

**РАДИАЦИОННО-ИНДУЦИРОВАННЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ СОДЕРЖАНИЯ ЯДЕРНОЙ
ДНК В НЕЙРОНАХ ГОЛОВНОГО МОЗГА ПРИ ПРОЛОНГИРОВАННЫХ
РАДИАЦИОННЫХ ВОЗДЕЙСТВИЯХ**

Федоров В.П.¹, Ушаков И.Б.^{2,3}, Асташова А.Н.⁴

¹*Воронежский государственный институт физической культуры, 394000, г. Воронеж, ул.*

Карла Маркса, 59, +7 (473) 252-10-60, kanc@vgifk.ru

²*Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна ФМБА России,*

Москва, ул. Живописная, 46, +7 (499) 190-85-73, fmbafmbc.ru

(Zhivopisnaya Str., 46, Moscow, 123182, Russia)

³*Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никифорова*

МЧС России, 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 4/2,

+7 (812) 339-39-39, medicine@nrcerm.ru

⁴*Военный учебно-научный центр Военно-воздушных сил*

«Военно-воздушная академия имени профессора Н.Е. Жуковского и Ю.А. Гагарина»

394064 г. Воронеж, ул. Старых Большевиков 54 А, 8 (473) 226-60-13, afhsp@mail.ru

Резюме. В проведенном исследовании показано, что пролонгированное гамма облучение в суммарных дозах до 1 Гр оказывает на размер ядер нейронов и содержание ядерной ДНК стохастическое влияние не имеющее дозовой и временной зависимости и не вызывает значимых органических изменений в нервных клетках. При этом динамика изменений размеров ядер нейронов и содержания в них ДНК колеблется вокруг нормы как правило в незначительных пределах. В тоже время в отдельные сроки наблюдения изменения кариометрических показателей и содержания ядерной ДНК в нейронах являются пограничными, когда уже не совсем норма, но еще и не патология. Вероятно, что при увеличении дозы облучения или действии сопутствующих вредных и опасных факторов среды изменения размеров ядер и содержания ядерной ДНК в нейронах головного мозга приобретут более выраженный и однонаправленный характер.

Ключевые слова: радиобиологический эксперимент, крысы, малые дозы радиации, головной мозг, нейроны, ядерная ДНК.

**RADIATION-INDUCED CHANGES IN THE CONTENT OF NUCLEAR DNA IN
BRAIN NEURONS DURING PROLONGED RADIATION EXPOSURE**

Fedorov V.P.¹, Ushakov I.B.^{2,3}, Astashova A.N.⁴

¹*Voronezh State Institute of Physical Training (Karl Marks Str., 59, Voronezh, 394036, Russia)*

²*State Research Center - Burnasyan Federal Medical Biophysical Center*

³*Nikiforov Russian Center of Emergency and Radiation Medicine, EMERCOM of Russia
(Academica Lebedeva Str., 4/2, St. Petersburg, 194044, Russia)*

⁴*Military Training and Scientific Center of the Air Force "Air Force Academy named after
Professor N.E. Zhukovsky and Yu.A. Gagarin"
(Old Bolsheviks Str., 54 A, Voronezh, 394064)*

Abstract. In the conducted research, it is shown that prolonged gamma irradiation in total doses up to 1 Gy has a stochastic effect on the size of neuronal nuclei and the content of nuclear DNA that does not have a dose and time dependence and does not cause significant organic changes in nerve cells. At the same time, the dynamics of changes in the size of neuronal nuclei and the content of DNA in them fluctuates around the norm, usually within insignificant limits. At the same time, in some periods of observation, changes in karyometric parameters and the content of nuclear DNA in neurons are borderline, when they are not quite normal, but not yet pathological. It is likely that with an increase in the radiation dose or the effect of concomitant harmful and dangerous environmental factors, changes in the size of nuclei and the content of nuclear DNA in brain neurons will become more pronounced and unidirectional.

Keywords: radiobiological experiment, rats, small doses of radiation, brain, neurons, nuclear DNA.

Введение. Считается, что ответ клеток на облучение, определяется изменением экспрессии генов, модулирующих внутриклеточные программы функционирования [1, 2, 10, 2, 8, 10]. При этом наблюдаются одно- и двунитевые разрывы ДНК, кластерные повреждения нитей ДНК, модификация оснований, инверсия генов и конформационные модификации ДНК. Регламентация доз радиационного воздействия основывается на исследованиях полноты репарации ДНК, а также на индукции опухолей у лабораторных животных [3, 11, 23, 24]. Однако экспериментальные исследования являются не корректными в интерпретации исследований на клеточных культурах для возможной ситуации *in vivo* [11, 21]. Радиационно-индуцированные изменения содержания нуклеиновых кислот изучается как правило на клетках крови [7, 10, 21, 22, 24], однако в последние годы повысился интерес исследователей и к другим соматическим клеткам, в

