

УДК 616.89-02:612.014.482

Д. Мараззіті¹✉, А. Піччіні¹, Ф. Муччі¹, С. Бароні¹, К. Логановський², Т. Логановська²¹*Vidділ клінічної та експериментальної медицини, Секція психіатрії, Університет Пізи, Via Roma, 67, I-56100, Піза, Італія*²*Vidділ радіаційної психоневрології Інституту клінічної радіології Державної установи «Національний науковий центр радіаційної медицини Національної академії медичних наук України», вул. Мельникова, 53, м Київ, 04050, Україна*

ІОНІЗУЮЧА РАДІАЦІЯ: ВПЛИВ НА ГОЛОВНИЙ МОЗОК ТА НЕЙРОПСИХІАТРИЧНІ ПРОЯВИ

Останнім часом все більший інтерес спрямовується на дослідження ефектів впливу іонізуючого випромінювання (ІВ) на головний мозок, ураження якого та клінічні прояви залежать від радіаційної дози. Ці ефекти виникають внаслідок поєднання атеросклерозу, серцево-судинних і цереброваскулярних порушень та нейродегенеративних процесів. Крім того, тривають дискусії щодо можливого ураження головного мозку після медичного опромінення рентгенівським та іншими випромінюваннями при процедурах, що застосовуються в інтервенційній радіології та ядерній медицині, - як у пацієнтів, так і медичних працівників. Метою цієї роботи є узагальнення літературних даних стосовно церебральних ефектів іонізуючого випромінювання з особливим акцентом на дослідженнях наслідків Чорнобильської катастрофи і розглядом можливих патофізіологічних механізмів деяких нервово-психічних розладів.

Ключові слова: іонізуюче випромінювання, головний мозок, Чорнобильська катастрофа, психоневрологічні розлади, нейрогенез, гіпокамп, нейрозапалення, атеросклероз.

Проблеми радіаційної медицини та радіобіології. 2016. Вип. 21. С. 64–90.

D. Marazziti¹✉, A. Piccinni¹, F. Mucci¹, S. Baroni¹, K. Loganovsky², T. Loganovskaja²¹*Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale Section of Psychiatry, University of Pisa, Via Roma, 67, I-56100, Pisa, Italy*²*Department of Radiation Psychoneurology, Institute of Clinical Radiology, State Institution "National Research Center for Radiation Medicine of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", 53 Melnikova Street, Kyiv, 04050, Ukraine*

Ionizing radiation: brain effects and related neuropsychiatric manifestations

Recently, an increasing interest has been directed towards the investigation of brain effects of ionizing radiation (IR), as it is now evident that, depending on the doses, the damages character and severity, as well as clinical manifestations are different. They are generally considered to be the result of a blending of atherosclerotic, cardiovascular, cerebrovascular and neurodegenerative processes. Further, an ongoing debate has been opened on the possible brain abnormalities following medical radiation from X-ray in interventional radiology and nuclear medicine procedures that would involve both patients and medical workers. The aim of the present paper is to summarize literature data on brain effects of IR exposure, with a special focus on those gathered by some of the authors after the Chernobyl nuclear plant disaster, and how they can be related to the pathophysiology of different neuropsychiatric disorders.

Key words: ionizing radiation, brain, Chernobyl disaster, neuropsychiatric disorders, neurogenesis, hippocampus, neuroinflammation, atherosclerosis.

Problems of radiation medicine and radiobiology. 2016;21:64-90.

✉ Мараззіті Донателла, e-mail: dmarazzi@psico.med.unipi.it

ВСТУП

Іонізуюче випромінювання (ІВ) постійно присутнє в навколишньому середовищі – повітрі, воді, харчових продуктах, ґрунті та всіх живих організмах. Значна частина середньої річної дози опромінення, яку отримують люди, формується саме завдяки природним джерелам ІВ. Кожна людина у світі зазнає радіаційного впливу в середній дозі $2,4 \text{ мЗв} \cdot \text{рік}^{-1}$ від природного фону радіоактивності. Однак в деяких районах різних країн світу природна доза опромінення може бути від 5 до 10 разів вища. Іншим джерелом опромінення є медичне опромінення від рентгенівських променів в інтервенційній радіології і процедур ядерної медицини. Це вважається найбільшим штучним джерелом опромінення, вплив якого оцінюється у середній ефективній дозі $3,0 \text{ мЗв}$ на людину в рік, що відповідає радіологічному ризику 150 рентгенографій грудної клітини [1, 2]. Біологічні ефекти радіації у медичній радіології можна розподілити за такими кластерами: ефекти малих доз ($< 100 \text{ мЗв}$), які зазвичай можливі при гострих медичних діагностичних впливах; ефекти помірних доз ($100\text{--}1000 \text{ мЗв}$), що можливі при багаторазовому або кумулятивному професійному фракціонованому опроміненні, наприклад, у інтервенційних радіологів (кардіологів, рентгенонейрохірургів та ін.); ефекти великих доз ($> 1 \text{ Зв}$ або 1 Гр) опромінення, які представляють особливий інтерес у променевої терапії [3]. Проте, крім пацієнтів, підвищеної уваги потребує близько 30 мільйонів медичних працівників, які зазнають професійного опромінення [1].

Якщо протягом багатьох років основний інтерес було зосереджено навколо ефектів доз променевої терапії і більшість науково-практичних даних стосувалися саме цього, тепер очевидно, що нам необхідно глибоке дослідження впливу малих та помірних доз ІВ [4]. Існує ортодоксальне уявлення в медичній радіології, що радіаційне ураження центральної нервової системи (ЦНС) можливе тільки за дії доз, які перевищують $10\text{--}50 \text{ Гр}$, а некротичне радіаційне ураження головного мозку спостерігається при локальному опроміненні в дозах понад 70 Гр . Толерантна доза на головний мозок вважається між 55 і 65 Гр , тоді як фракційна толерантна доза дорівнює 2 Гр . Первинне радіаційне ураження ЦНС при опроміненні всього тіла діагностували при опроміненні у дозах більше 100 Гр , коли виникав стан, названий «церебральною формою гострої променевої хвороби (ГПХ)», в той час як вторинне радіаційне ураження ЦНС діагностували при опроміненні всього тіла у дозах $50\text{--}100 \text{ Гр}$ («токсемічна форма ГПХ»). Дозу опромінення всього тіла $2\text{--}4 \text{ Гр}$ вважали порогом радіаційно-індукованих нейроанатомічних уражень. З ін-

INTRODUCTION

Ionizing radiation (IR) is permanently present throughout the environment, in the air, water, food, soil and in all living organisms. A large proportion of the average annual radiation dose received by people results from natural environmental sources. Each member of the world population is exposed, on average, to $2.4 \text{ mSv} \cdot \text{y}^{-1}$ of IR from natural sources, however, in some areas of different countries of the world, the natural radiation dose may be 5 to 10-times higher. Another source of IR is the medical radiation from X-rays in interventional radiology and nuclear medicine procedures. This is considered the largest man-made source of radiation exposure accounting for a mean effective dose of 3.0 mSv per capita per year, similar to the radiological risk of 150 chest X-rays [1, 2]. The biological radiation effects in medical radiology can be clustered in low dose effects ($< 100 \text{ mSv}$), generally reached with acute medical diagnostic exposures; moderate dose effects ($100\text{--}1000 \text{ mSv}$) effects, reached with chronic repetitive or cumulative professional fractionated exposures, for instance in interventional radiologists (cardiologists, roentgenneurosurgeons, etc.); and high dose ($> 1 \text{ Sv}$ or 1 Gy) exposures, of particular interest in radiotherapy [3]. However, besides patients, a similar warning would involve about 30 million medical workers that are professionally exposed to radiation [1].

If for years, the main interest was around the radiotherapy dose range and most of the available data were on this topic, it is now evident that we need a deep investigation of the effects of moderate/low IR doses [4]. There is an embedded opinion in medical radiology that IR damage of the Central Nervous System (CNS) is possible only after doses exceeding $10\text{--}50 \text{ Gy}$, as brain radiation necrosis was observed upon the local irradiation in doses over 70 Gy . Brain tolerant dose is considered to be between 55 and 65 Gy , while the fractional tolerant dose around 2 Gy . Primary CNS damage under the whole-body radiation exposure is generally diagnosed only if the doses exceed 100 Gy , a condition called «cerebral acute radiation sickness (ARS)», while secondary radiation damage of CNS is diagnosed with $50\text{--}100 \text{ Gy}$ (toxic ARS form). The total-body dose of $2\text{--}4 \text{ Gy}$ is considered as the threshold for radiation-induced neuroanatomical abnormalities. On the other hand, since the first

шого боку, ще у першій половині минулого століття морфологічні нейронні порушення були виявлені вже після опромінення всього тіла в дозах 0,25–1 Гр, а також значення дози 0,5 Гр було названо «червоною рисою» радіаційного ураження ЦНС з первинними нейрональними порушеннями. Стабільні порушення мозкової електричної активності спостерігалися з 0,3–1 Гр і зростали пропорційно до поглинутої дози. Дисфункція ЦНС можлива навіть й при впливі менших доз ІВ, ніж тих, які призводять до низки церебральних і поведінкових ефектів після 1–6 Гр загального опромінення тіла. В доповіді НКДАР ООН (1982) зазначалося, що прогресуюча дегенерація кори головного мозку відбувається після загального опромінення в дозах 1–6 Гр [5, 6].

Останнім часом вважається, що уявлення про чутливість ЦНС до ІВ в значній мірі були занижені, та накопичується зростаюча кількість доказів радіаційно-асоційованої дисфункції ЦНС за допомогою електрофізіологічних, біохімічних та/або поведінкових параметрів [7]. Стають доступними безліч інтригуючих нейрорадіобіологічних даних про молекулярно-біологічні шляхи радіаційного пошкодження головного мозку. Таким чином, навіть ті вчені, які були налаштовані скептично до радіоуразливості ЦНС, були змушені переглянути свою думку на користь особливої радіочутливості головного мозку [8].

Новітні патогенетичні концепції відкрили несподівані сценарії радіоцеребральних ефектів залежно від радіаційної дози. Краніальне опромінення людини зумовлює визнаний підвищений ризик розвитку катаракти кришталика ока, церебрального атеросклерозу і раку головного мозку [3]. Вплив радіації на когнітивні функції, особливо в діапазоні малих та помірних доз, набагато менш зрозумілий. Це важлива відмінність, оскільки дози променевої терапії (>2 Гр), що відповідають радіаційному ризику еквівалентному 100 000 рентгенографій грудної клітини, зумовлюють «горіння» тканини хоча опік без болю і без нагрівання. При діагностичному або професійному опроміненні кумулятивні дози можуть варіювати в широких межах, але зазвичай залишаються нижче 500 мЗв або 0,5 Гр, що відповідає 25 000 рентгенографій грудної клітини, тобто є дозами «потепління», які не мають взагалі ніяких гострих значущих ефектів, але вони можуть спровокувати довгострокові наслідки. Когнітивні, психологічні та психіатричні ефекти були добре описані при радіотерапевтичних дозах, але не для середніх та малих [9].

Метою цієї роботи було розглянути основну сучасну літературу з радіоцеребральних ефектів та їх

half of the last century, neuronal morphology abnormalities were found just after exposure to 0.25–1 Gy of total-body irradiation, and dose value of 0.5 Gy has been called «the red line» of CNS radiation damage with primary neuronal injuries. Stable disorders of cerebral electrical activity were observed with 0.3–1 Gy doses and with an increment proportionally to the absorbed dose. CNS dysfunctions are possible even with the exposure to lower IR doses that may lead to multiple cerebral and behavioral effects following 1–6 Gy total-body irradiation. It is stated in the UNSCEAR 1982 report that progressing cortex degeneration occurs after exposure to 1–6 Gy of IR [5, 6].

Currently, it is believed now that CNS sensitivity to IR has been largely underestimated, and increasing data are accumulating on its radiation-associated dysfunctions by means of electrophysiological, biochemical and/or behavioral parameters [7]. A lot of intriguing neuroradiobiological data on molecular-biological pathways of radiation brain damage has recently become available. Thus, even those scientists who were skeptical on CNS vulnerability to IR were forced to reconsider their opinion in favor of peculiar brain radiosensitivity [8].

Obviously, these novel concepts open unexpected scenarios of radiocerebral effects, as it is now evident that the different effects are dose-dependent. Cranial irradiation in humans implies a recognized increased risk for eye lens cataract, neurovascular atherosclerosis, and brain cancer [3]. The effects of radiation on cognitive functions, especially in the low-to-intermediate dose range, are much less clear. This is an important distinction, since the radiotherapy doses are in excess of 2 Gy, corresponding to a dose risk equivalent of 100,000 chest X-rays, produce tissue «burning» although a burn with no pain and no heat. With diagnostic or occupational exposures, cumulative doses may vary widely but usually remain below 500 mSv or 0.5 Gy, which correspond to 25,000 chest X-rays, a «warming» dose which has generally no acute detectable effects, but may provoke long-lasting consequences. Cognitive, psychological and psychiatric effects have been well described with radiotherapy doses, but not to intermediate/low ones [9].

The **aim** of the present paper was to review the main current literature on brain effects of IR and their

взаємозв'язку з нервово-психічними розладами, а також інтегрувати їх з даними дослідників після Чорнобильської катастрофи. Обговорюються особливі потреби в цій галузі з точки зору можливої профілактики. Критеріями включення літератури до огляду було її рецензування.

НЕЙРОПСИХІАТРИЧНІ ЕФЕКТИ КРАНІАЛЬНОЇ ПРОМЕНЕВОЇ ТЕРАПІЇ

Використання X-променів (рентгенівських променів) у медичних цілях є найбільш поширеною причиною опромінення головного мозку людини. До того ж, якщо діагностичні пристрої обробки зображень (наприклад, комп'ютерна рентгенівська томографія (КТ)), опромінюють головний мозок у малих дозах, то у променевої терапії, яка широко використовується для лікування або паліативної курації широкого розмаїття первинних і метастатичних пухлин головного мозку, застосовують опромінення у значно більших дозах. Оскільки виживання покращилося, більше уваги стали приділяти захворюваності у віддалений період після радіотерапії. З 1930 року, коли вперше був описаний радіаційно-індукований церебральний некроз [10], ефекти радіотерапії були в значній мірі досліджені не тільки лише на саму пухлину, але й її вплив на глобальну нейрофізіологію, а також когнітивну і емоційну сфери [11–13]. Хоча й відбувалося поступове зниження призначеної радіаційної дози, що призвело до зниження частоти радіаційного некрозу головного мозку при радіотерапії, ризик лейкоенцефалопатії і нейрокогнітивного дефіциту продовжує залишатися серйозною проблемою [13]. Існує консенсус, що наслідки радіотерапії найбільш виражені у дітей, в яких розвиваються порушення пізнавальної здатності з серйозним зниженням коефіцієнта інтелектуальності (Intellectual Quotient, IQ). Проте, це, здається, пов'язане з базовим IQ і віком, в тому сенсі, що чим нижче IQ і вік на вихідному рівні, тим більше зниження IQ після радіотерапії. З нейропсихологічної точки зору, зниження IQ було зумовлено погіршенням оперативної пам'яті урадіотерапевтично пролікованих дітей у віці 9 років і старше, а не впливом на когнітивні процеси [14].

У дорослих виникнення клінічних та неврологічних симптомів варіює від декількох хвилин після опромінення до 30 років після завершення лікування. Гострі побічні ефекти, які відбуваються протягом двох тижнів з початку радіотерапії, включають головний біль, нудоту і сонливість. Ранні ефекти радіотерапії спостерігали між 2-м тижнем і 3–4-м місяцями, які оцінили як легкі і короткочасні [15]. Було висловлено припущення, що рання

relationship with neuropsychiatric disorders, and to integrate them with data gathered by some of the authors after the Chernobyl nuclear power plant disaster. Again, the special needs in this field in terms of possible prevention will be discussed. Peer reviewed publications were the inclusion criteria in this review.

NEUROPSYCHIATRIC EFFECTS OF CRANIAL RADIOTHERAPY

The use for medical purpose of X-ray represents the most frequent way of exposure to IR for the human brain. Besides to diagnostic imaging devices (i.e., computed tomography (CT) scans), which expose the brain to low doses of IR, the radiotherapy or radiation therapy (RT), commonly used as curative and/or palliative therapeutic tool in the treatment of a wide variety of primary and metastatic brain tumors, is associated with the most relevant IR doses. As survival has improved, more attention has been directed towards long-term treatment-related morbidity. Since 1930 when, for the first time, it was described radiation-induced cerebral necrosis [10], RT has been largely investigated not only for its effects on tumor outcome, but also for its effects on the global neurophysiology, as well as on cognition and emotions [11–13]. Although the administered doses have been reduced progressively, while leading to a lower incidence of radiation necrosis, the risk of leukoencephalopathy and neurocognitive deficit continues to be a major concern [13]. It is commonly agreed that the effects of RT are most pronounced in children with an impairment of their cognitive ability with a severe decline of the intellectual quotient (IQ). However, this seems to be related to the baseline IQ and age, in the sense that the lower IQ and age at baseline, the greater the IQ decline. From a neuropsychological point of view, the decline of the IQ was linked to the impairment of the working memory in RT-treated children at age 9 and older, with no effect on cognitive processes [14].

