самостимуляції
		8 дів	30 дів	120 дів		
Тирозин						
Неокортекс	9,71±0,88	3,79±0,38*	9,90±1,15	-	7,40±0,77	10,68±1,44
Амігдала	12,25±1,10	9,56±1,55	12,00±2,35	-	20,92±4,04*	11,15±0,61
Гіпоталамус	28,37±3,80	34,03±2,38	22,41±4,21	-	45,93±9,15 *	24,40±1,49
Гіпокамп	13,19±1,60	6,46±0,44*	17,28±0,65*	-	7,51±1,10 *	18,60±2,16
Ретикулярна формація	12,58±1,49	6,92±0,67*	5,28±0,31*	-	19,87±3,42 *	12,70±0,79
Кров (нмоль/л)	12,53±1,08	11,69±1,96	11,33±1,58	13,6±0,62	17,57±0,54 *	19,12±2,21
Дофамін						
Неокортекс	5,16±0,78	8,41±1,14*	3,35±0,23*	-	1,89±0,39*	4,59±0,56
Амігдала	3,27±0,32	2,29±0,57	4,28±0,40*	-	5,35±0,52*	3,70±0,53
Гіпоталамус	7,77±1,37	6,91±0,51	10,80±1,44	-	10,97±1,70	7,30±1,43
Гіпокамп	3,20±0,33	3,01±0,66	4,16±0,39	-	2,15±0,33*	2,24±0,37
Ретикулярна формація	4,70±0,58	2,91±1,03	4,98±0,61	-	4,24±0,46	9,80±1,55*
Кров	107,7±14,3	82,9±13,5	79,7±11,7	74,3±5,9	171,7±33,3 *	85,1±9,9
Норадреналін						
Неокортекс	2,24±0,41	2,98±0,47	1,57±0,13*	-	2,30±0,47	2,44±0,47
Амігдала	2,24±0,40	1,12±0,16*	2,71±0,48	-	3,13±0,65	2,24±0,32
Гіпоталамус	5,43±0,71	4,40±0,35	7,49±0,85 *	-	7,20±0,65 *	5,21±0,46
Гіпокамп	4,13±0,41	3,47±0,79	5,04±0,59	-	2,60±0,71 *	5,04±0,83
Ретикулярна формація	2,60±0,30	1,79±0,36	3,25±0,46	-	3,01±0,47	2,81±0,34
Кров	83,2±16,5	84,6±14,5	139,8±15,2*	42,4±4,2*	82,6±11,2	74,0±9,9
Адреналін						
Кров	73,0±12,9	54,0±12,1	94,2±11,2*	49,6±6,6*	68,1±11,2	59,9±7,4
Серотонін						
Неокортекс	4,34±0,57	4,12±0,45	4,99±0,33	-	2,15±0,51*	3,21±0,55*
Амігдала	4,99±0,51	3,59±0,78	6,99±1,27	-	5,90±0,57	4,19±0,45
Гіпоталамус	13,38±2,5	10,70±1,0*	17,12±1,6*	-	10,77±2,1	15,11±1,2
Гіпокамп	6,18±0,74	3,28±0,38*	7,54±0,25	-	2,84±0,39*	9,21±1,38*
Ретикулярна формація	5,44±0,79	2,34±0,71*	5,33±0,40	-	7,09±1,36	3,75±0,25
Кров	913±39	1104±196	1314±222*	1104±93	1587±192*	1634±316*
Серотонін/норадреналін						
Неокортекс	1,94	1,38	3,18	-	0,93	1,32
Амігдала	2,23	3,20	2,58	-	1,88	1,87
Гіпоталамус	2,46	2,43	2,29	-	1,50	2,90
Гіпокамп	1,50	0,95	1,50	-	1,09	1,83
Ретикулярна формація	2,09	1,31	1,64	-	2,36	1,33
Кров	11,0	13,1	9,4	26,0	19,2	22,1

Примітка. Різниця: \* – статистично вірогідна (p<0,05); + – 0,1>p>0,05 порівняно з контролем.

На 30-й день після одноразового опромінення зміни вмісту вивчених речовин мали протилежну спрямованість. При цьому співвідношення серотоніну і нор-

адреналіну в структурах головного мозку і крові відновлювалося. Винятком була ділянка неокортексу, де відзначено виражене переважання серотонінергічних

впливів за рахунок зниження вмісту норадреналіну. Відновлення рівня тирозину і зниження концентрації дофаміну можуть бути свідченням ослаблення інтенсивності обміну катехоламінів, а таким чином і енергетичних процесів у цій ділянці головного мозку.