частности к нейронам головного мозга [1, 2, 9, 15, 19]. Уже в первых обзорах проблемы [6, 13] показано, что под действием ионизирующего излучения в нейронах нарушается синтез ДНК, структура ДНК-матрицы, а затем и синтез РНК в нейронах. Отмечено стимулирующее действие облучения в дозах до 1 Гр на активность ДНКаз и РНКаз головного мозга [6]. По этим показателям даже предпринимались попытки оценить зависимости "доза-эффект", скорость восстановления и сравнительную радиоустойчивость мозговых структур [13]. Установлено снижение содержания ДНК и РНК в первые сутки после облучения кроликов в дозе 6 Гр как в спинном, так и в головном мозге. Также показано полное восстановление разрывов нитей ДНК в нейронах мозжечка крыс в течение 38 ч после воздействия γ -излучения на голову в дозе 50 Гр [6, 13]. Сразу после облучения головы в дозах от 4 до 17 Гр в нейронах мозжечка наблюдалось снижение содержания ДНК. При этом установлена положительная корреляционная связь между степенью постлучевой деградации ДНК и пикнозом ядер клеток. Показана линейная зависимость между поглощенной дозой и числом разрывов нитей ДНК для нейронов, глиальных и эндотелиальных клеток головного мозга при дозах облучения до 18 Гр [6]. Более выраженные ранние изменения разрывов нитей ДНК и снижение скорости ее синтеза обнаружены после облучения развивающегося мозга. Интересно, что влияние облучения на синтез ДНК в мозжечке было более выражено, чем в других отделах мозга [6]. Вместе с тем данных для интерпретации вклада изменений ядерной ДНК нейронов в развитие радиационной патологии мозга явно недостаточно [15, 16, 17, 20]. Принципиально новых данных в настоящее время не получено, а гистохимические исследования содержания и распределения нуклеиновых кислот в нейронах головного мозга после радиационных воздействий описываются как правило попутно при изучении изменений нервных и нейроглиальных клеток [14, 16, 18, 19, 25].

Целью данной работы явилось исследование содержания ядерной ДНК в нейронах головного мозга после общего пролонгированного (равными порциями в течение 5 дней) облучения в суммарных дозах от 0,1 до 1 Гр на всей продолжительности жизни животных.

Материал и методы исследования

Исследование выполнено на 150 белых беспородных крысах-самцах в возрасте 4 мес. к началу эксперимента, массой 210 ± 10 г, которых облучали гамма-квантами (^{60}Co) с энергией 1,2 МэВ равными порциями в течение пяти дней в суммарных дозах 0,1; 0,2; 0,5 и 1,0 Гр с мощностью дозы облучения 0,5 Гр/ч. В основу эксперимента положены данные о лучевой нагрузке у военнослужащих-ликвидаторов аварии на ЧАЭС и состоянии их здоровья в ранние и отдаленные сроки пострadiационного периода [16, 20]. Контролем

служили животные, подвергшиеся ложному радиационному воздействию и исследованные в те же сроки что и облученные. Объектом исследования являлись теменная кора (поле РА^s) и кора червя мозжечка (culmen). Материал забирали через 1 сут (время, соответствующее возможной первичной реакции на облучение), 6 мес. (возраст профессионального долголетия летного состава участвующего в ликвидации последствий Чернобыльской радиационной аварии - 40 лет), 12 мес. (предельный возраст пребывания на военной службе - 50 лет), 18 и 24 мес. (пожилой и старческий возраст) пострadiационного периода. Каждой группе соответствовал адекватный возрастной контроль. В настоящее время опубликована достаточно обстоятельная работа по экстраполяции возраста лабораторных животных на человека [12] в которой анализируется в основном иностранная и имеющая как правило косвенное отношение к проблеме литература, а не представлены основополагающие отечественные разработки в, частности [8]. Положения, высказанные в данной статье и представляющие большой практический интерес для экспериментаторов, пока не получили одобрения научной общественности и не являются устоявшимися. Протокол эксперимента в разделах выбора, содержания животных и выведения их из опыта составлен в соответствии с принципами биоэтики и правилами лабораторной практики (приказ Минздрава РФ № 267 от 19.06.2003 г., об утверждении правил лабораторной практики). Материал фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина, 80% пропанолем или замораживали в твердой углекислоте. После стандартных гистологических процедур на парафиновых срезах, окрашенных крезилем фиолетовым по методу Ниссля, оценивали динамику морфометрических и тинкториальных показателей нейронов. Нуклеиновые кислоты выявляли на криостатных и парафиновых срезах, окрашенных по методу S. Shea с соответствующим контролем РНКазой и ДНКазой, т.е. метахроматического окрашивания азуром А с предварительным ацетелированием в уксусном ангидриде и последующей дифференцировкой в третбутаноле восходящей концентрации. Как правило, структуры содержащие РНК окрашиваются в интенсивно сиреневый цвет, а структуры содержащие ДНК - в сине-зеленый, что позволяет легко их дифференцировать. Следует учитывать, что варианты окраски нуклеиновых кислот могут варьировать в зависимости от методов фиксации и проведения гистохимических процедур, но всегда ДНК и РНК окрашиваются в различные цвета [5, 16]. Площадь сечения ядер нейронов и содержание ядерной ДНК измеряли с помощью компьютерного комплекса анализаторов изображений с использованием программы «Image J» 36 b Wayne Rosband (National Institutes of Health, USA). Количество нейронов у каждого животного, необходимых для определения нейроморфологических показателей, определяемое методом аккумулялированных средних

составляло от 300 до 400. При этом рассматриваемые показатели имеют распределения, близкие к нормальным так как: среднее арифметическое, геометрическое и гармоническое значения незначительно отличаются друг от друга, а также с модой и медианой; минимальные и максимальные значения примерно равноудалены от среднего значения и стандартизированные коэффициенты асимметрии и эксцесса по абсолютной величине меньше 2. При незначительном коэффициенте вариации показателей в данном случае возможно использование параметрических методов обработки результатов. Полученные данные сопоставлены с данными проверки гипотезы о различии средних для двух выборок по t-критерию Вилкоксона. В итоге данные непараметрического анализа подтвердили целесообразность использования параметрического метода. Описательную статистику с вычислением средних и доверительные интервалы осуществляли с помощью пакетов программ Statistica 6.1, MS Excel 2007 с последующим математическим моделированием показателей и определением прогноза их развития. Алгоритм проведения эксперимента, обработки, исследования и статистического анализа материала достаточно подробно представлен нами ранее [15, 16, 20].