In adults, the occurrence of clinical and neurological symptoms varies from a few minutes after irradiation up to 30 years after treatment completion. Acute side effects, which occur within two weeks from the beginning of RT, include headache, nausea and drowsiness. The early-delayed phase of RT occurring between the 2nd week and the 3rd–4th month is considered to be mild and temporary [15]. It has been proposed that

відстрочена неврологічна фаза містить минуше порушення мережі семантико-асоціативної пам'яті [13, 16]. За двома оцінками семантичної пам'яті були виявлені порушення витягу подальшого кодування з довготривалої пам'яті слів, які були пред'явлені аудиторно, та визнання великого набору поіменованих картинок. Радіотерапевтично зумовлені порушення гліального мітозу, особливо олігодендроцитів, призводять до тимчасової демієлінізації і вже згаданого нейрокогнітивного дефіциту [17–19]. Крім того, відносно ефектів раннього періоду після радіотерапії деякі автори повідомили про зміни пам'яті на нові конфігуральні відносини у відриві від інших когнітивних порушень, і ці зміни були пов'язані з пошкодженням гіпокампу [18–20]. Проте у 21 хворого з низькодиференційованими пухлинами головного мозку за визначенням серійних коефіцієнтів переносу намагніченості ніяких істотних ранніх ефектів радіотерапії на гіпокамп не виявили [13].

Віддалені наслідки радіотерапії, які виникають через шість місяців та більше після опромінення, характеризуються послабленням когнітивних функцій і рентгенологічно-видимими невропатологічними змінами, і це вважається незворотнім і прогресивним. Когнітивний спад спостерігається приблизно у 50 % хворих з пухлинами головного мозку, починаючи з шести місяців після лікування [21, 22]. Ретроспективні дослідження або описи клінічних випадків свідчать про наявність неврологічних симптомів, таких як атаксія, втрата пам'яті, і навіть недоумство внаслідок радіотерапії головного мозку [21–23]. В цілому, гіпокампально-пов'язані функції навчання, пам'яті і обробки просторової інформації виглядають найбільш порушеними у віддалений період після радіотерапії [24–25]. Тим не менш, у деяких проспективних дослідженнях відмічено поліпшення або, принаймні, не знайдено жодного суттєвого порушення когнітивних процесів впродовж двох–чотирьох років після радіотерапії [13, 26, 27]. Навпаки, більш релевантні когнітивні порушення були описані у період від п'яти до семи років після лікування [25, 28]. У вибірці з 27 пацієнтів з низько диференційованими пухлинами, не було виявлено значних нейропсихологічних порушень протягом п'яти років після опромінення, коли було виявлено значне погіршення у вивченні нових візуальних конструкцій. Протягом перших трьох років після опромінення за даними магнітно-резонансної томографії (МРТ) виявили деяку гіперінтенсивність білої речовини та атрофію, що зникли на шостий рік після радіотерапії [25]. В патологоанатомічному дослідженні 25 пацієнтів з гліомами знайшли відповідні ушкодження головного мозку,

the early-delayed neurological phase consists in transient damage of the semantic associative memory network [13, 16]. The two measures of semantic memory found to be impaired were the postencoding retrieval from long-term memory of words auditorily presented and recognition of a large set of nameable pictures. A RT-related disruption of glial mitosis, especially of oligodendrocytes, would result in a temporary demyelination and would account for the already-mentioned neurocognitive deficits [17–19]. Further, during the early-delayed RT period, some authors reported alterations of the memory for new configural relationships dissociated from other cognitive changes, and related to hippocampal damage [18–20]. However, in 21 patients with low-grade brain tumors, no significant early-delayed RT effects on the hippocampus were detected by using serial magnetization transfer ratios [13].

The late-delayed RT damage, which typically begins six months and later on after RT, is characterized by debilitating cognitive impairment and radiographically-visible neuropathological changes, and it is considered to be irreversible and progressive. A cognitive decline occurs in about 50% of brain tumor patients starting six months after treatment [21, 22]. Retrospective studies or case reports described neurological symptoms, such as ataxia, memory loss, and even dementia following brain RT [21–23]. Overall, the hippocampal-related functions of learning, memory, and spatial information processing seem to be those more affected during the late-delayed, RT-related phase [24–25]. However, some subsequent prospective studies reported improvement or, at least, no significant impairment of cognitive processes two–four years after treatment [13, 26, 27]. On the contrary, a more relevant cognitive impairment was described between five and seven years post-treatment [25, 28]. In a sample of 27 patients with a low-grade tumor, no significant decline in neuropsychological measures was detected up to the fifth year post-treatment control, when a significant impairment in learning of novel visual designs was revealed. During the first three post-treatment years, MRI showed some white matter hyperintensities and atrophy that leveled off up to the sixth year end-point [25]. In a post-mortem study including 25 patients affected by

починаючи від пізнього відстроченого радіаційного некрозу до демієлінізації і пошкодження мозкової тканини в безпосередній близькості від пухлини. В іншому дослідженні, проведеному у 33 дорослих пацієнтів з пухлинами головного мозку, протягом від 6 до 25 років після радіотерапії у більшості пацієнтів були виявлені різного ступеня вираженості ознаки пізньої нейротоксичності і нейроендокринних порушень, в тому числі зміни білої речовини, атрофія і лакунарні ураження [22]. Крім того, в двох дослідженнях із використанням позитронно-емісійної томографії (ПЕТ), знайдено знижений метаболізм амінокислот у сірій речовині на віддалених від пухлини ділянках головного мозку через кілька місяців після радіотерапії [29].

ВПЛИВ ВЕЛИКИХ ДОЗ ІВ НА ПСИХІЧНЕ ЗДОРОВ'Я І НЕЙРОПСИХІАТРИЧНІ ПРОЯВИ

У ретроспективному дослідженні населення Рочестера ніякого зв'язку не було виявлено між радіотерапією і хворобою Альцгеймера [30]. В американському дослідженні пацієнтів, які зазнали краніальної радіотерапії, частота деменції знаходилася у діапазоні від 1,9 до 5,1 %, що не відрізнялося від загальної популяції [23].

У небагатьох проведених дослідженнях, де вивчали можливе виникнення депресії після краніальної радіотерапії, не було виявлено зв'язку депресії з опроміненням [24, 25]. На ранній фазі після опромінення радіаційно-асоційовані когнітивні порушення не супроводжувалися депресією [13, 25]. Проте, депресія з'являється на 4-й і 6-й рік після лікування, що, можливо, пов'язано з втомою і когнітивними порушеннями [25]. У будь-якому випадку, узгоджувальні дані досліджень на тваринах показали, що опромінення голови може викликати відповідне ушкодження тих ділянок гіпокампу, які мають вирішальне значення для нейрональної пластичності і впливають на пам'ять, навчання, емоції та реакції на стрес [31].

В останнє десятиріччя окреслена низка психічних розладів, включаючи депресію, біполярні розлади і шизофренію та їх лікування, які пов'язані з порушеннями нейрогенезу, особливо на рівні гіпокампу [31, 32]. Тому, цілком імовірно, що зниження нейрогенезу може виявитися тригерним чинником у вразливих осіб для виникнення таких психічних розладів і негативно вплинути на їх клінічний перебіг і результати лікування. Це може бути особливо актуальним для шизофренії, яка в даний час вважається багатофакторним нейродегенеративним захворюванням, де нейробіологічна генетична схильність може

gliomas, relevant brain damages were reported ranging from late delayed radiation necrosis to demyelination and injury of brain tissue in the proximity of the tumor. In another study performed in 33 adult brain tumor patients between 6 and 25 years following RT, varying degrees of late neurotoxicity and neuroendocrine disturbances were detected in most patients, including white matter changes, atrophy and lacunar lesions [22]. Further, in two PET studies, a decreased amino acid metabolism in the gray matter remote from the tumor was demonstrated several months after RT [29].

IMPACT OF HIGH DOSES OF IR ON MENTAL HEALTH AND NEUROPSYCHIATRIC MANIFESTATIONS

In a retrospective research involving the general population of Rochester, no association was found between RT and Alzheimer's disease (AD) [30]. Another US study carried out in subjects exposed to whole brain RT reported an incidence of dementia ranging between 1.9 and 5.1 %, not different from that of the general population [23].

In the few studies exploring the possible occurrence of depression after cranial irradiation, no relationship was detected [24, 25]. In the early-delayed phase, the cranial irradiation-related cognitive changes were not accompanied by depression [13, 25]. However, depression seemed to occur between the 4th and 6th year after the treatment, possibly related to fatigue and cognitive impairment [25]. In any case, convergent data from animal studies showed that cranial irradiation can provoke relevant damage of the hippocampal areas which are crucial for neuronal plasticity and, as such, for memory, learning, emotions and stress response [31].

Interestingly, in the last decade, different psychiatric disorders, including depression, bipolar disorder and schizophrenia, and their treatment have been related to neurogenesis disturbances, especially at hippocampal level [31, 32]. Therefore, it is plausible that the reduction of neurogenesis could predispose vulnerable individuals to the onset of psychiatric disorders and negatively influence the course of their symptoms and treatment outcome. This could be especially true for schizophrenia that is now considered a multifactorial neurodegenerative illness, where neurobiological genetic predispo-

бути як спровокована екологічними стресорами, так і безпосередньо викликана останніми. Існують докази підвищеної захворюваності на розлади спектру шизофренії після впливу атомного бомбардування або навколишнього середовища з високим природним рівнем радіоактивності [33]. Було повідомлено про значно підвищену поширеність шизофренії в тих, хто виживу Нагасакі [34]. Поширеність шизофренії становила близько 6 %, що значно вище, ніж виявлено в загальній популяції, де за оцінками, вона становить близько 1 % [35]. На жаль, це дослідження має ряд методологічних обмежень в зв'язку з тим, що у «Дослідженні протягом життя» (Life Span Study, LSS) Дослідницького фонду радіаційних ефектів (Radiation Effects Research Foundation, RERF) в Японії не включені дані про тяжкі психічні розлади. Крім того, ці результати були отримані шляхом об'єднання реєстру шизофренії відділу нейропсихіатрії, Медичної школи Університету Нагасакі, з реєстром LSS. Проте, реєстр шизофренії було створено лише у 1960 році, і тому неможливо розрахувати щорічні темпи захворюваності з моменту атомного вибуху в 1945 році. У той же час, опромінення в дорослому віці було запропоновано в якості нової моделі шизофренії [36].

ВПЛИВ МАЛИХ ТА ПОМІРНИХ ДОЗ НА ПСИХІЧНЕ ЗДОРОВ'Я І НЕЙРОПСИХІАТРИЧНІ ПРОЯВИ

Виявили значне збільшення захворюваності на шизофренію в Чорнобильській зоні відчуження, починаючи з 1990 року: 5,4 випадку на 10 000 персоналу Чорнобильської зони відчуження в порівнянні з 1,1 на 10 000 в Україні у 1990 році. Було запропоновано, що розвиток розладів шизофренічного спектру в учасників ліквідації наслідків аварії (УЛНА) на Чорнобильській АЕС (ЧАЕС) є наслідком радіаційно-індукованої лівої лобно-скроневої кортико-лімбічної дисфункції [37].

Нейропсихіатричні розлади після аварії на ЧАЕС є етіологічно гетерогенними через об'єднання ефектів ІВ із соціальними змінами і традиційними чинниками ризику, такими, як вік. Існує дозо-залежний ексцес захворювань ЦНС і органів чуття, вегето-судинної дистонії (ВСД), артеріальної гіпертензії та цереброваскулярних захворювань в УЛНА 1986–1987 років. Найбільш значущою патологією є цереброваскулярні захворювання (особливо, атеросклероз судин головного мозку) і когнітивний дефіцит [38]. Це узгоджується з даними про виживших після атомних бомбардувань [39].

sition can be provoked by environmental stressor, while resulting in the occurrence of the disorder. There is evidence of an increased incidence of schizophrenia spectrum disorders following exposure to atomic bombing radiation, or environment with high natural IR level [33]. In fact, a significant enhanced prevalence of schizophrenia has been reported in the survivors in Nagasaki [34]. The prevalence of schizophrenia was about 6%, significantly higher than that found in the general population where it is estimated to be about 1% [35]. Unfortunately, this study has several methodological limitations due to the fact that the Life Span Study (LSS), started by the Radiation Effects Research Foundation (RERF) in Japan did not include data on severe mental disorders. In addition, the findings were obtained combining the schizophrenia register of the Department of Neuropsychiatry, University School of Medicine of Nagasaki, with the LSS register. However, the schizophrenia register had been operative only since 1960 and it was not possible to calculate annual inception rates back to the A-bombing in 1945. At the same time, irradiation in adulthood was proposed as a new model of schizophrenia [36].

IMPACT OF LOW-TO-MODERATE DOSES ON MENTAL HEALTH AND NEUROPSYCHIATRIC MANIFESTATIONS

There was a significant increase in the incidence of schizophrenia in the Chornobyl exclusion zone area starting from the 1990: 5.4 per 10,000 in the Chornobyl exclusion zone personnel versus 1.1 per 10,000 in Ukraine in 1990. It was, thus, proposed that the development of schizophrenia spectrum disorders in Chornobyl clean-up workers was the consequence of a radiation-induced left fronto-temporal cortical-limbic dysfunction [37].

In any case, neuropsychiatric disorders following the Chornobyl disaster with no doubt are etiologically heterogeneous due to the combining effects of the IR coupled with social changes and traditional risk factors, such as age. According to available data, a significant dose-related increase of the CNS and sensorial organs disturbances, vegetative-vascular dystonia, arterial hypertension and cerebrovascular diseases, was observed in clean-up workers of 1986–1987 working period. The most relevant pathologies are cerebrovascular pathology (especially, cerebral atherosclerosis) and cognitive deficit [38]. This is consistent with data on atomic bomb survivors [39].

Існує дуже цікавий та інтригуючий кластер експериментальних досліджень, в якому показано, що вплив малих доз ІВ у пренатальний період може бути етіологічним фактором шизофренії [40–44]. Крім того, серед 1867 опромінених осіб *in utero* в результаті атомного бомбардування в Нагасакі, у 18 пацієнтів (0,96 %) розвинулася шизофренія. Її поширеність була значно вищою у людей, які зазнали радіаційного впливу в другому триместрі вагітності, ніж у осіб, які зазнали опромінення в третьому триместрі вагітності. Чим ближче вони були до епіцентру, тим вище була поширеність шизофренії, але статистично значущою лінійної залежності не спостерігалось. Проте, дане дослідження не змогло дати відповіді на питання, чи є вплив атомного бомбардування у пренатальний період чинником ризику розвитку шизофренії [45].

Висловлено припущення, що внутрішньоутробно опромінені в результаті аварії на ЧАЕС потенційно мають підвищений ризик розвитку шизофренії [33, 46]. Виявлено, що частота шизофренії вище у людей, які живуть в регіоні Семіпалатинського атомного полігону в Казахстані. Близько 29 % пацієнтів із психічними розладами, які проживають в цьому районі, хворіли на шизофренію [33]. Проте, у недавньому дослідженні більше 10 000 осіб, які зазнали опромінення голови в дитячому віці для лікування стригучого лишая, в якому оцінювали можливий зв'язок між впливом ІВ і шизофренією, не було виявлено ексцесу частоти захворювання в порівнянні з двома групами, які не зазнали дії ІВ [47].

Результати досліджень професійного або аварійного впливу ІВ мають великий потенційний інтерес, але ці результати обмежені і суперечливі. Доступні дані щодо атомних бомбардувань Хіросіми і Нагасакі, радіаційних аварій у Три Майл Айленді, Чорнобилі, Фукусімі та ін., ядерних працівників та працівників в галузях медико-біологічних дисциплін (біологи, радіологічні лаборанти, радіологи та фахівці візуалізації, ветеринари та ін.). Є дві різні моделі впливу: відносно великі дози (до 4 Гр) протягом відносно короткого періоду часу, а також відносно малі дози (від 5 мГр до < 0,5 Гр) протягом більш тривалого періоду. Деякі автори [48] повідомили про відсутність зв'язку між радіаційним впливом (< 4 Гр) і слабоумством серед 2286 осіб похилого і старечого віку, які пережили атомне бомбардування, за відсутністю різниці частоти деменції між групами осіб, які зазнали опромінення у дозах <5 мГр, 5–499 мГр та >500 мГр. Професійне опромінення пов'язане зі смертю при слабоумстві тільки у ядерних працівників, але не у радіологів і

There is a very interesting and intriguing cluster of experimental studies testifying that exposure to low doses of IR in the prenatal period could be an etiological factor of schizophrenia [40–44]. Moreover, among 1867 prenatally exposed individuals as a result of A-bombing in Nagasaki, 18 subjects (0.96%) had developed schizophrenia later in life. The prevalence was significantly higher in people exposed in the second trimester of pregnancy than in those exposed in the third trimester. The closer they had been to the hypocentre, the higher was the prevalence, but no statistically significant linear relationship was seen. However, this investigation could not clarify the nature of exposure to A-bomb radiation as a risk factor for schizophrenia in the prenatal period [45].

