УДК 611.811 : 615.099.036.11

АНАЛИЗ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ ГРЫЗУНОВ ПРИ ОДНОКРАТНОМ ПОСТУПЛЕНИИ СМЕШАННОГО ОКСИДА ОБЕДНЕННОГО УРАНА С ВОДОЙ

Д.В. Герасимов

ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Минздрава России», 119991, г. Москва, Российская Федерация

Приведен эксперимент по исследованию поведенческих реакций экспериментальных животных с использованием стандартных методик после однократного перорального поступления водного раствора смешанного оксида обеднённого урана. Экспериментальное исследование свидетельствует о выраженном расстройстве интегративных функций головного мозга грызунов, связанном с воздействием соединений урана на структуры, обеспечивающие координацию двигательных актов, условно-рефлекторную деятельность, а также тревожно-фобическое и эмоциональное состояние животных. Временные нейротоксические эффекты обеднённого урана могут быть результатом, как прямой оксидантной активности соединений урана в отношении нейронов, так и следствием их влияния на метаболизм нейротрансмиттеров.

Ключевые слова: *обеднённый уран, инкорпорация, головной мозг, поведенческие реакции.*

Введение. В последнее время все большее внимание ученых привлекает защита природной среды и человека от токсических эффектов радиоактивных материалов при их утилизации [1,2,3]. Одним из наиболее экономически целесообразных способов использования отходов атомной энергетики, а именно обеднённого урана (ОУ), является его применение при производстве бронебойных снарядов. Учитывая физико-химические характеристики урана, вот уже более 20 лет развитые страны используют средства поражения с ударниками из ОУ для решения боевых задач в локальных войнах (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.) [1,2,4].

Подрыв боеприпасов, содержащих ОУ, способствует накоплению значительного количества соединений урана в объектах окружающей среды, в том числе в естественных и искусственных открытых водоёмах. Использование воды из таких водоёмов для питьевых и хозяйственно-бытовых нужд, особенно вследствие военных действий и разрушения коммуникаций, производится без предварительной обработки. Таким образом, соединения урана, сравнительно быстро перемещаясь по пищевым цепям, могут существенно повышать риск токсических эффектов в организме человека [1,2,3].

Через некоторое время после завершения боевых действий на территории разных стран и в разные годы появились сообщения о схожих признаках «непонятной болезни» и развитии радиационно-индуцированной патологии, как у участников боевых действий, так и у мирного населения, проживающего на этих территориях. Эти состояния, впоследствии получившие названия «Синдром войны в заливе» и «Балканский синдром», объясняли боевым стрессом, сменой диеты и климата, токсическим дымом пожаров на нефтяных скважинах, инфекционными болезнями, последствием вакцинации, а также воздействием различных нейротоксичных веществ, в том числе, ОУ [4,5]. До сих пор нет четкого понимания медико-биологической природы этого «особого синдрома». С данным синдромом ассоциируется психологические и физикальные симптомы – хроническая усталость, боль в мышцах и суставах, электрофизиологические и неврологические

Герасимов Денис Владимирович (Gerasimov Denis Vladimirovich), к.м.н., доцент отдела военной токсикологии и медицинской защиты Учебного военного центра ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Минздрава России», 119991, г. Москва, degerasimov@yandex.ru

нарушения, соматоформные и поведенческие расстройства, а также отклонения в деятельности дыхательной, пищеварительной и других систем.

Целью настоящей работы являлось исследование возможных реакций нервной системы при однократном поступлении смешанного оксида обедненного урана с водой в аспекте поведенческих реакций лабораторных животных (крыс).

Материалы и методы исследования. По литературным данным пероральное поступление ОУ из объектов окружающей среды с пищей и водой, исключая ингаляционное поступление, на территориях боевых действий могло составить 36–100 мг/человека (75 кг) [2]. В связи с этим был сделан расчет средней дозы смешанного оксида обедненного урана для однократного перорального введения крысам с водой (1 мг/кг).

Учитывая, возможность накопления соединений урана в различных структурах головного мозга (стриатуме, гиппокампе, коре больших полушарий, таламусе, среднем мозге, мозжечке и др.) [6,7,8,9,10], можно предположить, что комплекс токсических эффектов смешанного оксида обеднённого урана существенно изменяет психоневрологический статус биообъекта. Поэтому целесообразно оценить поведенческие реакции экспериментальных животных на уровне рефлексов и инстинктов, как маркер функционального состояния ЦНС.