Результаты и обсуждение

Через 24 мес. после пролонгированного радиационного воздействия в суммарных дозах до 1 Гр для корректного исследования при дозах облучения 0,1 и 1,0 Гр не осталось достаточного количества животных [16, 20]. Настоящее исследование показало, что при данном режиме облучения площадь сечения ядер грушевидных нейронов коры мозжечка до 6 мес. пострадиационного периода по отношению к контролю статистически значимо уменьшалась (рис. 1 А). Через 12 мес. наблюдения при дозе облучения 1,0 Гр площадь ядер оставалась меньше возрастного контроля ($p < 0,05$), а при дозах 0,1; 0,2 и 0,5 Гр площадь ядер соответствовала контролю. Через 18 мес. эксперимента независимо от дозы облучения площадь ядер снова уменьшалась ($p < 0,05$). К окончанию эксперимента (24 мес.) у выживших животных (облучение в дозах 0,2 и 0,5 Гр) площадь ядер грушевидных нейронов имела тенденцию к увеличению, причём при дозе 0,5 Гр увеличение площади ядер было статистически значимым как по отношению к контролю, так и по сравнению с облучением в дозе 0,2 Гр (рис. 1 А).

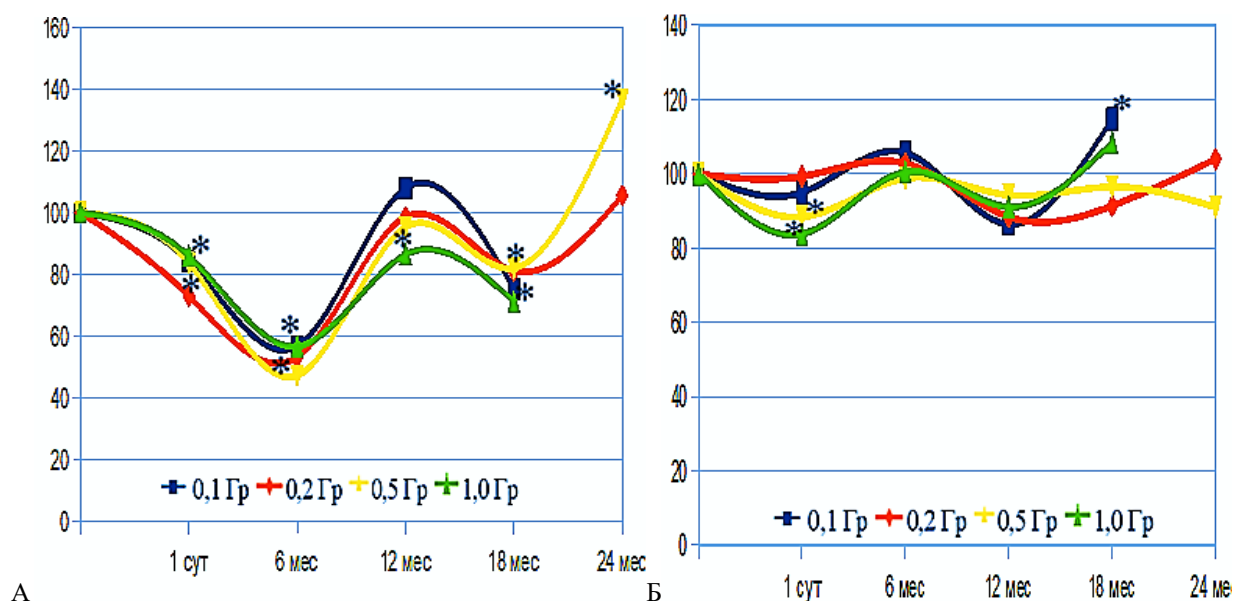


Рис. 1. Динамика изменений площади сечения ядер грушевидных нейронов мозжечка (А) и содержание в ядрах нейронов ДНК (Б) после фракционированного облучения в различных дозах. Примечание: по оси абсцисс – сроки пострадиационного периода; по оси ординат – площадь сечения ядер и содержание ядерной ДНК в процентах к контролю. * - различия с контролем статистически значимы.

Содержание ДНК в ядрах грушевидных нейронов мозжечка через сутки после облучения в дозах 0,1 и 0,2 Гр не изменялось, а при дозах облучения 0,5 и 1,0 Гр статистически значимо снижалось. Через 6 мес. пострадиационного периода содержание ядерной ДНК при всех дозах облучения соответствовало возрастному контролю, через 12 мес. имело тенденцию к снижению, а через 18 мес. эксперимента содержание ядерной ДНК не отличалось от контроля и только при дозе облучения 0,1 Гр превышало его ($p < 0,05$). У выживших животных (доза облучения 0,2 и 0,5 Гр) через 24 мес. после начала

эксперимента содержание ДНК в ядрах грушевидных нейронов не имело значимых отличий от такового у контрольных животных (рис. 1Б).

Для установления приоритета влияния исследуемых факторов (доза облучения, время после облучения и совместное их влияние) на динамику изменений нейроморфологические показатели математическую модель представляли в виде уравнения регрессии: $\Pi = a_0 + a_1x + a_2y + a_3xy + a_4x^2 + a_5y^2 + a_6x^3 + a_7y^3$, где Π – исследуемый показатель, x – суммарная доза пролонгированного облучения; y – время пострadiационного периода; xy , x^2 , y^2 , x^3 , y^3 – взаимные влияния параметров x , y и нелинейное влияние каждого из этих параметров. Уравнение регрессии, описывающее динамику изменений площади сечения ядер грушевидных нейронов мозжечка в зависимости от исследуемых факторов, имеет вид: $\text{Площадь сечения ядра} = 0,7281 - 0,4532x - 0,1122y + 0,3356x^2$. Диагностическая значимость модели средняя ($R^2=0,59$), а зависимость исследуемого показателя от дозы облучения и прошедшего времени слабая ($r=0,35$). Визуальная оценка модели представлена на графике (рис. 2 А).