Further, prenatally irradiated persons after the Chernobyl accident were considered to be at possible increased risk for schizophrenia [33, 46]. In addition, the incidence of schizophrenia was found to be higher in people living in the region of the Semipalatinsk nuclear weapon testing area in Kazakhstan. In fact, about 29% of patients with mental disorders living in the area were affected by schizophrenia [33]. However, in a recent study evaluating the possible association between exposure to IR and schizophrenia, a group of more than 10,000 subjects exposed to head irradiation during childhood for treatment of tinea capitis did not show a higher incidence of the disorder, in comparison with two matched groups that had not been exposed to IR [47].

The studies on occupational or accidental exposures to IR are of great potential interest, but the evidence is limited and conflicting. The available data come from Hiroshima and Nagasaki atomic bombing, Three-Miles Island, Chernobyl, Fukushima, and other radiation accidents, nuclear workers and personnel in medical and biological fields (biologists, radiology technicians, radiologists and imaging practitioners, veterinarians, etc.). There are two different models of exposure: relatively high doses (up to 4 Gy) over a relatively brief period of time, and relatively low doses (from 5 mGy up to <0.5 Gy) over a much longer period of time; Some authors [48] reported no relationship between radiation exposure (<4 Gy) and dementia in 2286 ageing atomic bomb survivors, with no difference in incidence between the <5 mGy, 5–499 mGy, and >500 mGy groups. Occupational exposure to radiation was associated with death from dementia only in nuclear weapons

техніків [49]. Аналіз результатів досліджень в 15 країнах персоналу ядерної промисловості (середня кумулятивна доза 20,7 мЗв) дозволив розрахувати надлишковий відносний ризик (Excess Relative Risk, ERR) смертності на 1 Зв від усіх неонкологічних захворювань, який становить 0,24 (95 % довірчий інтервал (ДІ) -0,23; 0,78) і серцево-судинних захворювань, як 0,09 (-0,43; 0,70). Цікаво, що найвищі ризики мали більш молоді працівники [50], про що вже повідомлялося стосовно УЛНА на ЧАЕС [5]. Встановлена сильна асоціація також між смертністю від хвороб системи кровообігу і малими та середніми дозами ІВ. Було висловлено думку про те, що радіаційно-асоційована смертність може бути майже вдвічі більшою, ніж в даний час оцінюється на основі смерті від раку (яка знаходиться у діапазоні від 4,2 до 5,6 % на 1 Зв для цієї популяції) [51].

У дослідженні жінок-робітниць з 12 американських заводів по виробництву ядерної зброї було виявлено несподіване збільшення смертності при психічних розладах [52]. Найбільш поширеним діагнозом була деменція, на частку якої припадала 91 смерть з у цілому 166 випадків смерті при психічних розладах. У гніздовому дослідженні «випадок—контроль» в об'єднаній когорті 67 976 жінок — ядерних робітниць дози опромінення (зазвичай менші 100 мЗв і часто порядку 10 мЗв) були пов'язані з відношенням шансів (Odds Ratio, OR) смерті при деменції. І максимальне річне відношення шансів (OR = 2,11, 95 % ДІ = 0,98; 4,40), і сумарні дози опромінення протягом життя (OR = 2,09, 95% ДІ = 1,02; 4,29) були пов'язані зі смертю при деменції. Значні тенденції доза-ефект присутні в обох випадках [53]. Ці результати узгоджуються з повідомленнями про когнітивні порушення після впливу радіації в УЛНА на ЧАЕС [5–8, 37, 38, 54–59].

Крім того, було виявлено збільшення захворюваності на розсіяний склероз в 2005–2010 роках у Північно-Західному регіоні України, які в найбільшому ступені постраждали від радіоактивних випадін в результаті аварії на ЧАЕС. Найвищий рівень захворюваності на розсіяний склероз був виявлений у Західних (71,8 на 100 000 населення) та Центральних (59,0 на 100 000) областях України у порівнянні з 18,0–44,0 на 100 000 у Південно-Східних областях. Таким чином, можна припустити, що вплив радіонуклідів є посилюючим фактором ризику розсіяного склерозу, тому що захворюваність на нього зросла в цих областях після катастрофи [60].

Поточна оцінка стану психічного здоров'я і нейропсихіатричних наслідків катастроф на Чорно-

workers, but not in radiology technicians [49]. Data analysis from studies in 15 countries among the nuclear industry personnel (average cumulative dose 20.7 mSv) revealed the excess relative risk (ERR) per 1 Sv of radiation for all non-cancer mortality as 0.24 (95% confidence interval (CI) -0.23; 0.78) and for cardiovascular disease as 0.09 (-0.43; 0.70). Interestingly, the highest risks were found in younger workers [50], as already reported in Chernobyl clean-up workers [5]. A strong association was also reported between circulatory disease mortality and low and moderate IR doses. It was suggested that overall radiation-related mortality is about twice that currently estimated based on estimates for cancer end points alone (which range from 4.2% to 5.6% per Sv for these populations) [51].

In a study of female workers from 12 US nuclear weapon plants, an unexpected increased mortality from mental disorders was detected [52]. The most common diagnosis was dementia, which accounted for 91, out of the total of 166 deaths from mental disorders. In a nested case—control study within a pooled cohort of 67,976 female nuclear workers, the radiation doses (consistently less than 100 mSv, and often in the 10 mSv range) were associated with an odds ratio (OR) for death from dementia. Both maximum annual odds ratio (OR = 2.11, 95% CI = 0.98, 4.40) and total lifetime radiation doses (OR = 2.09, 95% CI = 1.02, 4.29) were associated with death from dementia. Significant dose-response trends were present for both exposures [53]. These results are consistent with the reports of cognitive impairments following exposure to radiation in clean-up workers of the Chernobyl accident [5–8, 37, 38, 54–59].

Moreover, an increased incidence of multiple sclerosis in 2005–2010 was revealed in the North-West regions of Ukraine, mainly affected by the Chernobyl accident fallouts. Indeed, the highest level was revealed in Western (71.8 per 100,000) and Central (59.0 per 100,000) areas of Ukraine in comparison with 18.0–44.0 per 100,000 in South-East areas. Therefore, it is conceivable that exposure to radionuclides is an amplifying risk factor of multiple sclerosis because of its incidence is increasing in these areas after the disaster [60].

The current state of art concerning mental health and neuropsychiatric impact of the Chernobyl and Fukushima disasters is comprehensively outlined in the commissioned by

бильській АЕС і Фукусіма Даїїчі всебічно викладена в публікації за підтримки Грінпіс (2016) «Медичні наслідки Чорнобилю та Фукусіми: 30 і 5 років потому» [61]. Довгострокові негативні наслідки на психічне здоров'я визнані Чорнобильським форумом ООН та підтверджені подальшими доказовими міжнародними дослідженнями як один з основних медико-соціальних тягарів Чорнобильської катастрофи. Перш за все, ці наслідки включають: пов'язані зі стресом розлади; вплив на мозок, що розвивається; органічні психічні розлади в УЛНА на ЧАЕС та самогубства [62–68]. Чорнобильський форум ООН також визнав експес смертності внаслідок серцево-судинних захворювань (в тому числі цереброваскулярних) в УЛНА на ЧАЕС. У той же час, вплив малих доз радіації на мозок є одним із пріоритетних напрямків сучасних досліджень для вивчення неракових ефектів радіації, проте вони залишаються дискусійними.

Психологічні наслідки аварії на ЧАЕС на сьогодні вважаються найбільшою спричиненою катастрофою проблемою охорони здоров'я. Вперше було систематично оцінено психічне здоров'я в УЛНА на ЧАЕС, які зазнали найбільшого променевого навантаження і загрози для життя. У першому стандартизованому психіатричному дослідженні були описані довгострокові психологічні наслідки Чорнобильської катастрофи на вибірці УЛНА на ЧАЕС в Україні. Когорти склали 295 УЛНА на ЧАЕС чоловічої статі, які брали участь в аварійних роботах у 1986-1990 роках і котрих інтерв'ювали 18 років після аварії (71 % рівень відгуку), та 397 географічно відповідних контрольних осіб, яких було опитано в рамках Української участі у Всесвітньому дослідженні психічного здоров'я впродовж 16 років після аварії. Використали Комплексне міжнародне діагностичне інтерв'ю (Composite International Diagnostic Interview, CIDI) Всесвітньої Організації Охорони Здоров'я (ВОЗО). В УЛНА на ЧАЕС у порівнянні з контрольною групою виявили більшу частоту депресії (18,0 % проти 13,1 %) і суїцидальної ідеації (9,2 % проти 4,1 %) після аварії. Протягом року, що передував інтерв'ю, була збільшена частота депресії (14,9 % проти 7,1 %), пост-травматичного стресового розладу (ПТСР) (4,1 % проти 1,0 %) і головного болю (69,2 % проти 12,4 %). Хворі УЛНА на ЧАЕС втратили більше днів працездатності, ніж хворі контрольної групи. Рівень експозиції був пов'язаний з поточною тяжкістю соматичних симптомів і ПТСР. Таким чином, виявили довгострокові порушення психічного здоров'я в УЛНА на ЧАЕС [69].

Сприйняття ризиків радіаційних аварій, радіологічних терористичних актів, а також ядерних конфліктів і ядерної війни істотно відрізняється від

Greenpeace publication (2016) «Health Effects of Chernobyl and Fukushima: 30 and 5 years down the line» [61]. The long-term mental health consequences have been recognized by the UN Chernobyl Forum and supported by further evidence-based International studies as one of the main medical and social problem of the Chornobyl catastrophe aftermath. First of all, they are the stress-related disorders, effects on the developing brain, organic mental disorders in clean-up workers, and suicides [62–68]. The UN Chernobyl Forum also suggested the excesses of mortality, due to cardiovascular disease (including cerebrovascular), in the clean-up workers of the Chornobyl NPP accident. At the same time, the effect of low doses of radiation on the brain are among the research priorities for exploring of non-cancer effects of radiation, however, they are still at issue.

The psychological aftermath of the Chornobyl accident is regarded as the largest public health problem unleashed by the accident to date. For the first time the mental health of the clean-up workers, who faced the greatest radiation exposure and threat to life, has been systematically evaluated. In the first standardized psychiatric study the long-term psychological effects of Chornobyl in a sample of clean-up workers in Ukraine were described. The cohorts were 295 male clean-up workers sent to Chornobyl between 1986 and 1990 interviewed 18 years after the accident (71% participation rate) and 397 geographically matched controls interviewed as part of the Ukraine World Mental Health Survey 16 years after the accident. The World Health Organization (WHO) Composite International Diagnostic Interview (CIDI) was administered. Relatively more clean-up workers than controls experienced depression (18.0% v. 13.1%) and suicide ideation (9.2% v. 4.1%) after the accident. In the year preceding interview, the rates of depression (14.9% v. 7.1%), post-traumatic stress disorder (PTSD) (4.1% v. 1.0%) and headaches (69.2% v. 12.4%) were elevated. Affected workers lost more work days than affected controls. Exposure level was associated with current somatic and PTSD symptom severity. Thus, long-term mental health consequences of Chornobyl were observed in clean-up workers [69].

Risk perception of radiation accidents, radiological terrorist attacks, as well as nuclear conflicts and nuclear war are substantially different from

сприйняття стихійних лих і воєн без застосування зброї масового знищення. Клінічні особливості відповідних психічних розладів включають в себе основні критерії ПТСР – «занурення» в досвід, «уникнення», «збудливість», і «дефіцит соціального функціонування» [70]. «Радіаційний» ПТСР включає в себе феномен «флешфорвард» і антисипаторний (передбачаючий) стрес (проекція страху і небезпеки до майбутнього); соматоформні розлади (депресія, ситуаційна та особистісна тривога); нейрокогнітивного дефіциту (порушення пам'яті і уваги, особливо аудіо-вербальної пам'яті і навчання, проактивної та ретроактивної інтерференції, мозочкові і стовбурові симптоми, інтелектуальні зміни). В УЛНА на ЧАЕС потовщений компонент інтима-медіа, збільшена частота стенозу загальних сонних артерій, а також загальних та лівої внутрішньої сонної артерії. У постраждалих внаслідок Чорнобильської катастрофи з ПТСР виявлені зміни біоелектричної активності мозку, що включають як зменшення бета- і тета-потужності, так і збільшення альфа-потужності. ПТСР після радіаційної аварійної ситуації характеризується коморбідністю психопатології, нейрокогнітивного дефіциту і цереброваскулярної патології з підвищеним ризиком розвитку церебрального атеросклерозу та інсульту. Церебральною основою цього ПТСР можна вважати порушені зв'язки між пірамідальними клітинами кори головного мозку і гіпокампу, а також глибоких структур головного мозку [71].

Депресія є одним з найбільш значних і довгострокових наслідків атомних бомбардувань, ядерних випробувань та інших радіаційних надзвичайних ситуацій. УЛНА на ЧАЕС мають збільшені поширеність депресії (18,0 % і 13,1 % в контрольній групі) і рівень самогубств [69]. Депресія в основному спостерігається в структурі органічних психічних розладів на тлі цереброваскулярних захворювань. У клінічній картині переважають астенодинамічні і астенопатичні депресії. Депресивні розлади при радіаційних аварійних ситуаціях багатофакторні внаслідок впливу комплексу психогенних і радіологічних факторів аварії, а також дії традиційних чинників ризику, соматичних і неврологічних захворювань, генетичної схильності тощо. У той же час, вплив іонізуючої радіації є фактором у генезі депресії. Цей вплив може бути як прямим (дія на ЦНС), так і опосередкованим через соматичні та неврологічні відхилення (мультиорганна дисфункція), а також в результаті різних патогенетичних механізмів впливу іонізуючої радіації на головний мозок, які були виявлені останнім часом [72].

perception of natural disasters and wars without use of weapons of mass destruction. Clinical features here include the major criteria of PTSD – «immersion» in the experience, «avoidance», «hyperexcitability», and «social functioning deficit» [70]. «Radiation» PTSD includes «flash-forward» phenomena and anticipating stress (projection of fear and danger to the future); somatoform disorders (depression, trait and state anxiety); and neurocognitive deficit (impaired memory and attention, auditory-verbal memory and learning, proactive and retroactive interference, cerebellar and stem symptoms, intellectual changes). The intima-media component thickness, common carotid arteries, and common and left internal carotid arteries stenosis rates are increased in the clean-up workers. Changes of bioelectrical brain activity as a decrease of beta- and theta-power, together with an increase of alpha-power, were found in the Chernobyl accident survivors with PTSD. PTSD following radiation emergency is characterized by comorbidity of psychopathology, neurocognitive deficit, and cerebrovascular pathology with increased risk of cerebral atherosclerosis and stroke. The cerebral basis of this PTSD is proposed to be an abnormal communication between the pyramidal cells of the neocortex and the hippocampus, and deep brain structures [71].

Depression is one of the most significant and long-term effect of the atomic bombings, nuclear testing and radiation emergencies. The participants of the accident at the Chernobyl nuclear power plant increased prevalence of depression (18.0% and 13.1% in controls) and suicide rates [69]. Depression is mainly observed in the structure of organic mental disorders against cerebrovascular disease. The clinical pattern is dominated by asthenodynamic and asthenopathic depression. Depressive disorders in radiation emergencies are multifactorial, that is the result of exposure to the complex psychogenic and radiological accident's factors, impact of traditional risk factors, somatic and neurological diseases, genetic predisposition, etc. At the same time, exposure to ionizing radiation is a factor in the genesis of depression. This impact can be direct (to the CNS), and indirectly through the somatic and neurological abnormalities (multiorgan dysfunction) as well as by a variety of pathogenic mechanisms of ionizing radiation on the brain that have been discovered recently [72].

У працівників, які перетворюють об'єкт «Укриття» ЧАЕС на екологічно безпечну систему, були досліджені потенційні ефекти малих і дуже малих доз ІВ. Виявлені порушення біоелектричної активності головного мозку і когнітивна дисфункція. Організовані типи електроенцефалограм стають дезорганізованими. Збільшуються спектральна дельта-потужність у лівій лобно-скроневій ділянці, тета- і альфа-потужність у лівій скроневій ділянці, з перерозподілом альфа-активності до фронтальної ділянки зі зниженням домінуючої частоти в лівій скроневій ділянці. Крім того, нейрокогнітивні тести показали наявність помірних когнітивних розладів. Цікаво, що працівники, які раніше зазнали впливу радіації без будь-яких наслідків, були більш стійкими до цих описаних патологічних змін. Дані порушення було запропоновано розглядати як когнітивні симптоми синдрому хронічної втоми (СХВ) внаслідок впливу малих доз ІВ та інших факторів ризику [73].

Цілком очевидно, що головний мозок, який розвивається, є надзвичайно радіочутливим. Проблема пошкодження мозку в утробі матері в результаті катастрофи на Чорнобильській АЕС є вельми дискусійною. Екстраполяція досвіду атомних бомбардувань в Японії і загальної медичної радіологічної практики на радіаційні аварії на Чорнобильській АЕС і, можливо, на Фукусіма Даїїчі АЕС некоректна через наявність внутрішнього пренатального впливу радіоактивного йоду при аваріях на ядерних реакторах.