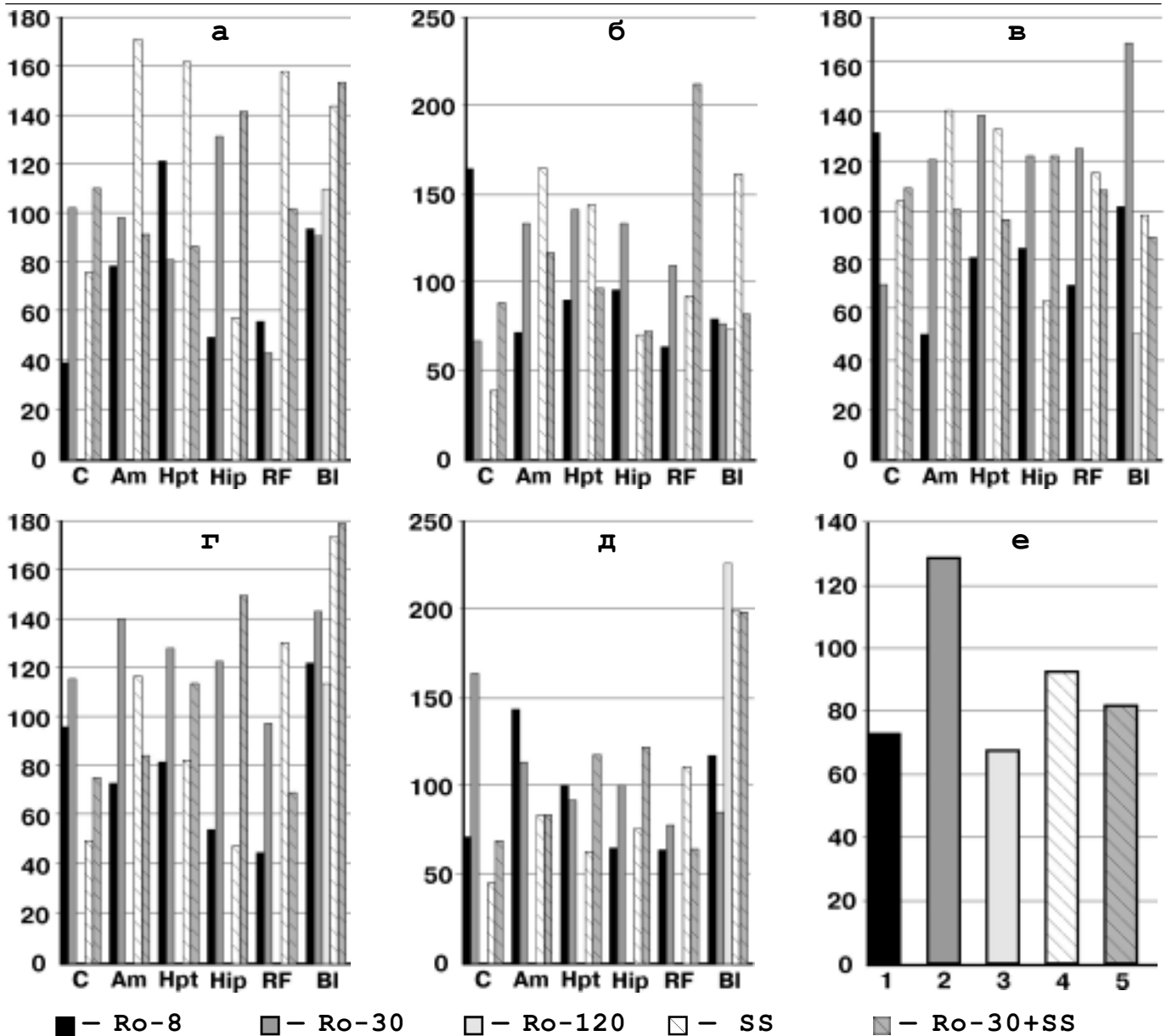
Отже, якщо через 8 днів після впливу низької дози ікс-опромінення спостерігалася стимуляція катехоламінергічних процесів у неокортексі, то за 30 днів тут наставало гальмування катехоламінової нейромедіації. Для зони мигдалеподібного комплексу отримано протилежний результат, що свідчить про зниження інтенсивності катехоламінергічних процесів через 8 днів та їх активацію за 30 днів після впливу, що застосовувався. Те ж можна сказати і про серотонінергічну медіацію в структурах лімбічної системи, де ослаблення активності, що спостерігалось на 8-му добу після опромінення, на 30-ту добу змінювалось активацією. В цей час у крові тварин, незважаючи на збалансованість вмісту серотоніну і норадреналіну, мало місце виражене підвищення концентрації обох речовин (відповідно до 144 і 168%), а також адреналіну – до 129% (рисунок), що вказує на значну напруженість функціонування систем адаптації, а саме – на підвищення активності симпатoadреналової і парасимпатичної нервової систем. Цікаво, що через 120 діб після застосованої дози опромінення зміни вмісту біогенних моноамінів у крові (зниження концентрації норадреналіну до 51% і підвищення величини відношення 5-HT/NA до 237% порівняно з такою в інтактних тварин) свідчать про пригнічення активності симпатичної нервової системи.