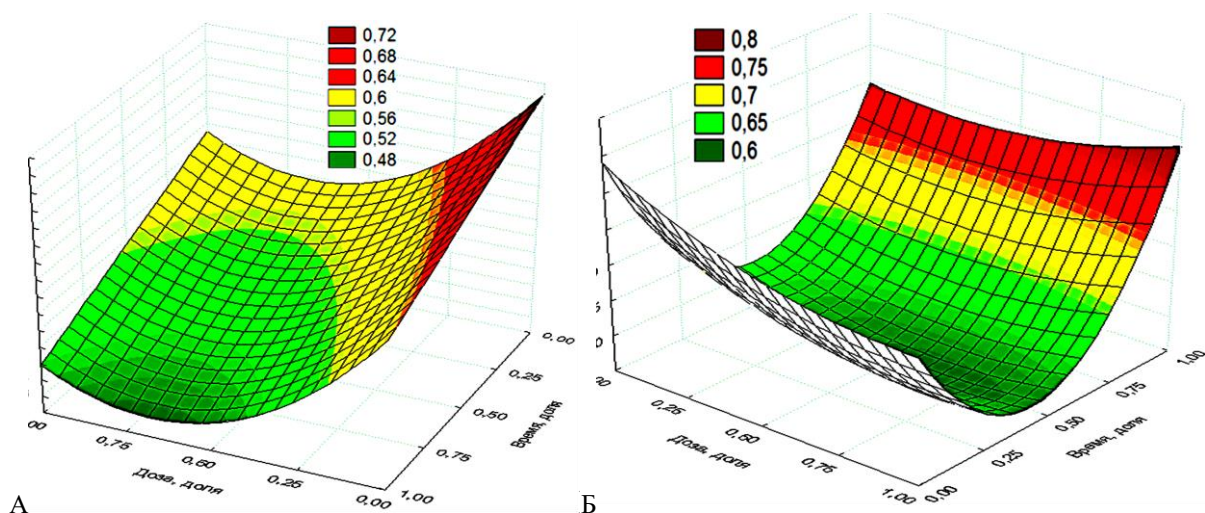


Рис. 2. График зависимости динамики изменений площади сечения ядер грушевидных нейронов мозжечка (А) и содержания в ядрах ДНК (Б) от суммарной дозы пролонгированного облучения и времени пострadiационного периода в процентах к контролю. * - различия с контролем статистически значимы.

. Видно, что время после облучения уменьшает площадь ядер нейронов, а доза облучения имеет разнонаправленное влияние: вначале уменьшает показатель, а затем увеличивает. При этом доза облучения оказывает на размер ядер большее влияние, т.к. абсолютные значения коэффициентов при дозе облучения имеют большую величину чем у времени пострadiационного периода.

Содержание ядерной ДНК в грушевидных нейронах зависит от всех рассматриваемых факторов: дозы облучения (x), сочетанного воздействия дозы облучения и времени (xy) и от прошедшего времени (y). Уравнение регрессии, описывающее динамику изменений содержания ядерной ДНК при пролонгированном радиационном

воздействии имеет вид: *Ядерная ДНК* = $0,8402 - 0,2283x - 0,85812y + 0,1566xy + 0,1148x^2 + 0,81371y^2$. Видно, что наибольшее влияние на показатель (снижает) оказывает время прошедшее после облучения так как коэффициенты регрессии при факторе времени больше чем при факторе доза облучения. Однако сочетанное воздействие факторов увеличивает содержание ДНК в ядрах. Коэффициенты диагностической значимости модели и корреляции эффекта с исследуемыми факторами довольно высокие ($R^2=0,87$, $r=0,76$). Из графика (рис. 2 Б) видно, что содержание ядерной ДНК вначале эксперимента снижается, а затем увеличивается.

В теменной коре площадь сечения ядер нейронов через сутки после облучения в дозе 0,1 Гр уменьшалась на 17,6% ($p<0,05$); через 6 мес. соответствовала контролю; через 12 мес. снижалась на 36,1% ($p<0,05$) и к окончанию пострadiaционного периода не отличалась от возрастного контроля. Через сутки после облучения в дозе 0,2 Гр площадь ядер увеличилась на 12,3%, а через 6 мес. на 47,5% ($p<0,05$); через 12 мес. уменьшались ($p<0,05$), а к концу наблюдения вновь увеличилась по отношению к контролю на 20,9% ($p<0,05$). При облучении в дозе 1,0 Гр через сутки площадь ядер статистически значимо уменьшалась по отношению к контролю на 30,9%. Через 6 мес. наблюдения кариометрические показатели возвращались к контрольным значениям, а в последующие сроки увеличивались на 12% через 12 мес. и на 23,5% ($p<0,05$) к окончанию эксперимента (рис. 3).

Содержание ядерной ДНК в нейронах теменной коры через сутки после облучения в дозе 1,0 Гр статистически значимо повышалось по отношению к контролю на 28,7%, а при меньших дозах практически не изменялось. Через 6 мес. наблюдения при всех дозах облучения содержание в нейронах ядерной ДНК соответствовало контролю, а через 12 мес. имело тенденцию к повышению и составляло при дозе облучения 0,1 Гр 112%, при 0,2 Гр 109,8% и при 1,0 Гр 107,4% от уровня контроля. Через 18 мес. эксперимента содержание ДНК в ядрах нейронов теменной коры при всех дозах облучения соответствовало возрастному контролю (рис. 3).