ВООЗ в 1992–1995 роках реалізувала пілотний проєкт «Внутрішньоутробне ураження головного мозку» в рамках «Міжнародної програми з медичних наслідків аварії на Чорнобильській АЕС» (IPHECA). Аналіз результатів в Білорусі, Російській Федерації і Україні показали наступні факти: 1) поширеність легкої розумової відсталості у дітей, опромінених внутрішньоутробно, вище, ніж в контрольних групах; 2) тенденцію до збільшення числа випадків емоційних і поведінкових розладів у дітей, опромінених пренатально; 3) збільшення поширеності межових нервово-психічних розладів у батьків дітей, опромінених *in utero* [74]. Однак ці результати не були однозначно визнані на міжнародному рівні. Можливий зв'язок психоневрологічних ефектів і доз пренатального опромінення залишився недослідженим, а оцінка психічного здоров'я опромінених внутрішньоутробно дітей і визначення етіології виявлених у них нервово-психічних розладів суперечливі [5, 6, 61–68].

Проведено багато досліджень постраждалих, які знаходилися у молодшому віці або *in utero* на момент Чорнобильської катастрофи, і проживали як поруч з

The potential effects of low and very low doses of IR were studied in workers on transformation of the «Shelter» object of the ChNPP into an ecologically-safe system which show qEEG abnormalities and cognitive dysfunctions. The organized type of qEEG shifted towards the disorganized one. An increase of spectral delta-power in the left frontotemporal area, of theta- and alpha-power in the left temporal area, with redistribution of alpha-activity to the front and reduction of dominant frequency in the left temporal area, were registered. Further, neurocognitive tests revealed the presence of mild cognitive disorders. Interestingly, those subjects previously exposed to radiation with no consequences, were more resistant to these detrimental effects. Taken together, the disturbances observed may be considered as cognitive symptoms of a chronic fatigue syndrome (CFS) resulting from the exposure to low doses IR and other risk factors [73].

It is axiomatic that the developing brain is extremely radiosensitive. The problem of brain damage in utero as a result of the Chernobyl catastrophe is highly discussible. An extrapolation of the Japanese atomic bombing experience and the general medical radiological experience on radiological accidents at the Chernobyl NPP and probably at Fukushima Daiichi NPP also is incorrect because of presence of internal prenatal exposure to radioiodine in these nuclear accidents.

The WHO in 1992–1995 implemented a pilot project «Brain Damage in Utero» within «International Program on the Health Effects of the Chernobyl Accident» (IPHECA). Analysis of the results in Belarus, the RF and Ukraine showed the following facts: 1) prevalence of mild mental retardation in children exposed in utero is higher than the same in the control groups; 2) increasing trend in the incidence of emotional and behavioural disorders in children exposed *in utero*; 3) increased prevalence of borderline neuropsychiatric disorders in parents of prenatally exposed [74]. However, these results have not been definitely recognized internationally. Possible relation of neuropsychiatric effects and doses of prenatal exposure remained unstudied, whereas the assessment of mental health of children exposed in utero and aetiology of neuropsychiatric disorders revealed in them is still contradictory [5, 6, 61–68].

Very young children and those been *in utero* who lived near the plant when it exploded or in severely contaminated areas, have been the subjects of

ЧАЕС, так і на інших радіоактивно забруднених територіях. Однак результати цих робіт суперечливі. Невдавні дослідження пренатально опромінених осіб, проведені в Києві, Норвегії та Фінляндії, показали специфічні нейропсихологічні і психологічні порушення, пов'язані з радіаційним впливом, тоді як в інших дослідженнях не виявили будь-яких істотних когнітивних порушень і змін психічного здоров'я у цих осіб. У популяційних дослідженнях повідомлено про підвищені показники поганої самооцінки здоров'я, а також клінічної та субклінічної депресії, тривоги і ПТСР. Постраждали матері залишаються групою високого ризику цих розладів, в першу чергу через побоювання несприятливого впливу на здоров'я їх сімей. Таким чином, довгострокові наслідки порушень психічного здоров'я продовжують залишатися проблемою [63, 64].

Особливі, опромінені внутрішньоутробно і в дитинстві, є особливою цільовою групою з високим ризиком радіаційних ефектів і нейродегенеративних захворювань: вплив на незрілий головний мозок не виключає можливості розвитку радіаційно-індукованих ефектів через тривалий час. Чорнобильські дані свідчать, що опромінені діти можуть мати підвищений ризик ефектів на головний мозок, що розвивається (когнітивні порушення, емоційно-поведінкові розлади, синдром дефіциту уваги і гіперактивності (СДУГ), та ін. [5, 6, 61–68].

Погляди на походження нейропсихіатричних наслідків Чорнобильської катастрофи вкрай спірні. Церебральні ефекти малих доз ІВ, особливо цереброваскулярні хвороби та когнітивні порушення, знаходяться у фокусі наукових інтересів у всьому світі. Збільшення пулу даних підтримує точку зору про радіочутливість ЦНС. Існує низка механізмів радіоцеребральних ефектів, а саме: порушення нейрогенезу в гіпокампі, зміни у профілі експресії генів, запальні реакції, зміни нейросигналювання, апоптична загибель клітин, клітинна загибель і ураження за рахунок опосередковано вторинного пошкодження, «судинно-гліальний союз» та ін. [2, 5–8, 37, 38, 61–68, 71–73, 75–83]. У той же час, кортико-лімбічна система є мішенню для радіаційного ураження головного мозку, де дисфункція нейрогенезу у гіпокампі має вирішальне значення [8].

Повідомлено про асоціації між професією і нейродегенеративними захворюваннями. Найвище відношення шансів смертності визначено для пресенільної деменції у стоматологів, для хвороби Паркінсона – у біологів, а також для захворювань рухового нейрона – у ветеринарії, тобто у категорій, які зазнають впливу різних екологічних токсикантів, в тому числі ІВ.

considerable research, but the findings are inconsistent. Recent studies of prenatally exposed children conducted in Kyiv, Norway and Finland point to the specific neuropsychological and psychological impairments associated with radiation exposure, whereas other studies found no significant cognitive or mental health effects in exposed children grown up. General population studies report the increased rates of poor self-rated health as well as clinical and subclinical depression, anxiety, and PTSD. Mothers of young children exposed to the disaster remain a high-risk group for these conditions, primarily due to the lingering worries about the adverse health effects on their families. Thus the long-term mental health consequences continue to be a concern [63, 64].

Taking together, those prenatally and in childhood exposed are a particular target group with a high sensitivity for the correlation of radiation and neurodegenerative diseases: they have still an immature brain and a long-life expectancy allowing radiation-induced effects with a prolonged latency to develop. Chernobyl data would suggest that children might be at higher risk for detrimental effects on the developing brain (cognitive impairment, emotional-behavioral disorders, attention deficit and hyperactivity disorder (ADHD), and others [5, 6, 61–68].

The opinions on the point of genesis of the Chernobyl neuropsychiatric aftermath are extremely controversial. At the same time, the cerebral effects of low doses of ionizing radiation, especially the cerebrovascular disease and cognitive impairment are in the focus of research interest worldwide. An increasing pool of data supports the radiosensitivity of the CNS. There are several mechanisms of radiocerebral effects, namely the disrupted neurogenesis in the hippocampus, changes in the gene expression profile, neuroinflammatory response, neurosignaling alterations, apoptotic cell death, cell death and injury mediated by secondary damage, «glial-vascular union», etc. [2, 5–8, 37, 38, 61–68, 71–73, 75–83]. At the same time, the cortical-limbic system is a target for the radiation brain damage where hippocampal neurogenesis dysfunction is crucial [8].

Associations between occupation and neurodegenerative diseases were also reported, with the highest mortality odds ratio for presenile dementia in dentists, for Parkinson's disease in biological scientists, and for motor neuron diseases in veterinarians – all categories exposed to various environmental toxicants, including IR. No significant

Ніяких істотних збільшених ризиків не було зареєстровано для діагностичних медичних працівників, а у радіологічних техніків ризики знижені [49].

Недавні дослідження працівників в катетеризаційній серцевій лабораторії у порівнянні з іншими медиками показали значні зміни деяких когнітивних функцій, зокрема, відстроченого запам'ятовування, візуальної короткочасної пам'яті, семантичних лексичних здібностей, зниження пам'яті і швидкості мови. Ці порушення можуть свідчити про зміни деяких структур лівої півкулі, які найбільшою мірою опромінюються у персоналу інтервенційної кардіології [81].

Останнім часом опублікований аналіз смертності серед 11 311 американських колишніх стюардес, які зазнавали впливу космічної радіації, в тому числі ІВ до 10 мЗв на рік. Космічне випромінювання відрізняється від земного ІВ і складається в основному із заряджених частинок і нейтронів, причому нейтрони формують 40–60 % еквівалентної дози при середній висоті польоту. Отримані результати показали підвищену смертність від алкоголізму, утоплення та самопошкоджень серед жінок і збільшення, хоча й незначне, смертності при розладах психіки і поведінки (стандартизований показник смертності = 1,39; 95 % ДІ: 0,88–2,08). Серед жінок стюардес також спостерігається недостовірне збільшення смертності від самогубств (19 %). Ризики радіаційного ушкодження головного мозку були нещодавно окреслені програмою освоєння людиною космічного простору. Гострі ризики для ЦНС включатимуть: змінені когнітивні функції, знижені рухові функції, а також порушення в поведінці; віддалені ризики містять деменцію і передчасне старіння; всі вони пов'язані з порушенням гіпокампулярного нейрогенезу [84, 85].

Було запропоновано, що цереброваскулярні захворювання і деякі інші нервово-психічні розлади можна розглядати як стохастичні ефекти малих доз радіації, тобто ефекти, які відбуваються випадково і які можуть виникнути без порогового рівня дози, ймовірність яких пропорційна радіаційній, а їх тяжкість не залежить від дози [5, 61].

ПАТОФІЗІОЛОГІЯ

Радіаційне ураження головного мозку не відбувається у вигляді поодинокі негайної події. Воно є динамічним і багатофазним процесом, що триває протягом довгого часу, характеризується патологічними змінами судин і мієліну, в результаті пошкодження судин, ураження білої речовини і коагуляційного некрозу [86–89]. З точки зору патофізіології, результати досліджень *in vitro*

increased risks were reported for health diagnostic practitioners, and decreased for radiological technicians [49].

Recent studies on workers in a cardiac catheterization laboratory showed significant alterations of some cognitive functions, in particular the delayed recall, visual short-term memory, and semantic lexical access ability, lower memory and verbal fluency performances, as compared with other kind of medical workers. These reduced skills suggest alterations of some left hemisphere structures that are more exposed to IR in interventional cardiology staff [81].

Recently, a mortality analysis was published gathered from amongst 11,311 former US flight attendants, exposed to cosmic radiation, including IR, up to 10 mSv per year. Cosmic radiation is quantitatively different from terrestrial IR and consists primarily of charged particles and neutrons, with neutrons contributing 40–60% of the dose equivalent at average flight altitude. The findings showed an elevated mortality for alcoholism, drowning and interventional self-harm among women and an increased, albeit non significantly, mortality for mental psychoneurotic and personality disorders (Standardized mortality ratio=1.39; 95% CI: 0.88–2.08). Amongst female flight attendants, a non-significant increase in mortality from suicide (19%) was also observed. The risk of brain damage following radiation exposure has been recently stressed by the program of human exploration of space. The acute CNS risks would include: altered cognitive function, reduced motor function, and behavioral changes, with late risks encompassing dementia and premature aging, all related to impaired hippocampal neurogenesis [84, 85].

It was proposed that the cerebrovascular diseases and some other neuropsychiatric disorders could be considered as the stochastic effects of a low-dose radiation, i.e. effects that occur by chance and which may occur without a threshold level of dose, whose probability is proportional to the dose and whose severity is independent from the dose [5, 61].

PATHOPHYSIOLOGY

The IR-related brain injury does not occur as a single, immediate event. It is considered a dynamic and multiphasic process occurring over time, characterized by pathological changes of vessels and myelin, resulting in vascular damage, white matter injury and coagulation necrosis [86–89]. In terms of pathophysiology, *in vitro* findings showed

показали, що ІВ призводить до загибелі нейронів [90]. Крім того, результати досліджень *in vivo*, проведені на тваринах, свідчать про значне пошкодження головного мозку після опромінення. Гістологічні зміни і когнітивні функції були досліджені в головному мозку 20 щурів лінії Fischer 344 у віці шести місяців після опромінення головного мозку. Паралельно з порушеннями когнітивних функцій, які були виявлені у завданні у водному лабіринті і завданні пасивного уникнення, повідомляється про відповідне пошкодження головного мозку, зокрема, демієлінізацію, що в деяких випадках супроводжується некрозом мозолистого тіла і білої речовини тім'яної ділянки поруч із *corpus callosum*. Ділянки мозку без некрозу, проте, характеризувалися зниженням вмісту основного білка мієліну, порушеннями нейрофіламентів і підвищенням рівня кислих фібрилярних гліальних білків з гліозом. Ці гістологічні зміни структур головного мозку після опромінення були аналогічні тим, що знайдені при нейродегенеративних захворюваннях, таких як хвороби Альцгеймера і Бінсвангера та розсіяний склероз [91–93].

Нейрозапалення було розцінене як важливий компонент реакції голоного мозку на ІВ [31, 88]. Насправді, збільшення активованої (наприклад, що експресує CD68) мікроглії після опромінення, дозволило висловити припущення, що це може сприяти порушенням нейрогенезу і пошкодженню гіпокампу, котрі були багато разів описані в моделях на тваринах. При радіотерапії шар гранулярних клітин гіпокампу, здатний до регенерації, пошкоджувався меншими дозами радіації, ніж ті, що викликають радіаційне ураження гліальних клітин або нейронів [31]. У даний час існують переконливі докази того, що у дорослих гальмування нейрогенезу в зубчастій звивині гіпокампу впливає на навчання і пам'ять. Зокрема, короткочасна пам'ять дуже чутлива до зменшення нейрогенезу [94]. У деяких дослідженнях показано, що негативний вплив радіотерапії на гіпокампальний нейрогенез був незворотнім, тоді як у інших спостерігали відновлення, можливо, пов'язане з реплікацією нейрональних попередників [95]. У головному мозку щурів, були визнані бімодальні ефекти опромінення: ураження при опроміненні у малих дозах було асоційоване з підвищеною компенсаторною проліферацією клітин-попередників, в той час як за дії великих доз цієї компенсації бракувало. В іншому дослідженні на тваринах, через дванадцять місяців фракціоноване опромінення головного мозку не призвело до втрати нейронів або зменшення обсягу гіпокампу [96]. Крім загибелі нейронів, виявляються функціональні зміни після оп-

that IR lead to neuronal death [90]. Moreover, *in vivo* studies, carried out in animals, reported significant brain damage following IR. Histological changes, as well as cognitive functions, were investigated in the brain of 20 Fischer 344 rats aged six months treated with whole brain irradiation. In parallel to cognitive functions impairment, as revealed by the water maze task and the passive avoidance task, a relevant brain damage was reported, in particular demyelination, in some cases accompanied by necrosis in the corpus callosum and the parietal white matter close to the *corpus callosum*. The brain areas without necrosis were, however, characterized by decreased myelin basic proteins, alterations of neurofilaments and increased glial fibrillary acidic proteins with gliosis. These histological alterations of the brain structures after IR were similar to those found in neurodegenerative conditions such as Alzheimer's disease, Binswanger's disease and multiple sclerosis [91–93].

The occurrence of neuroinflammation was found to be a significant component of the brain response to IR [31, 88]. In fact, an increased number of activated (e.g. CD68-expressing) microglia has been reported after IR, so that it has been hypothesized that this might contribute to the alteration of the neurogenesis and to the hippocampal damage often described in animal models. The hippocampal granule cell layer, which are those capable to regenerate, has been found to be injured by RT, even at lower doses than those believed to damage glial cells or neurons [31]. There is now convincing evidence that inhibition of adult neurogenesis in the dentate gyrus of the hippocampus affects learning and memory. In particular, the memory linking past events to the context seems to be very sensitive to a reduction of the neurogenesis [94]. In some studies, the negative effect of RT on hippocampal neurogenesis was irreversible, while in others a recovery was observed, possibly related to the replication of the neural precursors [95]. In the rat brain, the effects of irradiation were found to be bimodal: the damage from a low-dose of IR was associated with enhanced compensatory proliferation of precursors, while that from a high dose of IR lacked this compensation. In another animal study, after twelve months, fractionated whole brain IR was not associated with a loss of neurons or a reduction in the hippocampal volume [96]. Besides neuronal death, functional alterations have been demonstrated following massive IR expo-

ромінення. Зокрема, субодиниці глутаматних рецепторів N-метил-D-аспартату (NMDA) гіпокампу порушуються після впливу ІВ [96].