В эксперименте 120 половозрелым крысам-самцам однократно перорально вводили

Таблица 1

Поведение животных в тесте «открытое поле»

показатель	группы	Срок исследования							
		7 сут		30 сут		90 сут		180 сут	
		x ± SD	p	x ± SD	p	x ± SD	p	x ± SD	p
горизонтальные локомоции	К	32,9±14,0	0,549	22,1±9,8	0,034	21,9±9,9	0,156	11,4±5,5	0,420
	О	29,9±13,1		31,1±12,3		27,3±8,3		13,7±4,1	
обнюхивание	К	24,9±6,9	0,390	21,8±4,0	0,033	18,6±5,7	0,655	15,1±3,9	0,151
	О	27,3±8,5		26,7±6,0		19,5±4,7		12,8±4,4	
вертикальная стойка	К	10,2±4,3	0,920	12,7±4,8	0,782	12,1±5,1	0,746	8,0±3,7	0,905
	О	10,4±4,4		12,1±5,2		11,4±4,0		8,3±3,2	
груминг (умывание)	К	3,7±1,4	0,811	0,7±0,2	0,571	2,3±1,1	0,282	1,1±0,4	0,388
	О	4,0±1,7		1,0±0,4		2,9±1,1		1,7±0,8	
замирание неподвижность	К	5,2±1,5	0,176	4,1±1,6	0,511	3,6±1,4	0,105	2,5±0,9	0,161
	О	6,6±2,9		4,5±1,6		4,5±1,2		3,3±1,1	
поворот на месте	К	9,9±3,0	0,406	9,9±3,4	0,184	9,5±2,6	0,368	6,4±2,4	0,652
	О	10,9±3,5		8,1±3,5		8,5±3,7		6,9±3,2	
эмоции (каловые болюсы)	К	2,5±1,1	0,120	2,5±1,1	0,138	2,3±1,0	0,218	2,6±1,2	0,802
	О	3,9±1,7		1,3±0,5		3,5±1,2		2,8±1,1	

Примечание: К – контрольная группа, О – опытная группа.

водный раствор смешанного оксида обедненного урана (U_3O_8+UO_2) из расчета 1 мг/кг массы тела, причём опытным группам соответствовал адекватный биологический контроль.

Учитывая токсикокинетику соединений урана в организме [3], через 7, 30, 90 и 180 суток после введения ОУ проводились исследования поведенческих актов экспериментальных животных с использованием стандартных методов: тест «Открытое поле» - для оценки двигательных и ориентировочно-исследовательских реакций, тест «Приподнятый крестообразный лабиринт» («ПКЛ»), характеризующий уровень тревожно-фобического и эмоционального состояния животных и тест «Условный рефлекс пассивного избегания» («УРПИ»), оценивающий условно-рефлекторную деятельность животных [11].

Статистическая обработка результатов исследований проводилась с использованием параметрических критериев пакетов программ Microsoft Excel 2010, Statistica 6.0 в операционной среде Windows 7. Статистически значимыми считали различия при $p<0.05$.

Результаты и обсуждение. В последнее время опубликован ряд работ, в которых кроме общеизвестных эффектов ОУ в органах-мишенях (почки, печень, костная ткань), описана нейротоксичность соединений урана [7,8,10,12,13,14].

Результаты собственного исследования поведения животных свидетельствовали, что по истечению 7 суток после введения ОУ ни один из оцениваемых показателей всех применяемых методик у животных опытной группы не обладал достоверным отличием от показателей группы биологического контроля ($p>0,05$).

Через 30 суток после начала эксперимента было выявлено достоверное ($p<0,05$) увеличение двигательной активности на 40,9% и исследовательского поведения на 22,7% у животных опытной группы в тесте «открытое поле» (табл.1). Эти изменения свидетельствуют о воздействии ОУ на структуры ЦНС ответственные за реализацию афферентной регуляции экстрапирамидной системы, обеспечивающей координацию немотивированных двигательных функций и осуществление автоматических двигательных актов (мозжечок и др.). Также отмечалось повышение эмоциональной тревожности животных опытной группы на 32,4% в тесте «ПКЛ» (табл. 2) и нарушение процессов запоминания

Таблица 2

Поведение животных в тесте «приподнятый крестообразный лабиринт»