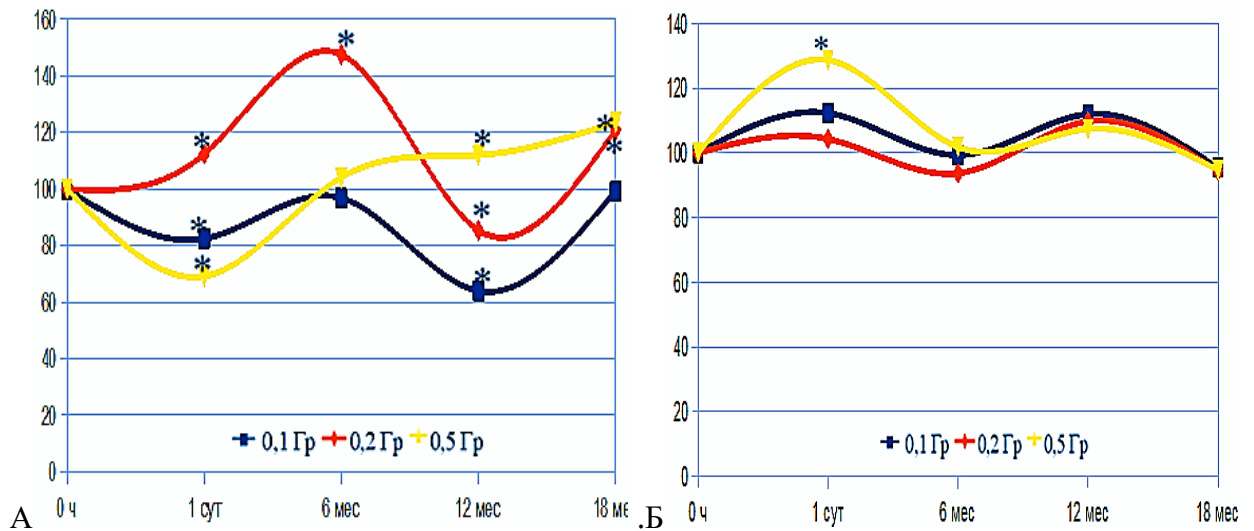


Рис. 3. Динамика изменений площади сечения ядер (А) и содержания в ядрах ДНК (Б) нейронов теменной коры после пролонгированного облучения в различных дозах. Примечание: ось абсцисс – сроки пострadiационного периода; ось ординат – показатели в процентах к возрастному контролю.

Уравнение регрессии, описывающее динамику изменений площади сечения ядер нейронов теменной коры в зависимости от дозы пролонгированного облучения и времени пострadiационного периода имеет вид: $\text{Площадь сечения ядра} = 0,5896 - 2,641x + 0,2819xy + 17,849x^2 - 15,342x^3$. Диагностическая значимость модели средняя ($R^2=0,57$), но зависимость исследуемых показателей от дозы облучения и времени пострadiационного периода слабая ($r=0,34$). Из графика (рис. 4 А) видно, что доза облучения оказывает большее влияние на динамику изменений площади ядер нейронов по сравнению с другими факторами. Для динамики изменений содержания ДНК в ядрах нейронов теменной коры уравнение регрессии имеет вид: $\text{Содержание ДНК в ядрах} = 0,358 + 2,109x - 0,458xy - 11,126x^2 + 9,835x^3$. Коэффициент диагностической значимости модели $R^2=0,65$, связь между факторами умеренная – коэффициент корреляции $r=0,42$. Из графика (рис. 4 Б) видно, что с увеличением времени после облучения содержание ДНК в ядрах нейронов снижается, а с увеличением дозы облучения изменения ядерной ДНК являются нелинейными.

В целом математическое моделирование подтвердило, что при пролонгированном облучении в малых дозах изученные показатели морфофункционального состояния нейронов головного мозга не имеют линейной дозовой и временной зависимости.

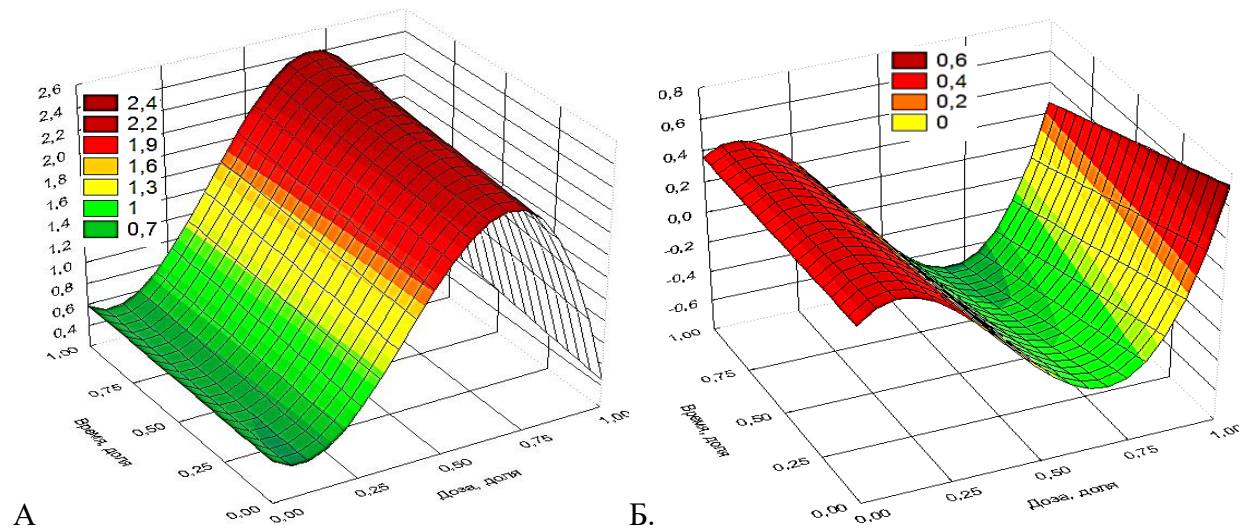


Рис. 4. График зависимости площади сечения ядер (А) и содержания в них ДНК (Б) нейронов теменной коры от дозы пролонгированного облучения и времени пострадиационного периода.