Значне збільшення захворюваності на cerebrovasкулярні захворювання виявлене в когорті ядерних працівників, виробничого об'єднання «Маяк» (Російська Федерація) з поглиненими дозами зовнішнього гамма-випромінювання більше 0,1 Гр в порівнянні з меншими дозами; також захворюваність на cerebrovasкулярні захворювання значно вища серед працівників із загальною поглинутою дозою внутрішнього альфа-опромінення печінки від інкорпорованого плутонію більше, ніж 0,01 Гр в порівнянні з опроміненими у менших дозах [97]. Це дослідження надає докази шкідливого впливу хронічного опромінення у малих дозах на виникнення cerebrovasкулярної патології, але не безпосередньо на когнітивні функції. Існує також все більше доказів того, що cerebrovasкулярні дисфункції можуть бути відповідним патогенним фактором при хворобі Альцгеймера [98], оскільки це може спровокувати нейродегенерацію з бета-амілоїдними бляшками в головному мозку і стінках судин, що характерно для хвороби Альцгеймера [99].

Інші нейродегенерації, як хвороба Паркінсона (ХП), можуть бути наслідком гістологічних змін внаслідок хронічного локального запалення після опромінення [100, 101]. Окислювальний стрес може бути залучений в прогресії ХП, бо підвищені рівні активних форм кисню (АФК) пошкоджують цільові нейрони.

Після локального опромінення всього головного мозку (5 Гр рентгенівського опромінення) мишей виявлена активація мікроглії. Внаслідок цього мікроглія може зумовити викид великої кількості іонів супероксиду в навколишнє оточення, що сприяє збільшенню рівня АФК. На молодих мишах, в яких опромінили головний мозок, показано, що малі дози ІВ індують нейрозапалення в гіпокампі, що викликає зниження когнітивних функцій в результаті пригніченого нейрогенезу у гіпокампі. Активність мікроглії і зменшення гіпокампального нейрогенезу прямо пропорційні дозі опромінення.

Дофамінергічні нейрони найбільш уразливі до окислювального стресу порівняно з іншими структурами мозку. Це пов'язано з низьким внутрішньоклітинним рівнем антиоксидантів і підвищеним споживанням кисню та метаболізмом кальцію, що веде до більш високих рівнів АФК. Припускають, що порушення метаболізму дофаміну і мітохондріальна дисфункція самі по собі є причинними факторами підвищених рівнів АФК при ХП [102].

In particular, the subunits of the hippocampal N-methyl-D-aspartate (NMDA) glutamate receptors resulted to be altered after RT [96].

A significant increase in the incidence of cerebrovascular disease (CVD) have been demonstrated in a cohort of nuclear workers employed at the Mayak Production Association (Russian Federation) with total absorbed external gamma-ray doses greater than 0.1 Gy compared to those exposed to lower doses and that CVD incidence was also significantly higher among workers with total absorbed internal alpha-particle doses to the liver from incorporated plutonium greater than 0.01 Gy compared to those exposed to lower doses [97]. This study provides evidence for the harmful effects of chronic low dose on cerebrovascular system and not directly on cognition. There is also increasing evidence that cerebrovascular dysfunctions may be a relevant pathogenic factor in Alzheimer's disease [98], as it may provoke neurodegeneration with amyloid- β plaque formation in the brain and the vessel wall, respectively, which are characteristics of Alzheimer's [99].

Neurodegeneration in other conditions as Parkinson's disease (PD) may be a consequence of histological alterations due to chronic local inflammation after IR [100, 101]. Oxidative stress may be involved in PD progression, as increased levels of reactive oxygen species (ROS) have been shown to damage the target neuronal cells.

Microglia activation has been shown after local whole brain irradiation (5 Gy-X-rays) of mice. As a result microglia can produce and release large numbers of superoxide ions into the surroundings, contributing to increased levels of ROS. Young mice exposed to whole brain irradiation showed that low doses of ionizing radiation induced neuroinflammation in the hippocampus that was associated with a decline in cognitive functions via reduced hippocampal neurogenesis. Studies demonstrated that microglia activation and decreased hippocampal neurogenesis were directly proportional to the radiation dose.

The dopaminergic neurons are more vulnerable to oxidative stress compared with other brain structures. This is attributed to their low intracellular levels of antioxidants and elevated rate of oxygen consumption and calcium metabolism leading to higher ROS levels. It is postulated that dopamine metabolism and dysfunctions of mitochondria are themselves the causal factors for the elevated ROS levels seen in PD [102].

Ймовірно, що порушення в метаболізмі нейронів для компенсації втрати дофаміну і, тим самим підвищення рівня дофаміну [103], може сприяти мітохондріальним дефектам і збільшенню АФК під час прогресування ХП.

Відомо, що малі дози ІВ можуть призводити до негайного і постійного погіршення стану кардіальних мітохондрій, комплексів I і III, які є основними мішенями [104]. Механізм радіаційно-індукованої мітохондріальної дисфункції як в серці, так і головному мозку не до кінця зрозумілий. ІВ може безпосередньо взаємодіяти з мітохондріальною ДНК (мДНК), індукуючи мутації і делеції, або опосередковано через утворення активних гідроксильних радикалів [104].

Слід зазначити, що неушкоджена мітохондріальна динаміка (поділ, злиття, міграція) має важливе значення для нейротрансмісії, синаптичного функціонування і виживання нейронів. Порушення мітохондріальної активності може призвести до нейродегенерації при ХП. Погіршення мітохондріальної динаміки відбувається на ранніх стадіях розвитку ХП [105].

Узагальнюючи, можна сказати, що мітохондрії відіграють ключову роль не тільки в хворобі Паркінсона, але й при хворобі Альцгеймера. Це наголошує на багатофакторній ролі мітохондрій у різних клітинних функціях в головному мозку. Генералізоване пригнічення мітохондріального ланцюга електронного транспорту спостерігається у пацієнтів з хворобою Альцгеймера. Збільшення оксидантного стресу при цій хворобі може виникати в результаті порушень окисного фосфорилування; є докази того, що дефіцит комплексу I відіграє важливу роль у патології хвороби Альцгеймера [106].

Модель передбачає, що мітохондрії відіграють центральну роль в реакції на опромінення з подальшим нейрозапаленням і оксидативним стресом. Послідовні клітинні ефекти лежать в основі редукції нейрогенезу і цереброваскулярних порушень та подальшій нейродегенерації.

ПЕРСПЕКТИВИ

Нам потрібно більше даних стосовно радіоцеребральних ефектів, особливо за межами моделі радіотерапії, в діапазоні малих до помірних доз. Це особливо актуально як для наукової спільноти, так і всього соціуму через велику кількість пацієнтів і фахівців, залучених до впливу ІВ, беручи до уваги також те, що існує відносна відсутність обізнаності лікарів і пацієнтів щодо радіаційних доз та їх ефектів [107]. Зокрема, сучасна складна модель представлена

It seems more plausible that the shift in the metabolism of surviving neurons to compensate dopamine loss and, thereby increase dopamine level [103] may contribute to mitochondrial defects and ROS increase during PD progression.

It is known that low doses of IR may cause immediate and persistent impairment of cardiac mitochondria, Complexes I and III being the main targets [104]. The mechanism of radiation-induced mitochondrial dysfunction both in the heart and brain is not completely understood. Ionizing radiation may directly interact with mitochondrial DNA (mtDNA) inducing mutations and deletions or indirectly through the formation of reactive hydroxyl radicals [104].

It is noteworthy that intact mitochondrial dynamics (fission, fusion, migration) are essential for neurotransmission, synaptic maintenance and neuronal survival. Disturbances of mitochondrial activity may lead to neurodegeneration in PD. Impairment of mitochondrial dynamics happens early in the development of PD [105].

Taken together, mitochondria may not only play a key role in PD, but also in AD. This stresses the multifactorial role of mitochondria in the different cellular actions within the brain. A generalised depression of the mitochondrial electron transport chain activity has been observed in AD patients. Increased oxidative stress found in the AD may result from oxidative phosphorylation defects; there is evidence that Complex I defects in particular may play an important role in the AD physiology [106].

The model suggests that mitochondria play a central role in the radiation response followed by neuroinflammation and oxidative stress. Subsequent cellular effects lie in the reduction in neurogenesis and cerebrovasculature followed by neurodegeneration.

OUTLOOK

The crucial point is that, with no doubt, we need more data on radiocerebral effects, especially outside the RT model, as well as in the low-to-moderate dose range. This is particularly relevant for both the scientific and social side due to the high number of patients and professionals involved, taking into account also that the downside of IR is magnified by the relative lack of awareness by doctors and patients of doses and effects of diagnostic IR [107]. In partic-

інтервенційними радіологами, які зазнають професійного опромінення всього тіла протягом кар'єри від 100 до 200 мЗв і опромінення голови у діапазоні від 1 до 3 Гр, при яких можливі нейропсихологічні і нейропсихіатричні ефекти. При вивченні популяції фахівців катетеризаційних лабораторій, ми також повинні враховувати істотні обмеження епідеміологічного підходу, який вимагає залучення великих груп населення для моніторингу протягом десятиріч, щоб виявити клінічно значущі ризики, які можуть бути навіть помірного рівня [77, 108]. Скоріше за все, як це було запропоновано НКДАР, ми повинні зосередитися на субклінічних кінцевих точках і біомаркерах, тому що саме ця інформація є найбільш корисною [1]. Уроки аварії на Чорнобильській АЕС та наявні дані щодо радіологічних медичних фахівців свідчать, що малі радіаційні дози можуть викликати прогресуючу цереброваскулярну патологію і когнітивні порушення, що, можливо, пов'язано з особливою радіочутливістю гіпокампу і кортико-лімбічної системи.

У інтервенційних кардіологів краніальне опромінення дуже неоднорідне і залежить від проєкції: дози на лівий і правий гіпокамп можуть відрізнятись до 2,5 рази; за певних умов доза опромінення лівого гіпокампу може бути в два рази вищою за ефективну дозу, оцінену за допомогою звичайного алгоритму подвійної дозиметрії. Професійні дози опромінення гіпокампу можуть подолати поріг потенційних когнітивних і емоційно-поведінкових порушень. Таким чином, вкрай необхідними є поглиблені дослідження ефектів опромінення головного мозку персоналу інтервенційної радіології [109].

Сучасні уявлення про радіаційне ураження головного мозку більше не зосереджені тільки на поєднаних пошкодженнях ендотелію церебральних судин і нейроглії. В даний час очевидно, що радіаційно-індуковане ушкодження головного мозку є більш складним і включає в себе нейрональні порушення, інгібіцію нейрогенезу, зміни теломер, нейрональний апоптоз, патологічне нейросигналювання, зміну експресії генів, пошкодження мітохондріальної ДНК і РНК, зміни мембран нейронів та іонних каналів, нейрозапалення, поліорганну дисфункцію, аутоімунні механізми, порушення обміну речовин і, можливо, деякі інші.

Майбутні дослідження повинні сприяти отриманню в найближчі роки доказової бази для відповіді на невирішене питання про нейропсихіатричні наслідки впливу малих і помірних радіаційних доз та їх біоло-

ular, a challenging model is represented by contemporary interventional radiologists, who may receive a whole body exposure after a professional lifetime around 100 to 200 mSv and a head dose in the range of 1 to 3 Gy, falling well within the range of possible neuropsychological and neuropsychiatric effects. In studying this population of catheterization laboratory professionals, we also need to be aware of the substantial limitations of the epidemiological approach, which requires very large populations followed-up for decades to detect clinically overt risks that can be even of moderate entity [77, 108]. Rather, as suggested by UNSCEAR, we should focus on subclinical endpoints, as well as biomarkers, since this information is more likely to lead to insight [1]. The lesson derived from the Chernobyl disaster and the existing data on radiological medical professionals, would indicate that low IR low doses may trigger progressive cerebrovascular pathology and cognitive impairments, perhaps related to a peculiar radiosensitivity of the hippocampus and of the cortical-limbic system.

In interventional cardiologists cranial irradiation is very heterogeneous and depended on the projection: doses of the left and right hippocampi may be different up to a factor of 2.5; under certain conditions, the dose of the left hippocampus may be twice the effective dose, estimated by conventional double dosimetry algorithm. The professional span doses of the irradiated hippocampus may overcome the threshold able to provoke possible cognitive and emotional behavioral impairment. Therefore, in depth studies of the effects of brain irradiation in occupationally exposed interventional medical personnel appear urgently needed and crucial [109].

Contemporary opinions about the mechanisms of IR brain damage are no longer focused only on the combining damage of cerebral vascular endothelium and of neuroglia. Nowadays, it is evident that the IR-induced brain damage is more complex and involves both neuronal pathways, neurogenesis inhibition, telomere changes, neuronal apoptosis, abnormal neurosignaling, modification of gene expression, damage of mitochondrial DNA and RNA, alterations of neuronal membranes and ion channels, neuroinflammation, multiorgan dysfunction, autoimmune pathways, metabolic disorders and probably several others.

Future studies should promote in the forthcoming years the necessary evidence-base required to answer the unresolved issue of the neuropsychiatric effects of low-to-moderate IR exposure and

гічних механізмів, поряд з підвищенням усвідомлення ризику і необхідності оптимізації радіологічного захисту всіх пацієнтів і фахівців, залучених до потенційно небезпечних радіаційних ситуацій.

Заява про конфлікт інтересів

Автори заявляють, що конфлікту інтересів не існує.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation (UNSCEAR), Sources and effects of ionizing radiation, United Nations, New York, 2010[Electronic resource]. - Available at: http://www.unscear.org/docs/reports/2008/09-86753_Report_2008_Annex_B.pdf.
2. Picano E. Sustainability of medical imaging/E. Picano // *BMJ*. - 2004. - Vol. 328(7439). - P. 578-580.
3. International Commission on Radiological protection, 2012 Annual Report [Electronic resource]. - Available at: <http://www.icrp.org/docs/ICRP%20Annual%20Report%202012.pdf>.
4. Tofilon P.J. The radioresponse of the central nervous system: a dynamic process/P. J. Tofilon, J. R. Fike // *Radiat. Res.* - 2000. - Vol. 153, no. 4. - P. 357-370.
5. Nervous system and psychosocial aspects /K.Loganovsky, A. Kovalenko, N.Chuprovskaja, Ye. Antipchuk, M. Bomko, A. Napreyenko [et al.] // *Health Effects of the Chernobyl Accident: a Quarter of Century Aftermath* / Eds. A. Serdiuk, V. Bebesko, D. Bazyka, S. Yamashita. - Kyiv: DIA, 2011. - P. 461-490.
6. Nervous system / A. I. Nyagu, K. N. Loganovsky, N. Yu. Chuprovskaya, V. G. Kostychenko, E. A. Vaschenko, K. L. Yuryev [et al.] // *Health Effects of the Chernobyl Accident* / Eds. A. Vozianov, V. Bebesko, D. Bazyka. - Kyiv: DIA, 2003. - P. 143-176.
7. Ionizing radiation accelerating aging and neurodegeneration/ D. A. Bazyka, S. V. Volovik, K. G. Manton, K. N. Loganovsky, A. N. Kovalenko // *Int. J. Psychophysiol.* - 2004. - Vol. 54, no. 1-2. - P. 118-119.
8. Loganovsky K. Cortical-limbic neurogenesis asymmetry as possible cerebral basis of brain laterality following exposure to ionizing radiation /K.Loganovsky, T. Loganovskaja // *Clinical Neuropsychiatry Journal of Treatment Evaluation*. - 2013. - Vol. 10, no. 3-4. - P. 174.
9. Occupational health hazards in the interventional laboratory: time for a safer environment/ L. W.Klein, D. L.Miller, S.Balter, W.Laskey, D.Haines, A.Norbash [et al.] // *J. Vasc. Interv. Radiol.* - 2009. - Vol. 20, Suppl. 7. - P. S278-S283. doi: 10.1016/j.jvir.2009.04.027.
10. Fischer A. W. Lokales amyloid im Gehirn / A. W. Fischer, H.Holfelder // *Z. Chir. [Langenbeck's Archives of Surgery]*. - 1930. - Vol. 227, no. 1. - P. 475-483.
11. Crossen J. R. Neurobehavioral sequelae of cranial irradiation in adults: a review of radiation-induced encephalopathy / J. R. Crossen, D. Garwood, E. Glatstein, E. A. Neuwelt // *J. Clin. Oncol.* - 1994. - Vol. 12, no. 3. - P. 627-642.
12. Laack N. N. Cognitive sequelae of brain radiation in adults / N. N. Laack, P. D. Brown // *Semin. Oncol.* - 2004. - Vol. 31, no. 5. - P. 702-713.
13. A critical review of the clinical effects of therapeutic irradiation damage to the brain: the roots of controversy/ C. L.Armstrong, K.Gyato, A.

of the underlying biological mechanisms, together with an increased awareness of the risk and protection of all individuals and professionals involved in hazardous contexts.

Conflict of Interest Statement

The authors declare no conflict of interest.