показатель	группы	Срок исследования							
		7 сут		30 сут		90 сут		180 сут	
		x ± SD	p	x ± SD	p	x ± SD	p	x ± SD	p
общее время на свету (сек)	К	56,9±18,0	0,519	50,8±9,8	0,041	27,3±8,3	0,166	28,2±8,6	0,460
	О	43,0±13,9		34,1±12,6		39,1±11,6		23,7±9,1	
время захода в тёмный рукав (сек)	К	9,1±4,1	0,922	8,0±3,8	0,282	5,0±1,6	0,001	11,4±4,0	0,705
	О	10,2±4,3		13,1±5,2		11,2±4,0		12,1±5,1	
свешивания с открытых рукавов (кол-во)	К	3,7±1,8	0,822	4,1±1,6	0,105	1,0±0,4	0,0009	1,1±0,4	0,488
	О	4,1±1,7		3,2±1,4		5,2±1,5		0,9±0,3	
выходы на свет (кол-во)	К	3,9±1,6	0,376	4,0±1,4	0,111	2,3±1,1	0,171	1,3±0,6	0,651
	О	3,1±1,5		1,3±0,5		3,3±1,1		1,2±0,7	
переходы между рукавами (кол-во)	К	3,2±1,2	0,406	2,9±1,3	0,471	1,2±0,7	0,282	0,9±0,6	0,562
	О	2,8±1,1		2,3±1,0		2,9±1,1		1,1±0,8	

Примечание: К – контрольная группа, О – опытная группа.

Таблица 3

Поведение животных в тесте «условный рефлекс пассивного избегания»

показатель	группы	Срок исследования							
		7 сут		30 сут		90 сут		180 сут	
		x ± SD	p	x ± SD	p	x ± SD	p	x ± SD	p
время захода в тёмную камеру (сек)	К	17,1±4,9	0,319	24,1±8,6	0,241	21,9±9,1	0,566	29,2±9,6	0,464
	О	21,7±8,1		29,2±8,9		21,1±8,3		28,2±8,7	
«+» рефлекс избегания (кол-во)	К	12,1±4,1	0,322	15,9±4,9	0,045	13,9±4,0	0,891	9,0±4,2	0,688
	О	15,1±4,9		11,5±4,0		14,2±4,3		10,1±4,4	

Примечание: К – контрольная группа, О – опытная группа.

и воспроизведения навыка в методике «УРПИ» (табл. 3), которые свидетельствовали о снижении мнестических функций у животных опытной группы на 27,3% по сравнению с группой биологического контроля ($p<0,05$).

К 90 суткам эксперимента отмечалось значительное снижение тревожности и потеря осторожности на 45,2% у животных опытной группы с повышением уровня ориентировочно-исследовательской реакции на 19,5% в тесте «ПКЛ» (табл. 2) по сравнению с группой биологического контроля ($p<0,001$). При тестировании животных по методикам «Открытое поле» и «УРПИ» достоверных различий между группами выявлено не было ($p>0,05$).

На 180 сутки эксперимента результаты тестирования по применяемым методикам не выявили достоверных различий между группами сравнения ($p>0,05$).

Учитывая современные представления о физиологии ЦНС, полученные в эксперименте данные также могут быть характерны для нарушения метаболизма нейротрансмиттеров. Так, дофамин, выделяющийся в двигательных подкорковых ядрах, мозжечке и моторной коре большого мозга, является локомоторным медиатором-ингибитором, т.е. снижает спонтанную двигательную активность. Поступление растворимых соединений урана в организм крысы может приводить к снижению концентрации дофамина в различных областях мозга включая мозжечок. Также, у обследованных лиц, работающих в особых условиях зоны отчуждения Чернобыльской атомной электростанции (ЧАЭС) отмечался дефицит дофамина в структурах ЦНС, сопровождающийся псевдо-паркинсоническими явлениями [7,15].

В соответствии с современной концепцией, в основе формирования синдрома тревоги лежит нарушение баланса медиаторов нервной системы: серотонина, норадреналина и гамма–аминомасляной кислоты (ГАМК). В частности, повышенная секреции серотонина в структурах ЦНС обусловливает возникновение патологического тревожного расстройства, а истощение запасов этого нейротрансмиттера влечёт индифферентное отношение к потенциально угрожающим ситуациям. В литературе описано снижение концентрации серотонина в различных областях мозга крысы при длительном наблюдении за животными при поступлении уранил-нитрата с водой per os [7]. Кроме того, стимуляция отдельных структур лимбической системы, височных корковых зон, определенных зон моста мозга, содержащего большинство клеток норадренэргических нейронов, сопровождается реакциями страха у экспериментальных животных, а их разрушение сопровождается снижением уровня страха и агрессии. У лиц, работающих в зоне отчуждения ЧАЭС отмечалась патогенетическая связь концентрации норадреналина в структурах ЦНС с астено-депрессивными и тревожными состояниями. Выявленные закономерности были характерны для общего неспецифического синдрома дезадаптации. Также, блокада рецепторов бензодиазепинов, регулирующих метаболизм ГАМК, вызывает в эксперименте на животных острый тревожный синдром [15].