Заключение

В предшествующих работах [5, 14, 16, 19, 20] было показано, что с возрастом в головном мозге происходят изменения соотношения функциональных типов нейронов, их размеров, волнообразные изменения содержания в нейронах нуклеиновых кислот и увеличение количества деструктивно измененных нервных клеток. Данные исследования показали, что у облученных животных на протяжении всего эксперимента происходят волнообразные изменения содержания ядерной ДНК в нейронах головного мозга без значимого изменения по отношению к возрастному контролю. Изменения размеров ядер и содержания в них ДНК не имеют линейной дозовой и временной зависимости. а динамика изменений при радиационных воздействиях колеблется вокруг нормы как правило в пределах 10-20% и скорее имеет характер случайных флуктуаций. В тоже время в ряде случаев изменения содержания нуклеиновых кислот являются пограничными, когда уже не норма, но еще и не патология [15, 16]. Вероятно, что при увеличении дозы облучения или сопутствующем действии вредных и опасных факторов среды изменения в нейронах головного мозга приобретут более выраженный и однонаправленный характер. К сожалению, эксперименты по изменению содержания ядерной ДНК в нейронах головного мозга на протяжении всей жизни после пролонгированного облучения в дозах не вызывающих детерминированных последствий ранее не проводились и сравнить полученные нами данные с другими исследованиями не представляется возможным.

Литература

1. Абдуллаев С.А., Буланова Т.С., Тимошенко Г.Н., Газиев А.И. Исследование количества копий и гетероплазмии митохондриальной ДНК в различных областях мозга крыс после облучения их голов протонами 150 МэВ / В сб. матер. Российской конференции «Современные вопросы радиационной генетики». Дубна, июнь 2019 г. Дубна: ОИЯИ, 2019. С. 7-10.
2. Батмунх М., Баярчимэг Л., Бугай А.Н., Васильева М.А., Колесникова Е.А. Моделирование индукции и репарации повреждений ДНК в клетках гиппокампа при действии тяжелых заряженных частиц / В сб. матер. Российской конференции «Современные вопросы радиационной генетики» Дубна, июнь 2019 г. Дубна: ОИЯИ, 2019. С. 20-21.
3. Бирюков А.П., Котеров А.Н. Роль радиобиологии при оценке радиационного риска / Медико-биологические проблемы жизнедеятельности. 2010. № 1. 25-30.
4. Газиев А.И. Фрагменты ДНК из погибнувших клеток можно рассматривать как мобильные генетические элементы, индуцирующие мутагенез / Актуальные проблемы радиобиологии и астробиологии. Генетические и эпигенетические эффекты ионизирующих излучений. Дубна, 2016. С. 13-14.
5. Гундарова О.П., Двурекова Е.А., Федоров В.П. Радиационно-индуцированные изменения нуклеиновых кислот нейронов мозжечка / Журнал анатомии и гистопатологии. 2019. Т.8. №3. С. 26-34
6. Давыдов Б.И., Ушаков И.Б. Ионизирующие излучения и мозг: поведенческие и структурно-функциональные паттерны / Итоги науки и техники. Радиационная биология. М.: ВИНТИ, 1987. 336 с.
7. Даренская Н.Г. Реакция кроветворной системы / В кн.: Радиационная медицина. Под общ. ред. Л.А. Ильина. Т.1. Теоретические основы радиационной медицины. М.: Изд. АТ. 2004. С. 295-308.
8. Даренская Н.Г., Ушаков И.Б., Иванов И.В., Иванченко А.В., Насонова Т.А. От эксперимента на животных – к человеку: поиски и решения. – Воронеж: Научная книга, 2010. 230 с.
9. Евдокимовский Э.В., Абдуллаев С.А., Митрошина И.Ю., Губина Н.Е. Облучение головного мозга влияет на число копий мтДНК и ее транскриптов в необлученных тканях мышей / В сб. матер. Российской конференции «Актуальные проблемы радиобиологии и астробиологии. Генетические и эпигенетические эффекты ионизирующих излучений». Дубна, ноябрь 2016 г. Дубна: ОИЯИ, 2016. 19-20.