REFERENCES

1. United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation (UNSCEAR). Sources and effects of ionizing radiation [Internet]. New York:United Nations; 2010. Available at: http://www.unscear.org/docs/reports/2008/09-86753_Report_2008_Annex_B.pdf
2. Picano E. Sustainability of medical imaging. *BMJ*. 2004;328(7439):578-80.
3. International Commission on Radiological protection, 2012 Annual Report [Internet]. Available at: <http://www.icrp.org/docs/ICRP%20Annual%20Report%202012.pdf>
4. Tofilon PJ, Fike JR. The radioresponse of the central nervous system: a dynamic process, *Radiat. Res.* 2000;153(4):357-70.
5. Loganovsky K, Kovalenko A, Chuprovskaja N, Antipchuk Ye, Bomko M, Napreyenko A, et al. Nervous system and psychosocial aspects. In: Serdiuk A, Bebesko V, Bazyka D, Yamashita S, editors. *Health Effects of the Chernobyl Accident: a Quarter of Century Aftermath*. Kyiv: DIA; 2011. p. 461-90.
6. Nyagu AI, Loganovsky KN, Chuprovskaya NYu, Kostychenko VG, Vaschenko EA, Yuryev KL, et al. Nervous system. In: Vozianov A, Bebesko V, Bazyka D, editors. *Health Effects of the Chernobyl Accident*. Kyiv: DIA; 2003. p. 143-76.
7. Bazyka DA, Volovik SV, Manton KG, Loganovsky KN, Kovalenko AN. Ionizing radiation accelerating aging and neurodegeneration. *Int J Psychophysiol.* 2004;54(1-2):118-9.
8. Loganovsky K, Loganovskaja T. Cortical-limbic neurogenesis asymmetry as possible cerebral basis of brain laterality following exposure to ionizing radiation. *Clinical Neuropsychiatry Journal of Treatment Evaluation*. 2013;10(3-4):174.
9. Klein LW, Miller DL, Balter S, Laskey W, Haines D, Norbash A, et al. Occupational health hazards in the interventional laboratory: time for a safer environment. *J Vasc Interv Radiol.* 2009 Jul;20(7 Suppl):S278-83. doi: 10.1016/j.jvir.2009.04.027.
10. Fischer AW, Holfelder H. Lokales amyloid im Gehirn. *Z Chir. [Langenbeck's Archives of Surgery]*. 1930 Jan;227(1):475-83. German.
11. Crossen JR, Garwood D, Glatstein E, Neuwelt EA. Neurobehavioral sequelae of cranial irradiation in adults: a review of radiation-induced encephalopathy. *J Clin Oncol.* 1994 Mar; 12(3): 627-42.
12. Laack NN, Brown PD. Cognitive sequelae of brain radiation in adults. *Semin Oncol.* 2004 Oct; 31(5): 702-13.
13. Armstrong CL, Gyato K, Awadalla AW, Lustig R, Tochner ZA. A critical review of the clinical effects of therapeutic irradiation dam-

- W.Awadalla, R.Lustig, Z. A.Tochner // *Neuropsychol. Rev.* - 2004. - Vol. 14, no. 1. - P. 65-86.
14. Processing speed, working memory, and IQ: A developmental model of cognitive deficits following cranial radiation therapy / J.Schatz, J. H. Kramer,A. Ablin, K. K. Matthay // *Neuropsychology.* - 2000. - Vol. 14, no. 2. - P. 189-200.
15. Sheline G. E. Therapeutic irradiation and brain injury / G. E.Sheline, W. M.Wara, V.Smith//*Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*- 1980. - Vol. 6, no. 9. - P. 1215-1228.
16. Radiotherapeutic effects on brain function: double dissociation of memory systems // C. L.Armstrong, B. W.Corn, J. E.Ruffer, A. A.Pruitt, J. E.Mollman, P. C.Phillips //*Neuropsychiatry Neuropsychol. Behav. Neurol.*- 2000. - Vol. 13, no. 2. - P. 101-111.
17. Stereotactic radiotherapy for pediatric and adult brain tumors: preliminary report/ S. F. Dunbar, N. J. Tarbell, H. M. Kooy, E. Alexander3rd, P. M. Black, P. D. Barnes [et al.] // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* - 1994. - Vol. 30, no. 3. - P. 531-539.
18. Armstrong C. L. Memory performance used to detect radiation effects on cognitive functioning / C. L.Armstrong, C. H.Stern, B. W.Corn //*Appl. Neuropsychol.*- 2001. -Vol. 8, no. 3. - P. 129-139.
19. The impact of frontal and non-frontal brain tumor lesions on Wisconsin Card Sorting Test performance/B. Goldstein,J. E. Obrzut,C. John,G. Ledakis,C. L. Armstrong // *Brain Cogn.* - 2004. - Vol. 54, no. 2. - P. 110-116.
20. Hampton R. R. Selective hippocampal damage in rhesus monkey impairs spatial memory in an open-field test / R. R. Hampton,B. M. Hampstead,E. A. Murray // *Hippocampus.* - 2004. - Vol. 14. - P. 808-818.
21. Imperato J. P. Effects of treatment on longterm survivors with malignant astrocytomas / J. P. Imperato, N. A. Paleologos,N. A. Vick // *Ann. Neurol.* - 1990. - Vol. 28. - P. 818-822.
22. Radiological and clinical assessment of long-term brain tumor survivors after radiotherapy / T. B. Johannesen, H. H.Lien,K. H.Hole,K.Lote //*Radiother. Oncol.*- 2003. - Vol. 69, no. 2. - P. 169-176.
23. DeAngelis L. M. Radiation-induced dementia in patients cured of brain metastases / L. M. DeAngelis, J. Y. Delattre,J. B. Posner // *Neurology.* - 1989. - Vol. 39, no. 6. - P. 789-796.
24. Roman D. D. Neuropsychological effects of cranial radiation: current knowledge and future directions / D. D. Roman,P. W. Sperduto // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* - 1995. - Vol. 31. - P. 983-988.
25. Late cognitive and radiographic changes related to radiotherapy: initial prospective findings / C. L. Armstrong, J. V.Hunter, G. E.Ledakis, B.Cohen, E. M.Tallent,B. H.Goldstein[et al.] //*Neurology.*- 2002. - Vol. 59, no. 1. - P. 40-48.
26. The neurocognitive effects of radiation in adult low-grade glioma patients / P. D. Brown, J. C. Buckner, J. H. Uhm,E. G. Shaw // *Neuro. Oncol.* - 2003. - Vol. 5, no. 3. - P. 161-167.
27. A longitudinal neuropsychological study of partial brain radiation in adults with brain tumors / I. J. Torres, A. J. Mundt, P. J. Sweeney, S. Llanes-Macy, L. Dunaway, M.Castillo,R. L.Macdonald // *Neurology.*- 2003. - Vol. 60, no. 7. - P. 1113-1118.
28. Olson J. D. Long-term outcome of low-grade oligodendroglioma and mixed glioma / J. D. Olson, E. Riedel, L. M. DeAngelis // *Neurology.* - 2000. - Vol. 54, no. 7. - P. 1442-1448.
- age to the brain: the roots of controversy. *Neuropsychol Rev.* 2004 Mar;14(1):65-86.
14. Schatz J, Kramer JH, Ablin A, Matthay KK. Processing speed, working memory, and IQ: A developmental model of cognitive deficits following cranial radiation therapy. *Neuropsychology.* 2000 Apr;14(2):189-200.
15. Sheline GE, Wara WM, Smith V. Therapeutic irradiation and brain injury. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1980 Sep;6(9):1215-28.
16. Armstrong CL, Corn BW, Ruffer JE, Pruitt AA, Mollman JE, Phillips PC. Radiotherapeutic effects on brain function: double dissociation of memory systems. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol.* 2000 Apr;13(2):101-11.
17. Dunbar SF, Tarbell NJ, Kooy HM, Alexander E 3rd, Black PM, Barnes PD et al. Stereotactic radiotherapy for pediatric and adult brain tumors: preliminary report. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1994 Oct 15;30(3):531-9.
18. Armstrong CL, Stern CH, Corn BW. Memory performance used to detect radiation effects on cognitive functioning. *Appl Neuropsychol.* 2001;8(3):129-39.
19. Goldstein B, Obrzut JE, John C, Ledakis G, Armstrong CL. The impact of frontal and non-frontal brain tumor lesions on Wisconsin Card Sorting Test performance. *Brain Cogn.* 2004 Mar;54(2):110-6.
20. Hampton RR, Hampstead BM, Murray EA. Selective hippocampal damage in rhesus monkey impairs spatial memory in an open-field test. *Hippocampus.* 2004;14:808-18.
21. Imperato JP, Paleologos NA, Vick NA. Effects of treatment on longterm survivors with malignant astrocytomas. *Ann Neurol.* 1990;28:818-22.
22. Johannesen TB, Lien HH, Hole KH, Lote K. Radiological and clinical assessment of long-term brain tumor survivors after radiotherapy. *Radiother Oncol.* 2003 Nov;69(2):169-76.
23. DeAngelis LM, Delattre JY, Posner JB. Radiation-induced dementia in patients cured of brain metastases. *Neurology.* 1989;39(6):789-96.
24. Roman DD, Sperduto PW. Neuropsychological effects of cranial radiation: current knowledge and future directions. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1995;31:983-98.
25. Armstrong CL, Hunter JV, Ledakis GE, Cohen B, Tallent EM, Goldstein BH et al. Late cognitive and radiographic changes related to radiotherapy: initial prospective findings. *Neurology.* 2002 Jul 9;59(1):40-8.
26. Brown PD, Buckner JC, Uhm JH, Shaw EG. The neurocognitive effects of radiation in adult low-grade glioma patients *Neuro Oncol.* 2003 Jul;5(3):161-7.
27. Torres IJ, Mundt AJ, Sweeney PJ, Llanes-Macy S, Dunaway L, Castillo M, Macdonald RL. A longitudinal neuropsychological study of partial brain radiation in adults with brain tumors *Neurology.* 2003 Apr 8;60(7):1113-8.
28. Olson JD, Riedel E, DeAngelis LM. Long-term outcome of low-grade oligodendroglioma and mixed glioma. *Neurology.* 2000;54(7):1442-8.

29. Value of ¹¹C-methionine and PET in the diagnosis of low grade gliomas / F. Shishido, K. Uemura, A. Inugami, N. Tomura, S. Higano, H. Fujita [et al.] // *Kaku Igaku*. - 1990. - Vol. 27, no. 4. - P. 293-302. (in Japanese).
30. Neurobehavioral toxicity of total body irradiation: a follow-up in long-term survivors / M. Peper, S. Steinworth, P. Schraube, S. Fruehauf, R. Haas, B. N. Kimmig [et al.] // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* - 2000. - Vol. 46, no. 2. - P. 303-311.
31. Irradiation induces neural precursor-cell dysfunction / M. L. Monje, S. Mizumatsu, J. R. Fike, T. D. Palmer // *Nat. Med.* - 2002. - Vol. 8, no. 9. - P. 955-962.
32. The underlying neurobiology of bipolar disorder / H. K. Manji, J. A. Quiroz, J. L. Payne, J. Singh, B. P. Lopes, J. S. Viegas, C. A. Zarate // *World Psychiatry*. - 2003. - Vol. 2, no. 3. - P. 136-146.
33. Whether ionizing radiation is a risk factor for schizophrenia spectrum disorders? / K. N. Loganovsky, S. V. Volovik, K. G. Manton, D. A. Bazyka, P. Flor-Henry // *World J. Biol. Psychiatry*. - 2005. - Vol. 6, no. 4. - P. 212-230.
34. Nakane Y. An example from the Japanese Register: Some long-term consequences of the A-bomb for its survivors in Nagasaki / Y. Nakane, Y. Ohta // *Psychiatric case registers in public health* / ed. by R. Giel, W. H. Gulbinat, J. H. Henderson. - Amsterdam: Elsevier Science Publishers B.V., 1986. - P. 26-27.
35. Shore J. H. Psychiatric reactions to disaster: the Mount St. Helens experience / J. H. Shore, E. L. Tatum, W. M. Vollmer // *Am. J. Psychiatry*. - 1986. - Vol. 143, no. 5. - P. 590-595.
36. Irradiation in adulthood as a new model of schizophrenia / Y. Iwata, K. Suzuki, T. Wakuda, N. Seki, I. Thanseem, H. Matsuzaki [et al.] // *PLoS One*. - 2008. - Vol. 3, no. 5. - P. e2283. - doi: 10.1371/journal.pone.0002283.
37. Loganovsky K. N. Schizophrenia spectrum disorders in persons exposed to ionizing radiation as a result of the Chernobyl accident / K. N. Loganovsky, T. K. Loganovskaja // *Schizophr. Bull.* - 2000. - Vol. 2, no. 4. - P. 751-773.
38. Gene expression, telomere and cognitive deficit analysis as a function of Chernobyl radiation dose and age: from in utero to adulthood / D. A. Bazyka, K. M. Loganovsky, I. M. Ilyenko, S. A. Chumak, M. O. Bomko // *Probl. Radiac. Med. Radiobiol.* - 2015. - Vol. 20. - P. 283-310.
39. Radiation exposure and circulatory disease risk: Hiroshima and Nagasaki atomic bomb survivor data, 1950-2003 / Y. Shimizu, K. Kodama, N. Nishi, F. Kasagi, A. Suyama, M. Soda [et al.] // *BMJ*. - 2010. - Vol. 340. - P. b5349. - doi: 10.1136/bmj.b5349.
40. Neuron loss during early adulthood following prenatal low-dose X-irradiation in the mouse brain / H. Korr, H. Thorsten Rohde, J. Benders, M. Dafotakis, N. Grolms, C. Schmitz // *Int. J. Radiat. Biol.* - 2001. - Vol. 77, no. 5. - P. 567-580.
41. Direct and indirect effects of fetal irradiation on cortical gray and white matter volume in the macaque / L. D. Selemon, L. Wang, M. B. Nebel, J. G. Csernansky, P. S. Goldman-Rakic, P. Rakic // *Biol. Psychiatry*. - 2005. - Vol. 57, no. 1. - P. 83-90.
42. Selemon L. D. Selective reduction of neuron number and volume of the mediodorsal nucleus of the thalamus in macaques following irradiation at early gestational ages / L. D. Selemon, A. Begovi?, P. Rakic // *J. Comp. Neurol.* - 2009. - Vol. 515, no. 4. - P. 454-464. - doi: 10.1002/cne.22078.
29. Shishido F, Uemura K, Inugami A, Tomura N, Higano S, Fujita H et al. Value of ¹¹C-methionine and PET in the diagnosis of low grade gliomas. *Kaku Igaku*. 1990;27(4):293-302 (in Japanese).
30. Peper M, Steinworth S, Schraube P, Fruehauf S, Haas R, Kimmig BN et al. Neurobehavioral toxicity of total body irradiation: a follow-up in long-term survivors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2000 Jan 15;46(2):303-11.
31. Monje ML, Mizumatsu S, Fike JR, Palmer TD. Irradiation induces neural precursor-cell dysfunction. *Nat Med*. 2002 Sep;8(9):955-62.
32. Manji HK, Quiroz JA, Payne JL, Singh J, Lopes BP, Viegas JS, Zarate CA. The underlying neurobiology of bipolar disorder. *World Psychiatry*. 2003 Oct;2(3):136-46.
33. Loganovsky KN, Volovik SV, Manton KG, Bazyka DA, Flor-Henry P. Whether ionizing radiation is a risk factor for schizophrenia spectrum disorders? *World J Biol Psychiatry*. 2005;6(4):212-30.
34. Nakane Y, Ohta Y. An example from the Japanese Register: Some long-term consequences of the A-bomb for its survivors in Nagasaki. In: Giel R, Gulbinat WH, Henderson JH, editors. *Psychiatric case registers in public health*. Amsterdam: Elsevier Science Publishers B.V., 1986. p. 26-7.
35. Shore JH, Tatum EL, Vollmer WM. Psychiatric reactions to disaster: the Mount St. Helens experience. *Am J Psychiatry*. 1986;143(5):590-5.
36. Iwata Y, Suzuki K, Wakuda T, Seki N, Thanseem I, Matsuzaki H et al. Irradiation in adulthood as a new model of schizophrenia. *PLoS One*. 2008 May 28;3(5):e2283. doi: 10.1371/journal.pone.0002283.
37. Loganovsky KN, Loganovskaja TK. Schizophrenia spectrum disorders in persons exposed to ionizing radiation as a result of the Chernobyl accident. *Schizophr Bull*. 2000;2(4):751-73.
38. Bazyka DA, Loganovsky KM, Ilyenko IM, Chumak SA, Bomko MO. Gene expression, telomere and cognitive deficit analysis as a function of Chernobyl radiation dose and age: from in utero to adulthood. *Probl Radiac Med Radiobiol*. 2015 Dec;20:283-310.
39. Shimizu Y, Kodama K, Nishi N, Kasagi F, Suyama A, Soda M et al. Radiation exposure and circulatory disease risk: Hiroshima and Nagasaki atomic bomb survivor data, 1950-2003. *BMJ*. 2010 Jan 14;340:b5349. doi: 10.1136/bmj.b5349.
40. Korr H, Thorsten Rohde H, Benders J, Dafotakis M, Grolms N, Schmitz C. Neuron loss during early adulthood following prenatal low-dose X-irradiation in the mouse brain. *Int J Radiat Biol*. 2001 May;77(5):567-80.
41. Selemon LD, Wang L, Nebel MB, Csernansky JG, Goldman-Rakic PS, Rakic P. Direct and indirect effects of fetal irradiation on cortical gray and white matter volume in the macaque. *Biol Psychiatry*. 2005 Jan 1;57(1):83-90.
42. Selemon LD, Begovi? A, Rakic P. Selective reduction of neuron number and volume of the mediodorsal nucleus of the thalamus in macaques following irradiation at early gestational ages. *J Comp Neurol*. 2009 Aug 1;515(4):454-64. doi: 10.1002/cne.22078.