Ацетилхолиновая система играет большую роль в формировании когнитивных процессов ЦНС, а утрата холинергических нейронов в базальных ядрах головного мозга может приводить к снижению мнестических функций. Повышенная активность ацетилхолинэстеразы ЦНС при инкорпорации соединений урана в организм крысы отмеченная некоторыми исследователя-

ми косвенно характеризует влияние ОУ на модуляцию холинэргических систем мозга и может являться причиной снижения памяти [7,12].

Выводы.

1. Приведенные экспериментальные данные по оценке поведенческих реакций лабораторных животных в ответ на однократное введение ОУ per os с водой свидетельствуют о выраженном временном расстройстве интегративных функций головного мозга лабораторных животных к 30–90 суткам исследования, с восстановлением исходных показателей к 180 суткам эксперимента.

2. Эффекты ОУ в ЦНС (даже при однократном поступлении) свидетельствуют о его нейротоксичности, которая, возможно, обусловлена прямой оксидантной активностью соединений урана в отношении наиболее чувствительных структур головного мозга и нейромедиаторных систем.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аль Сабунчи Азхар. Эколого-гигиенические проблемы Ирака. Вестник РГМУ. 2009; (1): 71–73.

2. Заключение специалистов межведомственной группы экспертов по рассмотрению последствий применения силами НАТО в Югославии боеприпасов с обеднённым ураном. / Совместный Приказ Минатом РФ, МО РФ и Минздрава РФ (№ 96/81/53 от 22.02.2001.). М.: 2001.

3. *Калистратова В.С.,* ред. Радиобиология инкорпорированных радионуклидов. М.: ГНЦ РФ ФГБУ «ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России»; 2012.

4. *Bertell R.* Depleted uranium: all the questions about DU and Gulf War syndrome are not yet answered. Int. J. Health. Serv. 2006; 36(3): 503–520.

5. *Engel C.C., Hyams K.C., Scott K.* Managing future Gulf War Syndromes: international lessons and new models of care. Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci. 2006; 361(1468): 707–720.

6. *Barber D.S., Ehrich M.F., Jortner B.S.* The effect of stress on the temporal and regional distribution of uranium in rat brain after acute uranyl acetate exposure. J. Toxicol. Environ. Health A. 2005; 68(2): 99–111.

7. *Bussy C., Lestaevel P., Dhieux B., Amourette C., Paquet F., Gourmelon P.* et al. Chronic ingestion of uranyl nitrate perturbs acetylcholinesterase activity and monoamine metabolism in male rat brain. Neurotoxicology. 2006; 27(2): 245–252.

8. *Fitsanakis V.A., Erikson K.M., Garcia S.J., Evje L., Syversen T., Aschner M.* Brain accumulation of depleted uranium in rats following 3- or 6-month treatment with implanted depleted uranium pellets. Biol. Trace Elem. Res. 2006; 111(1-3): 185–197.

9. *Houpert P., Bizot J. C., Bussy C., Dhieux B., Lestaevel P., Gourmelon P.* et al. Comparison of the effects of enriched uranium and 137-cesium on the behaviour of rats after chronic exposure. Int. J. Radiat. Biol. 2007; 83(2): 99–104.

10. *Linares V.* Pro-oxidant effects in the brain of rats concurrently exposed to uranium and stress. Toxicology. 2007; 236: 82-92.

11. *Буреш Я., Бурешова О., Хьюстон Д.* Методики и основные эксперименты по изучению мозга и поведения (перевод с англ.). М.: Высшая школа; 1991.

12. *Barillet S., Adam C., Palluel O., Devaux A.* Bioaccumulation, oxidative stress and neurotoxicity in Danio Rerio exposed to different isotopic compositions of uranium. Environmental Toxicology and Chemistry. 2007; 26(3): 497–505.

13. *Jiang G.C., Aschner M.* Neurotoxicity of depleted uranium: reasons for increased concern. Biol. Trace Elem. Res. 2006; 110(1): 1–17.

14. *Lestaevel P., Romero E., Dhieux B.* et al. Different pattern of brain pro-/anti-oxidant activity between depleted and enriched uranium in chronically exposed rats. Toxicology. 2009; 258(1): 1–9.

15. *Ткаченко Н.П.* Психологический статус ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС с цереброваскулярными болезнями. Обнинск: Государственное учреждение Медицинский радиологический научный центр РАМН; 2005.