10. Жижина Г.П. Влияние малых доз низкоинтенсивной ионизирующей радиации на структуру и функции ДНК / Радиобиология. Радиационная биология. Радиоэкология. 2011. Т. 51. №2. С.218-228.
11. Котеров А.Н. Ограничения при распространении закономерностей для клеток *in vitro* на область радиационной медицины / Мед. радиология и радиац. безопасность. 2009. Т. 54. № 5. 5-14.
12. Котеров А.Н., Ушенкова Л.Н., Зубенкова Э.С., Вайнсон А.А., Бирюков А.П. Соотношение возрастов основных лабораторных животных (мышей, крыс, хомячков и собак) и человека: актуальность для возрастной радиочувствительности и анализ опубликованных данных / Мед. радиология и радиац. безопасность. 2018. Т. 63. № 1. 5-
13. Рева А.Д. Ионизирующие излучения и нейрехимия. М.: Атомиздат, 1974. 240 с.
14. Сгибнева Н.В., Федоров В.П., Гундарова О.П., Маслов Н.В. Пластичность нейронов сенсомоторной коры в условиях повышенного радиационного фона / Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2017. Т.61. N 1. - С.20-26
15. Ушаков И.Б., Федоров В.П. Моделирование радиационно-индуцированных изменений ядерной ДНК нейронов головного мозга / В сб. матер. Российской конференции «Современные вопросы радиационной генетики» Дубна, июнь 2019 г. Дубна: ОИЯИ, 2019. С.102-104.
16. Ушаков И.Б., Федоров В.П. Малые радиационные воздействия и мозг. Воронеж: Научная книга, 2015. 536 с.
17. Ушаков И.Б., Федоров В.П. Нейроморфологические корреляты пролонгированных радиационных воздействий / Мед.-биол. и соц.-психол. пробл. безопасности в чрезв. ситуациях. 2018. № 3. С. 86-97.
18. Ушаков И.Б., Федоров В.П., Сгибнева Н.В. Нейроморфологические корреляты мощности дозы радиационного воздействия / Мед.-биол. и соц.-психол. пробл. безопасности в чрезв. ситуациях. 2019. № 4. С. 59-69.
19. Федоров В.П., Гундарова О.П., Сгибнева Н.В., Маслов Н.В. / Радиационно-индуцированные и возрастные изменения нейронов мозжечка. Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2015. Т.60. №4. С. 12–18.
20. Федоров В.П., Ушаков И.Б., Федоров Н.В. Церебральные эффекты у ликвидаторов Чернобыльской аварии. Саарбрюккен: LAP LAMBERT Academic Publishing, 2016. 390 с.
21. Guidaa M.S. et al. Thymoquinone Rescues T. Lymphocytes from Gamma Irradiation-Induced Apoptosis and Exhaustion by Modulating Pro-Inflammatory Cytokine Levels and PD-1, Bax, and Bcl-2 Signaling / Cell Physiol Biochem 2016. Vol. 38. № 2. 786-800.

22. Sankaranarayanan K., Chakraborty R. Ionizing radiation and genetic risks. XIII. Summary and synthesis of papers VI to XII and estimates of genetic risks in the year 2000 / *Mutat. Res.* 2000. V. 453. № 2. 183-197.

23. Sahu A., Sigal U., Chinnaiyan A. Long non-coding RNAs in cancer: from function to translation / *Trends Cancer.* 2015. Vol. 1. №2. 93-109.

24. United Nations. UNSCEAR 2006. Report to the General Assembly, with Scientific Annexes. Annex C. Non-targeted and delayed effects of exposure to ionizing radiation. United Nations. New York. 2009. 1-79.

25. Ushakov I.B., Fedorov V.P., Komarevtsev V.N. Comparative evaluation of neuromorphological effects in single doses and fractionated radiation in small doses / *Biomedical Journal of Scientific & Technical Research.* 2019. Volume 13. Issue 2. P. 1-3.

References

1. Abdullaev S.A., Bulanov T.S., Timoshenko G.N., Gaziev A.I. Study of the number of copies and heteroplasm of mitochondrial DNA in different regions of the rat brain after irradiation of their heads with 150 MeV protons / *V sbornike materialov Rossijskoj konferencii «Sovremennye voprosy radiacionnoj genetiki»*. Dubna = In the collection of materials of the Russian conference "Modern issues of radiation genetics". Dubna, June 2019. Dubna: JINR, 2019. P. 7-10. [In Russian].

2. Batmunh M., Bayarchimeg L., Bugaj A.N., Vasil'eva M.A., Kolesnikova E.A. Modeling of induction and repair of DNA damage in hippocampal cells under the action of heavy charged particles/ *V sbornike materialov Rossijskoj konferencii «Sovremennye voprosy radiacionnoj genetiki»* Dubna = In the collection of materials of the Russian conference "Modern issues of radiation genetics" Dubna, June 2019. Dubna: JINR, 2019. P. 20-21. [In Russian].

3. Koterov A.N. The role of radiobiology in assessing radiation risk / *Biomedical problems of life.* 2010. № 1. 25-30. [In Russian].

4. Gaziev A.I. DNA fragments from dead cells can be considered as mobile genetic elements that induce mutagenesis / *Aktual'nye problemy radiobiologii i astrobiologii. Geneticheskie i epigeneticheskie efekty ioniziruyushchih izluchenij.* = Current problems of radiobiology and astrobiology. Genetic and epigenetic effects of ionizing radiation. Dubna, 2016. P. 13-14. [In Russian].

5. Gundarova O.P., Dvurekova E.A., Fedorov V.P. Radiation-induced changes in nucleic acids of cerebellar neurons / *ZHurnal anatomii i gistopatologii.* = Journal of anatomy and histopathology. 2019. Vol. 8. No. 3. P. 26-34 [In Russian].

6. Davydov B.I., Ushakov I.B. Ionizing radiation and the brain: behavioral and structural-functional patterns/ Itogi nauki i tekhniki. Radiacionnaya biologiya. = Results of science and technology. Radiation biology. Moscow: VINITI, 1987. 336p. [In Russian].

7. Darenskaya N.G. Reaction of the hematopoietic system/ V kn.: Radiacionnaya medicina. Pod obshch. red. L.A. Il'ina. T.1. Teoreticheskie osnovy radiacionnoj mediciny. = In the book.: Radiation medicine. Edited by L. A. Ilyin. Vol. 1. Theoretical foundations of radiation medicine. Moscow: Ed. AT. 2004. P. 295-308. [In Russian].