43. Distinct abnormalities of the primate prefrontal cortex caused by ionizing radiation in early or midgestation / L. D. Seimon, C. Ceritoglu, J. T. Ratnanather, L. Wang, M. P. Harms, K. Aldridge [et al.] // *J. Comp. Neurol.* - 2013. - Vol. 521, no. 5. - P. 1040-1053. - doi: 10.1002/cne.23217.
44. Seimon L. D. Motor stereotypies and cognitive perseveration in non-human primates exposed to early gestational irradiation / L. D. Seimon, H. R. Friedman // *Neuroscience.* - 2013. - Vol. 248. - P. 213-224. - doi: 10.1016/j.neuroscience.2013.06.006. Epub 2013 Jun 13.
45. Lifetime prevalence of schizophrenia among individuals prenatally exposed to atomic bomb radiation in Nagasaki City / Y. Imamura, Y. Nakane, Y. Ohta, H. Kondo // *Acta Psychiatr. Scand.* - 1999. - Vol. 100, no. 5. - P. 344-349.
46. Disrupted development of the dominant hemisphere following prenatal irradiation / K. N. Loganovsky, T. K. Loganovskaja, S. Y. Nechayev, Y. Y. Antipchuk, M. A. Bomko // *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* - 2008. - Vol. 20, no. 3. - P. 274-291. - doi: 10.1176/appi.neuropsych.20.3.274.
47. Childhood exposure to ionizing radiation to the head and risk of schizophrenia / S. Sadetzki, A. Chetrit, L. Mandelzweig, D. Nahon, L. Freedman, E. Susser, R. Gross // *Radiat. Res.* - 2011. - Vol. 176, no. 5. - P. 670-677.
48. Prevalence and risks of dementia in the Japanese population: RERF's adult health study Hiroshima subjects. Radiation Effects Research Foundation / M. Yamada, H. Sasaki, Y. Mimori, F. Kasagi, S. Sudoh, J. Ikeda [et al.] // *J. Am. Geriatr. Soc.* - 1999. - Vol. 47, no. 2. - P. 189-195.
49. Potential occupational risks for neurodegenerative diseases / R. M. Park, P. A. Schulte, J. D. Bowman, J. T. Walker, S. C. Bondy, M. G. Yost [et al.] // *Am. J. Ind. Med.* - 2005. - Vol. 48, no. 1. - P. 63-77.
50. Mortality from diseases other than cancer following low doses of ionizing radiation: results from the 15-Country Study of nuclear industry workers / M. Vrijheid, E. Cardis, P. Ashmore, A. Auvinen, J. M. Bae, H. Engels [et al.] // *Int. J. Epidemiol.* - 2007. - Vol. 36, no. 5. - P. 1126-1135.
51. Systematic review and meta-analysis of circulatory disease from exposure to low-level ionizing radiation and estimates of potential population mortality risks / M. P. Little, T. V. Azizova, D. Bazyka, S. D. Bouffler, E. Cardis, S. Chekin [et al.] // *Environ. Health Perspect.* - 2012. - Vol. 120, no. 11. - P. 1503-1511. - doi: 10.1289/ehp.1204982.
52. Study of mortality among female nuclear weapons workers: Final report (Health-Related Energy Research Branch. Grant Numbers: 1R01 OH03274, R01/CCR214546, R01/CCR61 2934-01.) [Electronic resource] / G. S. Wilkinson, N. Trieff, R. Graham, R. L. Priore; National Institute for Occupational Safety and Health, Division of Surveillance, Hazard Evaluations and Field Studies; sponsor: National Institute for Occupational Safety and Health, Centers for Disease Control and Prevention. - Access at: <http://www.cdc.gov/niosh/oerp/pdfs/2001-133g17.pdf>.
53. Nested case-control study of external ionizing radiation dose and mortality from dementia within a pooled cohort of female nuclear weapons workers / R. F. Sibley, B. S. Moscato, G. S. Wilkinson, N. Natarajan // *Am. J. Ind. Med.* - 2003. - Vol. 44, no. 4. - P. 351-358.
54. The accelerated occurrence of age-related changes of organism in Chernobyl workers: a radiation-induced progeroid syndrome? / A. M. Polyukhov, I. V. Kobsar, V. I. Grebelnik, V. P. Voitenko // *Exp. Gerontol.* - 2000. - Vol. 35, no. 1. - P. 105-115.
43. Seimon LD, Ceritoglu C, Ratnanather JT, Wang L, Harms MP, Aldridge K et al. Distinct abnormalities of the primate prefrontal cortex caused by ionizing radiation in early or midgestation. *J Comp Neurol.* 2013 Apr 1;521(5):1040-53. doi: 10.1002/cne.23217.
44. Seimon LD, Friedman HR. Motor stereotypies and cognitive perseveration in non-human primates exposed to early gestational irradiation. *Neuroscience.* 2013 Sep 17;248:213-24. doi: 10.1016/j.neuroscience.2013.06.006.
45. Imamura Y, Nakane Y, Ohta Y, Kondo H. Lifetime prevalence of schizophrenia among individuals prenatally exposed to atomic bomb radiation in Nagasaki City. *Acta Psychiatr Scand.* 1999 Nov;100(5):344-9.
46. Loganovsky KN, Loganovskaja TK, Nechayev SY, Antipchuk YY, Bomko MA. Disrupted development of the dominant hemisphere following prenatal irradiation. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2008 Summer;20(3):274-91. doi: 10.1176/appi.neuropsych.20.3.274.
47. Sadetzki S, Chetrit A, Mandelzweig L, Nahon D, Freedman L, Susser E, Gross R. Childhood exposure to ionizing radiation to the head and risk of schizophrenia. *Radiat Res.* 2011 Nov;176(5):670-7.
48. Yamada M, Sasaki H, Mimori Y, Kasagi F, Sudoh S, Ikeda J et al. Prevalence and risks of dementia in the Japanese population: RERF's adult health study Hiroshima subjects. Radiation Effects Research Foundation. *J Am Geriatr Soc.* 1999 Feb;47(2):189-95.
49. Park RM, Schulte PA, Bowman JD, Walker JT, Bondy SC, Yost MG et al. Potential occupational risks for neurodegenerative diseases. *Am J Ind Med.* 2005 Jul;48(1):63-77.
50. Vrijheid M, Cardis E, Ashmore P, Auvinen A, Bae JM, Engels H et al. Mortality from diseases other than cancer following low doses of ionizing radiation: results from the 15-Country Study of nuclear industry workers. *Int J Epidemiol.* 2007 Oct;36(5):1126-35.
51. Little MP, Azizova TV, Bazyka D, Bouffler SD, Cardis E, Chekin S et al. Systematic review and meta-analysis of circulatory disease from exposure to low-level ionizing radiation and estimates of potential population mortality risks. *Environ Health Perspect.* 2012 Nov;120(11):1503-11. doi: 10.1289/ehp.1204982.
52. Wilkinson GS, Trieff N, Graham R., Priore RL. Study of mortality among female nuclear weapons workers. Final report. National Institute for Occupational Safety and Health, Division of Surveillance, Hazard Evaluations and Field Studies. Health-Related Energy Research Branch. Grant Numbers: 1R01 OH03274, R01/CCR214546, R01/CCR61 2934-01. Sponsor: National Institute for Occupational Safety and Health, Centers for Disease Control and Prevention. Access at: <http://www.cdc.gov/niosh/oerp/pdfs/2001-133g17.pdf>.
53. Sibley RF, Moscato BS, Wilkinson GS, Natarajan N. Nested case-control study of external ionizing radiation dose and mortality from dementia within a pooled cohort of female nuclear weapons workers. *Am J Ind Med.* 2003 Oct;44(4):351-8.
54. Polyukhov AM, Kobsar IV, Grebelnik VI, Voitenko VP. The accelerated occurrence of age-related changes of organism in

55. Longitudinal neurocognitive assessments of Ukrainians exposed to ionizing radiation after the Chernobyl nuclear accident / G. L. Gamache, D. M. Levinson, D. L. Reeves, P. I. Bidyuk, K. K. Brantley // *Arch Clin Neuropsychol.* - 2005. - Vol. 20, no. 1. - P. 81-93.
56. Особенности слуховых когнитивных вызванных потенциалов у участников ликвидации последствий чернобыльской аварии. сообщение I. Анализ раннего n1 компонента / Л.А. Жаворонкова, А.П. Белостоцкий, М.А. Куликов, Л.Б. Окнина, Н.Б. Холодова, С.В. Купцова // *Физиология человека.* - 2010. - Т. 36, № 2. - С. 32-43.
57. Особенности слуховых когнитивных вызванных потенциалов у участников ликвидации последствий чернобыльской аварии. сообщение II. анализ позднего компонента P300 / Л. А. Жаворонкова, А. П. Белостоцкий, М. А. Куликов, С. В. Купцова, Н. Б. Холодова, Л. Б. Окнина // *Физиология человека.* - 2010. - Т. 36, № 4 - С. 22-33.
58. Нарушения высших психических функций и когнитивных слуховых вызванных потенциалов у ликвидаторов Чернобыльской аварии / Жаворонкова Л.А., Белостоцкий А.П., Холодова Н.Б., Купцова С.В., Снегирева И.П., Куликов М.А., Окнина Л.Б. // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2012; 112, no. 5. - P. 62-9.
59. Krasnov V, Kryukov V, Samedova E, Emelianova I, Ryzhova I. Early aging in Chernobyl clean-up workers: long-term study. *Biomed Res Int.* 2015; 2015: 948473. doi: 10.1155/2015/948473.
60. Kolosynska OO. Estimation of the multiple sclerosis risk in population living on contaminated territories after the Chernobyl catastrophe. *Probl Radiac Med Radiobiol.* 2013; 18: 82-8.
61. Omelianets N, Bazyka D, Igumnov S, Loganovsky K, Prysyzhnyuk A, Stepanova E, Afanasiev D. Health Effects of Chernobyl and Fukushima: 30 and 5 years down the line. Commissioned by Greenpeace, Brussels, March 2016. - 98 p. (Available at: <http://www.greenpeace.org/international/en/publications/Campaign-reports/Nuclear-reports/Nuclear-Scars/> and <http://nrcrm.gov.ua/en/publications/reports/>)
62. Health effects of the Chernobyl accident and special health care programmes. Report of the UN Chernobyl Forum Expert Group «Health» (EGH) / Ed. by B. Bennet, M. Repacholi, Zh. Carr. - Geneva: WHO, 2006. - 160 p. Access at: http://www.who.int/ionizing_radiation/chernobyl/who_chernobyl_report_2006.pdf
63. Bromet E. J. A 25 year retrospective review of the psychological consequences of the Chernobyl accident / E. J. Bromet, J. M. Havenaar, L. T. Guey // *Clin. Oncol. (R. Coll. Radiol.).* - 2011. - Vol. 23, no. 4. - P. 297-305. - doi: 10.1016/j.clon.2011.01.501..
64. Havenaar J. M. The 30-year mental health legacy of the Chernobyl disaster / J. M. Havenaar, E. J. Bromet, S. Gluzman // *World Psychiatry.* - 2016. - Vol. 15, no. 2. - P. 181-182.
65. Loganovsky K. Overview of mental health and neuropsychiatric disorders in Ukrainian Chernobyl survivors / K. Loganovsky // *Cooperation on Chernobyl Health Research (CO-CHER), Mental Health and Risk Communication Expert meeting, 23-24 June 2015, IARC WHO, Lyon, France.* - Lyon: IARC WHO, 2015.
66. Bromet E. J. Mental health research after Chernobyl: lessons learned and suggestions for future directions / E. J. Bromet // *Cooperation on Chernobyl workers: a radiation-induced progeroid syndrome? Exp Gerontol.* 2000 Feb;35(1):105-15.
55. Gamache GL, Levinson DM, Reeves DL, Bidyuk PI, Brantley KK. Longitudinal neurocognitive assessments of Ukrainians exposed to ionizing radiation after the Chernobyl nuclear accident. *Arch Clin Neuropsychol.* 2005 Jan;20(1):81-93.
56. Zhavoronkova LA, Belostotski? AP, Kulikov MA, Oknina LB, Kholodova NB, Kuptsova SV. [Specificity of auditory evoked potentials changes in participants of Chernobyl accident consequences: I. Analysis of early N1 component]. *Fiziol Cheloveka.* 2010 Mar-Apr;36(2):32-43. Russian.
57. Zhavoronkova LA, Belostotski? AP, Kulikov MA, Kuptsova SV, Kholodova NB, Oknina LB. [Features of cognitive auditory evoked potentials changes at participants of liquidation of Chernobyl accident consequences the message II. The analysis of late component P300]. *Human Physiology.* 2010 Jul-Aug;36(4):22-33. Russian.
58. Zhavoronkova LA, Belostotski? AP, Kholodova NB, Kuptsova SV, Snegireva IP, Kulikov MA, Oknina LB. [Higher mental functions and cognitive auditory event-related potentials impairment in liquidators of Chernobyl accident]. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova.* 2012;112(5):62-9. Russian.
59. Krasnov V, Kryukov V, Samedova E, Emelianova I, Ryzhova I. Early aging in Chernobyl clean-up workers: long-term study. *Biomed Res Int.* 2015;2015:948473. doi: 10.1155/2015/948473.
60. Kolosynska OO. Estimation of the multiple sclerosis risk in population living on contaminated territories after the Chernobyl catastrophe. *Probl Radiac Med Radiobiol.* 2013;18:82-8.
61. Omelianets N, Bazyka D, Igumnov S, Loganovsky K, Prysyzhnyuk A, Stepanova E, Afanasiev D. Health Effects of Chernobyl and Fukushima: 30 and 5 years down the line [Internet]. Brussels: Commissioned by Greenpeace; March 2016. 98 p. Available at: <http://www.greenpeace.org/international/en/publications/Campaign-reports/Nuclear-reports/Nuclear-Scars/> and <http://nrcrm.gov.ua/en/publications/reports/>
62. Bennet B, Repacholi M, Carr Zh, editors. Health effects of the Chernobyl accident and special health care programmes. Report of the UN Chernobyl Forum Expert Group «Health» (EGH) [Internet]. Geneva: WHO; 2006. 160 p. Access at: http://www.who.int/ionizing_radiation/chernobyl/who_chernobyl_report_2006.pdf
63. Bromet EJ, Havenaar JM, Guey LT. A 25 year retrospective review of the psychological consequences of the Chernobyl accident. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2011 May;23(4):297-305. doi: 10.1016/j.clon.2011.01.501.
64. Havenaar JM, Bromet EJ, Gluzman S. The 30-year mental health legacy of the Chernobyl disaster. *World Psychiatry.* 2016;15(2):181-2.
65. Loganovsky K. Overview of mental health and neuropsychiatric disorders in Ukrainian Chernobyl survivors. In: *Cooperation on Chernobyl Health Research (CO-CHER), Mental Health and Risk Communication Expert meeting; 2015 Jun 23-24; Lyon, France.* Lyon: IARC, WHO; 2015.