REFERENCES:

1. Al' Sabunchi Azkhar. EHkologo-gigienicheskie problemy Iraka. Vestnik RGMU. 2009; (1): 71–73 (in Russian).

2. Zaklyuchenie spetsialistov mezhvedomstvennoi gruppy ekspertov po rassmotreniyu posledstvii primeneniya silami NATO v Yugoslavii boepripasov s obednennym uranom. Sovmestnyi Prikaz Ministra RF po atomnoi energii, Ministra oborony RF i Ministra zdravookhraneniya RF (№ 96/81/53 ot 22.02.2001.) M.: 2001 (in Russian).

3. *Kalistratova V.S.* red. Radiobiologiya inkorporirovannyh radionuklidov. M.: Izd-vo FMBC im. A.I. Burnazyana FMBA Rossii; 2012 (in Russian).

4. *Bertell R.* Depleted uranium: all the questions about DU and Gulf War syndrome are not yet answered. Int. J. Health. Serv. 2006; 36(3): 503–520.

5. *Engel C.C., Hyams K.C., Scott K.* Managing future Gulf War Syndromes: international lessons and new models of care. Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci. 2006; 361(1468): 707–720.

6. *Barber D.S., Ehrich M.F., Jortner B.S.* The effect of stress on the temporal and regional distribution of uranium in rat brain after acute uranyl acetate exposure. J. Toxicol. Environ. Health A. 2005; 68(2): 99–111.

7. *Bussy C., Lestaevel P., Dhieux B., Amourette C., Paquet F., Gourmelon P.* et al. Chronic ingestion of uranyl nitrate perturbs acetylcholinesterase activity and monoamine metabolism in male rat brain. Neurotoxicology. 2006; 27(2): 245–252.

8. *Fitsanakis V.A., Erikson K.M., Garcia S.J., Evje L., Syversen T., Aschner M.* Brain accumulation of depleted uranium in rats following 3- or 6-month treatment with implanted depleted uranium pellets. Biol. Trace Elem. Res. 2006; 111(1-3): 185–197.

9. *Houpert P., Bizot J. C., Bussy C., Dhieux B., Lestaevel P., Gourmelon P.* et al. Comparison of the effects of enriched uranium and 137-cesium on the behaviour of rats after chronic exposure. Int. J. Radiat. Biol. 2007; 83(2): 99–104.

10. *Linares V.* Pro-oxidant effects in the brain of rats concurrently exposed to uranium and stress. Toxicology. 2007; 236: 82-92.

11. Buresh YA., Bureshova O., H'yuston D. Metodiki i osnovnye ehksperimenty po izucheniyu mozga i povedeniya. / Perevod s angl. – M.: Vysshaya shkola; 1991 (in Russian).

12. *Barillet S., Adam C., Palluel O., Devaux A.* Bioaccumulation, oxidative stress and neurotoxicity in Danio Rerio exposed to different isotopic compositions of uranium. Environmental Toxicology and Chemistry. 2007; 26(3): 497–505.

13. *Jiang G.C., Aschner M.* Neurotoxicity of depleted uranium: reasons for increased concern. Biol. Trace Elem. Res. 2006; 110(1): 1–17.

14. *Lestaevel P., Romero E., Dhieux B.* et al. Different pattern of brain pro-/anti-oxidant activity between depleted and enriched uranium in chronically exposed rats. Toxicology. 2009; 258(1): 1–9.

15. *Tkachenko N.P.* Psihologicheskij status likvidatorov posledstvij avarii na CHAEHS s cerebrovaskulyarnymi boleznyami. Obninsk: Izd-vo MRNC RAMN; 2005 (in Russian).

D.V. Gerasimov

ANALYSIS OF FUNCTIONAL CHANGES IN THE RODENTS CENTRAL NERVOUS SYSTEM AT A SINGLE UPTAKE OF DEPLETED URANIUM OXIDE MIXED WITH WATER

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Minsity of Health of Russia,`119991 Moscow, Russian Federation

Behavioral responses in experimental animals were studied in an experiment after a single uptake of aqueous solution of mixed depleted uranium oxide using standard techniques. The experimental research showed pronounced integrative functions disorders in the rodents brain which are associated with impacts of uranium compounds on structures providing coordination of motor acts, on conditioned reflex activity as well as anxiety-phobic and emotional state of animals. Temporary neurotoxic effects of depleted uranium may be a result of both direct oxidant activity impact of uranium compounds on neurons and consequence of their effect on the neurotransmitter metabolism .

Keywords: *depleted uranium, incorporation, brain, behavioral reaction.*

Переработанный материал поступил в редакцию 09.02.2017 г.