Отримані результати відповідають даним літератури про фазний характер порушень діяльності вегетативної нервової системи, що виявляються чергуванням симпатико- та парасимпатикотонічних реакцій у осіб, які зазнали впливу малих доз іонізуючої радіації. Науковцями встановлено, що компенсація порушень вегетативного тону досягається перенапруженням симпатичного відділу вегетативної нервової системи, в результаті чого відбувається зрив механізмів адаптації, пригнічення енергетичного обміну, розвиток стійкої парасимпатикотонії [9, 10].

Відомо, що збільшення вмісту серотоніну чи катехоламінів у мигдалеподібному комплексі призводить до ослаблення імпульсації його нейронів, яке, у свою чергу, відбивається на діяльності систем, залучених у сферу його регуляторних впливів. Одними з таких об'єктів регуляції є дорсальні ядра блукаючого нерва, на нейрони якого структури мигдалеподібного комплексу впливають безпосередньо чи шляхом модуляції активності нейронів переднього гіпоталамуса [11]. Ці дані в поєднанні з результатами проведеного дослідження дозволяють визначити неокортекс і мигдалеподібний комплекс як центральні надгіпоталамічні структури регуляції вегетативного тону і гормонально-метаболических взаємодій, найбільшою мірою залучені до процесу формування і трансформації медіаторно-гормональних змін, ініційованих впливом низьких доз іонізуючого опромінення.

Представлені в роботі факти свідчать про різноспрямовані коливання інтенсивності моноамінергічної регуляції на рівні неокортексу і мигдалеподібного комплексу, що, очевидно, значною мірою визначає фазний характер їх спадних регуляторних впливів на адаптивно-компенсаторні процеси.

Одним з факторів, здатних впливати на механізми адаптації, є стимуляція гіпоталамічних центрів емоційного підкріплення [12]. У нашому дослідженні самостимуляція ділянки латерального гіпоталамуса щурів по 60 хв протягом 15 днів призводила до пригнічення активності катехоламіні- і серотонінергічної медіації в неокортексі і гіпокампі при активації катехоламінергічної – у мигдалеподібному комплексі та гіпоталамусі. У крові спостерігалось підвищення концентрації дофаміну до 159 та серотоніну до 174%. Вивчення відношення 5-HT/NA дозволило виявити переважання норадренергічних («енергізуючих») впливів у кіркових структурах головного мозку і гіпоталамусі при виникненні змін протилежної спрямованості на периферії організму (посилення ролі серотонінзалежних процесів). Зміни вмісту катехоламінів у проміжному і передньому мозку тварин при хронічній самостимуляції гіпоталамуса і через 30 днів після опромінення мали подібну спрямованість, а в гіпокампі і ретикулярній формації – протилежну, що визначається специфі-



Зміни вмісту: а – тирозину; б – дофаміну; в – норадреналіну; г – серотоніну; а також д – відношення серотонін/норадреналін у структурах головного мозку та е – адреналіну в крові щурів у % від контролю (100%).

Ro-8 (1) – через 8 діб після рентгенівського опромінювання в дозі 50 сГр; Ro-30 (2) – через 30 діб; Ro-120 (3) – через 120 діб; SS (4) – після самостимуляції латерального гіпоталамуса; Ro-30+SS (5) – після самостимуляції на тлі рентгенівського опромінювання; С – неокортекс; Am – мигдалеподібний комплекс; Hpt – гіпоталамус; Hip – гіпокамп; RF – ретикулярна формація; BI – кров

Changes in the amount of: а – tyrosine; б – dopamine; в – noradrenalin; г – serotonin; д – serotonin/noradrenalin ratio in the structures of the brain and e – adrenalin in the blood of rats (% of the controls, 100%).

Ro-8 (1) – 8 days after exposure to x-rays at a dose of 50 cGy; Ro-30 (2) – 30 days after the exposure; Ro-120 (3) – 120 days after the exposure; SS (4) – after autostimulation of the lateral hypothalamus; Ro-30+SS (5) – after autostimulation against a background of x-ray exposure; C – neocortex; Am – a mygdaloid complex; Hpt – hypothalamus; Hip – hippocampus; RF – reticular formation; BI – blood

кою впливу (на рівні гіпоталамуса у першому випадку і на рівні мозку в цілому – в другому).