8. Darenskaya N.G., Ushakov I.B., Ivanov I.V., Ivanchenko A.V., Nasonova T.A. From animal experiments to humans: search and solutions. – Voronezh: Nauchnaya kniga, = Voronezh: Scientific book, 2010. 230 p. [In Russian].

9. Evdokimovskij E.V., Abdullaev S.A., Mitroshina I.YU., Gubina N.E. The brain irradiation effect on the number of copies of mtDNA and its transcripts in non-irradiated tissues of mice / V sbornike materialov Rossijskoj konferencii «Aktual'nye problemy radiobiologii i astrobiologii. Geneticheskie i epigeneticheskie efekty ioniziruyushchih izluchenij». Dubna, noyabr' 2016 g. = In the collection of materials of the Russian conference " Current problems of radiobiology and astrobiology. Genetic and epigenetic effects of ionizing radiation". Dubna, November 2016. Dubna: JINR, 2016. 19-20. [In Russian].

10. Zhizhina G.P. Effect of low - dose low-intensity ionizing radiation on the structure and function of DNA / Radiobiologiya. Radiacionnaya biologiya. Radioekologiya. = Radiobiology. Radiation biology. Radioecology. 2011. Vol. 51. No. 2. P. 218-228. [In Russian].

11. Koterov A.N. Limitations in extending patterns for in vitro cells to the field of radiation medicine / Medicinskaya radiologiya i radiacionnaya bezopasnost' = Medical radiology and radiation safety. 2009. Vol. 54. No. 5. 5-14. [In Russian].

12. Koterov A.N., Ushenkova L.N., Zubenkova E.S., Vajnsen A.A., Biryukov A.P. Age ratio of major laboratory animals (mice, rats, hamsters, and dogs) and humans: relevance for age-related radiosensitivity and analysis of published data / Medicinskaya radiologiya i radiacionnaya bezopasnost' = Medical radiology and radiation safety. 2018. Vol. 63. No. 1. 5-21. [In Russian].

13. Reva A.D. Ionizing radiation and neurochemistry. Moscow: Atomizdat, 1974. 240 p. [In Russian].

14. Sgibneva N.V., Fedorov V.P., Gundarova O.P., Maslov N.V. Plasticity of neurons in the sensorimotor cortex under high radiation background/ Medicinskaya radiologiya i radiacionnaya bezopasnost'. = Medical radiology and radiation safety. 2017. Vol. 61. N 1. - P. 20-26. [In Russian].

15. Ushakov I.B., Fedorov V.P. Simulation of radiation-induced changes in the nuclear DNA of brain neurons / V sbornike materialov Rossijskoj konferencii «Sovremennye voprosy radiacionnoj genetiki» Dubna, iyun' 2019 g. = In the proceedings of the Russian conference "Modern issues of radiation genetics" Dubna, June 2019. Dubna: JINR, 2019. P. 102-104. [In Russian].
16. Ushakov I.B., Fedorov V.P. Small radiation effects and the brain. Voronezh: Scientific book, 2015. 536 p. [In Russian].
17. Ushakov I.B., Fedorov V.P. Neuromorphological correlates of prolonged radiation effects / Mediko-biologicheskie i social'no-psihologicheskie problemy bezopasnosti v chrezvychajnyh situacijah. = Medico-biological and socio-psychological problems of safety in emergency situations. 2018. № 3. P. 86-97. [In Russian].
18. Ushakov I.B., Fedorov V.P., Sgibneva N.V. Neuromorphological correlates of radiation exposure dose rate / Mediko-biologicheskie i social'no-psihologicheskie problemy bezopasnosti v chrezvychajnyh situacijah. = Medico-biological and socio-psychological problems of safety in emergency situations. 2018. № 3. P. 56-69. [In Russian].
19. Fedorov V.P., Gundarova O.P., Sgibneva N.V., Maslov N.V. Radiation-induced and age-related changes in cerebellar neurons. / Medicinskaya radiologiya i radiacionnaya bezopasnost'. = Medical radiology and radiation safety. 2015. Vol. 60. No. 4. P. 12-18. [In Russian].
20. Fedorov V.P., Ushakov I.B., Fedorov N.V. Cerebral effects in liquidators of the Chernobyl accident. Saarbruecken: LAP LAMBERT Academic Publishing, 2016. 390 p. [In Russian].
21. Guida M.S. et al. Thymoquinone Rescues T. Lymphocytes from Gamma Irradiation-Induced Apoptosis and Exhaustion by Modulating Pro-Inflammatory Cytokine Levels and PD-1, Bax, and Bcl-2 Signaling / Cell Physiol Biochem 2016. Vol. 38. № 2. 786-800.
22. Sankaranarayanan K., Chakraborty R. Ionizing radiation and genetic risks. XIII. Summary and synthesis of papers VI to XII and estimates of genetic risks in the year 2000 / Mutat. Res. 2000. V. 453. № 2. 183-197.
23. Sahu A., Sigal U., Chinnaiyan A. Long non-coding RNAs in cancer: from function to translation / Trends Cancer. 2015. Vol. 1. №2.93-109.
24. United Nations. UNSCEAR 2006. Report to the General Assembly, with Scientific Annexes. Annex C. Non-targeted and delayed effects of exposure to ionizing radiation. United Nations. New York. 2009. 1-79.

25. Ushakov I.B., Fedorov V.P., Komarevtsev V.N. Comparative evaluation of neuromorphological effects in single doses and fractionated radiation in small doses / Biomedical Journal of Scientific & Technical Research. 2019. Volume 13. Issue 2. P. 1-3.