Активация системи позитивного підкріплення після опромінення тварин приводила до того, що на рівні гіпоталамуса, мигдалеподібного комплексу і неокортексу не виявлялося змін вмісту біогенних моноамінів, які спостерігалися під впли-

вом кожного з факторів окремо, тобто мала місце нормалізація величини досліджуваних показників. У крові тварин виявлено виражене підвищення концентрації серотоніну до 179%, характерне і для ефектів кожного із застосовуваних впливів. Зі змін відношення 5-HT/NA (зниження його величини до 68% в неокортексі і до 64% в ретикулярній формації

та виражене – до 201% – підвищення в крові) можна судити про інтенсифікацію енергетичних процесів у ЦНС при посиленні серотонінзалежних метаболічних реакцій на периферії організму, що, як відомо, поєднується з активацією парасимпатичної нервової системи. Отримані результати свідчать, що нейромедіаторні ефекти, викликані активацією системи позитивного підкріплення, домінують над ефектами одноразового ікс-опромінення в дозі 50 сГр.

Таким чином, стимуляція системи позитивного підкріплення, виконана після одноразового ікс-опромінення в малих дозах, здатна здійснювати корегуючий вплив на вміст біогенних моноамінів у ділянці переднього мозку, стимулюючи енергетичний обмін у ЦНС, і знижувати напруженість функціонування симпатoadреналової системи. Представлені результати дають підставу для припущення, що одним зі способів підвищення стійкості нейромедіаторних систем до впливу низьких доз іонізуючих опромінь може бути застосування контрольованих впливів, які активують систему позитивного підкріплення головного мозку, таких, приміром, як фотостимуляція, транскраніальна анодна мікрополяризація, акупунктура, ароматерапія тощо.

## Висновки

1. У структурах неокортексу і лімбічної системи мозку щурів у віддалений період після одноразового ікс-опромінення в дозі 50 сГр зміни вмісту катехоламінів мають протилежну спрямованість, що спостерігається на фоні фазних змін вмісту катехоламінів і серотоніну в структурах головного мозку і крові тварин.

2. Активація системи позитивного підкріплення мозку підсилює катехоламінергічні впливи в підкіркових структурах, а здійснена після опромінення – нормалізує вміст біогенних моноамінів у головному мозку і послаблює напруженість функціонування симпатoadреналової системи.

## Література

1. Давыдов В.И., Ушаков И.Б., Федоров В.П. Радиационное поражение головного мозга. – М.: Энергоатомиздат, 1991. – 240 с.

2. Бару А.М., Воробьева Т.М. Диссоциация нейроадренергической и адреномедуллярной активности в условиях самораздражения мозга // Физиология и патофизиология лимбико-ретикулярной системы. – М.: Наука, 1971. – С.236-240.
3. Титкова А.М. // Нейрофизиол. – 1998. – Т. 30, № 6. – С. 516-518.
4. Титкова А.М. // Физиол. журн. – 1998. – Т. 44, № 3. – С. 61-62.
5. Лютых В.П., Долгих А.П. // Мед. радиол. и радиац. безопасн. – 1997. – Т. 42, № 2. – С. 64-69.
6. Endo J., Ogura J. // Japan J. Pharmacol. – 1975. – Vol. 25. – P. 610-612.
7. Гарбузова С.М. Мозговая система позитивного эмоционального подкрепления та її місце в механізмах набутих мотивацій (експериментальне дослідження): Автореф. ...дис. д-ра біол. наук. – К., 1999. – 32 с.
8. Мітряева Н.А. Адаптаційні реакції організму та їх нейрогуморальна регуляція під впливом радіаційного випромінювання в низьких дозах: Автореф. ...дис. д-ра мед. наук. – К., 1995. – 32 с.
9. Свиначенко А.В. // УРЖ. – 1997. – Т. V, вип. 5. – С. 301-303.
10. Коник Г.В., Козак Л.П., Сидор І.І. та ін. // Мед. хім. – 1999. – Т. 1, № 1. – С. 56-59.
11. Челурнов С.А., Челурнова Н.Е. Миндалевидный комплекс мозга. – М.: Изд-во Моск. ун-та, 1981. – 256 с.
12. Воробьева Т.М., Колядко С.П. Мозговая система позитивного эмоционального подкрепления в механизмах биоадаптивного управления // Биоправление. Теория и практика. – Новосибирск: ЦЭГИС, 1998. – С. 30-39.

Дата надходження: 14.05.2001.

Дата остаточного надходження: 24.05.2001.

Адреса для листування:

Титкова Анна Маратівна,  
Інститут неврології, психіатрії та наркології АМН України,  
вул. Академіка Павлова, 46, Харків, 61064, Україна