- Chernobyl Health Research (CO-CHER), Mental Health and Risk Communication Expert meeting, 23-24 June 2015, IARC WHO, Lyon, France. - Lyon: IARC WHO, 2015.
67. Havenaar J. Psychological consequences of the Chernobyl Disaster, outcomes, mechanisms and interventions / J.Havenaar // Cooperation on Chernobyl Health Research (CO-CHER), Mental Health and Risk Communication Expert meeting, 23-24 June 2015, IARC WHO, Lyon, France. - Lyon:IARC WHO, 2015.
68. Igumnov S. Overview on the mental health research among Chernobyl cleanup workers/»liquidators» in Belarus / S.Igumnov // Cooperation on Chernobyl Health Research (CO-CHER), Mental Health and Risk Communication Expert meeting, 23-24 June 2015, IARC WHO, Lyon, France. - Lyon:IARC WHO, 2015.
69. Loganovsky K. The mental health of clean-up workers 18 years after the Chernobyl accident / K. Loganovsky, J. M. Havenaar, N. L. Tintle, L. T. Guey, R. Kotov, E. J. Bromet // Psychol. Med. - 2008. - Vol. 38, no. 4. - P. 481-488.
70. Rumyantseva G. M. Post-traumatic stress disorder in different types of stress (clinical features and treatment) / G. M.Rumyantseva , A. L.Stepanov //Neurosci. Behav. Physiol. - 2008. - Vol. 38, no. 1. - P. 55-61.
71. Loganovsky K. N. Cerebral basis of posttraumatic stress disorder following the Chernobyl disaster / K. N. Loganovsky, N. A. Zdanevich // CNS Spectr. - 2013. - Vol. 18, no. 2. - P. 95-102. - doi: 10.1017/S109285291200096X.
72. Loganovsky K. N. Depression and ionizing radiation / K. N. Loganovsky, Z. L.Vasilenko // Probl. Radiac. Med. Radiobiol. - 2013. - Vol. 18. - P. 200-219.
73. Loganovsky K. Workers on transformation of the shelter object of the Chernobyl nuclear power plant into an ecologically-safe system show qEEG abnormalities and cognitive dysfunctions: A follow-up study / K. Loganovsky, I. Perchuk, D. Marazziti // World J. Biol. Psychiatry. - 2015. - Vol. 23. - P. 1-8.
74. World Health Organization. Health consequences of the Chernobyl accident. Results of the IPHECA pilot projects and related national programmes /ed. by G. N. Soushkevitch, A. F. Tsyb. - Geneva: World Health Organization, 1996. - 520 p.
75. Loganovsky K. Do low doses of ionizing radiation affect the human brain? / K. Loganovsky // Data Science Journal. - 2009. - Vol. 8. - P. BR13-BR35. - Access at: https://www.jstage.jst.go.jp/article/dsj/8/0/8_BR-04/_article
76. Picano E, Vano E, Domenici L, Bottai M, Thierry-Chef I. Cancer and non-cancer brain and eye effects of chronic low-dose ionizing radiation exposure / E. Picano, E. Vano, L. Domenici, M. Bottai, I. Thierry-Chef //BMC Cancer. - 2012. - Vol. 12. - P. 157. - doi: 10.1186/1471-2407-12-157.
77. Cognitive, psychological and psychiatric effects of ionizing radiation exposure/ D. Marazziti, S. Baroni, M. Catena-Dell'Osso, E. Schiavi, D. Ceresoli, C. Conversano [et al.]// Curr. Med. Chem. - 2012. - Vol. 19, no. 12. - P. 1864-1869.
78. Cellular immunity and telomere length correlate with cognitive dysfunction in clean-up workers of the Chernobyl accident / D. A. Bazyka, K. N. Bromet EJ. Mental health research after Chernobyl: lessons learned and suggestions for future directions. In: Cooperation on Chernobyl Health Research (CO-CHER), Mental Health and Risk Communication Expert meeting; 2015 Jun23-24; Lyon, France. Lyon: IARC, WHO; 2015.
67. Havenaar J. Psychological consequences of the Chernobyl Disaster, outcomes, mechanisms and interventions. In: Cooperation on Chernobyl Health Research (CO-CHER), Mental Health and Risk Communication Expert meeting; 2015 Jun23-24; Lyon, France. Lyon: IARC, WHO; 2015.
68. Igumnov S. Overview on the mental health research among Chernobyl cleanup workers/»liquidators» in Belarus. In: Cooperation on Chernobyl Health Research (CO-CHER), Mental Health and Risk Communication Expert meeting; 2015 Jun23-24; Lyon, France. Lyon: IARC, WHO; 2015.
69. Loganovsky K, Havenaar JM, Tintle NL, Guey LT, Kotov R, Bromet EJ. The mental health of clean-up workers 18 years after the Chernobyl accident. Psychol Med. 2008 Apr;38(4):481-8.
70. Rumyantseva GM, Stepanov AL. Post-traumatic stress disorder in different types of stress (clinical features and treatment). Neurosci Behav Physiol. 2008 Jan;38(1):55-61.
71. Loganovsky KN, Zdanevich NA. Cerebral basis of posttraumatic stress disorder following the Chernobyl disaster. CNS Spectr. 2013 Apr;18(2):95-102. doi: 10.1017/S109285291200096X.
72. Loganovsky KN, Vasilenko ZL. Depression and ionizing radiation. Probl Radiac Med Radiobiol. 2013;(18):200-19.
73. Loganovsky K, Perchuk I, Marazziti D. Workers on transformation of the shelter object of the Chernobyl nuclear power plant into an ecologically-safe system show qEEG abnormalities and cognitive dysfunctions: A follow-up study. World J Biol Psychiatry. 2015 May;23:1-8.
74. World Health Organization. Health consequences of the Chernobyl accident. In: Soushkevitch GN, Tsyb AF, editors. Results of the IPHECA pilot projects and related national programmes. Geneva: World Health Organization; 1996. 520 p.
75. Loganovsky K. Do low doses of ionizing radiation affect the human brain?[Internet]. Data Science Journal. 2009;8:BR13-BR35. Access at: https://www.jstage.jst.go.jp/article/dsj/8/0/8_BR-04/_article
76. Picano E, Vano E, Domenici L, Bottai M, Thierry-Chef I. Cancer and non-cancer brain and eye effects of chronic low-dose ionizing radiation exposure. BMC Cancer. 2012 Apr 27;12:157. doi: 10.1186/1471-2407-12-157.
77. Marazziti D, Baroni S, Catena-Dell'Osso M, Schiavi E, Ceresoli D, Conversano C et al, Cognitive, psychological and psychiatric effects of ionizing radiation exposure. Curr Med Chem. 2012;19(12):1864-9.
78. Bazyka DA, Loganovsky KN, Ilyenko IN, Chumak SA, Marazziti D, Maznichenko OL, Kubashko AV. Cellular immunity and telomere length correlate with cognitive dysfunction in clean-up workers of the Chernobyl accident. Clinical Neuropsychiatry. Journal of Treatment Evaluation. 2013;10 (6):280-281.

- Loganovsky, I. N. Ilyenko, S. A. Chumak, D. Marazziti, O. L. Maznichenko, A. V. Kubashko // *Clinical Neuropsychiatry. Journal of Treatment Evaluation*. - 2013. - Vol. 10, no. 6. - P. 280-281.
79. TERF1 and TERF2 downregulate telomere length in cognitive deficit at the late period after low-dose exposure /D. A. Bazyka, I. N. Ilyenko, K. N. Loganovsky, S. A. Chumak // *Probl. Radiac. Med. Radiobiol.* - 2014. - Vol. 19. - P. 170-185.
80. Epidemiology and molecular studies in cerebrovascular disease at the late period after radiation exposure in Chernobyl [Electronic resource] / D. Bazyka, V. Buzunov, I. Ilyenko, K. Loganovsky // *Biological responses, monitoring and protection from radiation exposure* / ed. by K. P. Mishra. - New York: Nova Science Publishers Inc, 2015. - P. 69-84. - Access at: https://www.novapublishers.com/catalog/product_info.php?products_id=53310%7b5%7d10&osCsid=3310%7b5%7d10&osCsid
81. Neuropsychological testing in interventional cardiology staff after long-term exposure to ionizing radiation / D. Marazziti, F. Tomaiuolo, L. Dell'Osso, V. Demi, S. Campana, E. Piccaluga [et al.] // *J. Int. Neuropsychol. Soc.* - 2015. - Vol. 21, no. 9. - P. 670-676. - doi: 10.1017/S135561771500082X.
82. Subclinical carotid atherosclerosis and early vascular aging from long-term low-dose ionizing radiation exposure: a genetic, telomere, and vascular ultrasound study in cardiac catheterization laboratory staff / M. G. Andreassi, E. Piccaluga, L. Gargani, L. Sabatino, A. Borghini, F. Faita [et al.] // *JACC Cardiovasc Interv.* - 2015. - Vol. 8, no. 4. - P. 616-627. - doi: 10.1016/j.jcin.2014.12.233.
83. Occupational health risks in cardiac catheterization laboratory workers / M. G. Andreassi, E. Piccaluga, G. Guagliumi, M. Del Greco, F. Gaita, E. Picano // *Circ. Cardiovasc. Interv.* - 2016. - Vol. 9, no. 4. - P. e003273. - doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.115.003273.
84. Selective brain responses to acute and chronic low-dose X-ray irradiation in males and females /G. Silasi, R. Diaz-Heijtz, J. Besplug, R. Rodriguez-Juarez, V. Titov, B. Kolb, O. Kovalchuk // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* - 2004. - Vol. 325, no. 4. - P. 1223-1235.
85. Human Research Program Space Radiation Program Element. Risk of acute and late central nervous system effects from radiation exposure [Electronic resource]. - Houston, Texas : National aeronautics and space administration, 2016. - Available at: <https://humanresearchroadmap.nasa.gov/evidence/reports/cns.pdf>
86. Time- and dose-related changes in the white matter of the rat brain after single doses of X rays /W. Calvo, J. W. Hopewell, H. S. Reinhold, T. K. Yeung // *Br. J. Radiol.* - 1988. - Vol. 61(731). - P. 1043-1052.
87. Repair capacity of adult rat glial progenitor cells determined by an in vitro clonogenic assay after in vitro or in vivo fractionated irradiation / R. W. van der Maazen, B. J. Kleiboer, I. Verhagen, A. J. van der Kogel // *Int. J. Radiat. Biol.* - 1993. - Vol. 63, no. 5. - P. 661-666.
88. Tofilon P. J. The radioresponse of the central nervous system: a dynamic process /P. J. Tofilon, J. R. Fike // *Radiat. Res.* - 2000. - Vol. 153. - P. 357-370.
89. Radiation induced CNS toxicity -molecular and cellular mechanisms /C. Belka, W. Budach, R. D. Kortmann, M. Bamberg // *Br. J. Cancer.* - 2001. - Vol. 85, no. 9. - P. 1233-1239.
79. Bazyka DA, Ilyenko IN, Loganovsky KN, Chumak SA. TERF1 and TERF2 downregulate telomere length in cognitive deficit at the late period after low-dose exposure. *Probl Radiac Med Radiobiol.* 2014;19:170-85.
80. Bazyka D, Buzunov V, Ilyenko I, Loganovsky K. Epidemiology and molecular studies in cerebrovascular disease at the late period after radiation exposure in Chernobyl. In: Mishra KP, editor. *Biological responses, monitoring and protection from radiation exposure*. New York: Nova Science Publishers Inc, 2015. pp. 69-84. Access at: https://www.novapublishers.com/catalog/product_info.php?products_id=53310%7b5%7d10&osCsid
81. Marazziti D, Tomaiuolo F, Dell'Osso L, Demi V, Campana S, Piccaluga E et al. Neuropsychological testing in interventional cardiology staff after long-term exposure to ionizing radiation. *J Int Neuropsychol Soc.* 2015 Oct;21(9):670-6. doi: 10.1017/S135561771500082X.
82. Andreassi MG, Piccaluga E, Gargani L, Sabatino L, Borghini A, Faita F et al. Subclinical carotid atherosclerosis and early vascular aging from long-term low-dose ionizing radiation exposure: a genetic, telomere, and vascular ultrasound study in cardiac catheterization laboratory staff. *JACC Cardiovasc Interv.* 2015 Apr 20;8(4):616-27. doi: 10.1016/j.jcin.2014.12.233.
83. Andreassi MG, Piccaluga E, Guagliumi G, Del Greco M, Gaita F, Picano E. Occupational health risks in cardiac catheterization laboratory workers. *Circ Cardiovasc Interv.* 2016 Apr;9(4):e003273. doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.115.003273.
84. Silasi G, Diaz-Heijtz R, Besplug J, Rodriguez-Juarez R, Titov V, Kolb B, Kovalchuk O. Selective brain responses to acute and chronic low-dose X-ray irradiation in males and females. *Biochem Biophys Res Commun.* 2004 Dec 24;325(4):1223-35.
85. Human Research Program Space Radiation Program Element. Risk of acute and late central nervous system effects from radiation exposure [Internet]. Houston, Texas: National aeronautics and space administration; 2016. Available at: <https://humanresearchroadmap.nasa.gov/evidence/reports/cns.pdf>
86. Calvo W, Hopewell JW, Reinhold HS, Yeung TK. Time- and dose-related changes in the white matter of the rat brain after single doses of X rays. *Br J Radiol.* 1988 Nov;61(731):1043-52.
87. van der Maazen RW, Kleiboer BJ, Verhagen I, van der Kogel AJ. Repair capacity of adult rat glial progenitor cells determined by an in vitro clonogenic assay after in vitro or in vivo fractionated irradiation. *Int J Radiat Biol.* 1993 May;63(5):661-6.
88. Tofilon PJ, Fike JR. The radioresponse of the central nervous system: a dynamic process. *Radiat Res.* 2000;153:357-70.
89. Belka C1, Budach W, Kortmann RD, Bamberg M. Radiation induced CNS toxicity -molecular and cellular mechanisms. *Br J Cancer.* 2001 Nov 2;85(9):1233-9.
90. Brown WR, Blair RM, Moody DM, Thore CR, Ahmed S, Robbins ME, Wheeler KT. Capillary loss precedes the cognitive impairment induced by fractionated whole-brain irradiation: a potential rat model of vascular dementia. *J Neurol Sci.* 2007 Jun 15;257(1-2):67-71.

90. Capillary loss precedes the cognitive impairment induced by fractionated whole-brain irradiation: a potential rat model of vascular dementia / W. R. Brown, R. M. Blair, D. M. Moody, C. R. Thore, S. Ahmed, M. E. Robbins, K. T. Wheeler // *J. Neurol. Sci.* - 2007. - Vol. 257, no. 1-2. - P. 67-71.
91. Involvement of p53 in DNA strand break-induced apoptosis in postmitotic CNS neurons / Y. Enokido, T. Araki, K. Tanaka, S. Aizawa, H. Hatanaka // *Eur. J. Neurosci.* - 1996. - Vol. 8, no. 9. - P. 1812-1821.
92. Response of postmitotic neurons to X-irradiation: implications for the role of DNA damage in neuronal apoptosis / G. T. Gobbel, M. Bellinzona, A. R. Vogt, N. Gupta, J. R. Fike, P. H. Chan // *J. Neurosci.* - 1998. - Vol. 18, no. 1. - P. 147-155.
93. Cognitive dysfunction and histological findings in adult rats one year after whole brain irradiation / K. Akiyama, R. Tanaka, M. Sato, N. Takeda // *Neurol. Med. Chir. (Tokyo)*. - 2001. - Vol. 41, no. 12. - P. 590-598.
94. Inhibition of neurogenesis interferes with hippocampus-dependent memory function / G. Winocur, J. M. Wojtowicz, M. Sekeres, J. S. Snyder, S. Wang // *Hippocampus*. - 2006. - Vol. 16, no. 3. - P. 296-304.
95. Monje M. L. Inflammatory blockade restores adult hippocampal neurogenesis / M. L. Monje, H. Toda, T. D. Palmer // *Science*. - 2003. - Vol. 302 (5651). - P. 1760-1765.
96. Hippocampal neuron number is unchanged one year after fractionated whole brain irradiation at middle age / L. Shi, D. P. Molina, M. E. Robbins, K. T. Wheeler, J. K. Brunso-Bechtold // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* - 2008. - Vol. 71, no. 2. - P. 526-532. - doi: 10.1016/j.ijrobp.2008.02.015.
97. Cerebrovascular diseases incidence and mortality in an extended Mayak Worker Cohort 1948-1982 / T. V. Azizova, R. G. Haylock, M. B. Moseeva, M. V. Bannikova, E. S. Grigoryeva // *Radiat. Res.* - 2014. - Vol. 182, no. 5. - P. 529-544. - doi: 10.1667/RR13680.1.
98. Progressive neurovascular disturbances in the cerebral cortex of Alzheimer's disease-model mice: protection by atorvastatin and pitavastatin / T. Kurata, K. Miyazaki, M. Kozuki, N. Morimoto, Y. Ohta, Y. Ikeda, K. Abe // *Neuroscience*. - 2011. - Vol. 197. - P. 358-368. - doi: 10.1016/j.neuroscience.2011.09.030.
99. Zlokovic B. V. The blood-brain barrier in health and chronic neurodegenerative disorders / B. V. Zlokovic // *Neuron*. - 2008. - Vol. 57, no. 2. - P. 178-201. - doi: 10.1016/j.neuron.2008.01.003.
100. Knott C. Inflammatory regulators in Parkinson's disease: iNOS, lipocortin-1, and cyclooxygenases-1 and -2 / C. Knott, G. Stern, G. P. Wilkin // *Mol. Cell Neurosci.* - 2000. - Vol. 16, no. 6. - P. 724-739.
101. Mrak R. E. Common inflammatory mechanisms in Lewy body disease and Alzheimer disease / R. E. Mrak, W. S. Griffin // *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* - 2007. - Vol. 66, no. 8. - P. 683-686.
102. Proteomics in human Parkinson's disease research / V. Licker, E. K?vari, D. F. Hochstrasser, P. R. Burkhard // *J. Proteomics*. - 2009. - Vol. 73, no. 1. - P. 10-29. - doi: 10.1016/j.jprot.2009.07.007.
103. Elsworth J. D. Dopamine synthesis, uptake, metabolism, and receptors: relevance to gene therapy of Parkinson's disease / J. D. Elsworth, R. H. Roth // *Exp. Neurol.* - 1997. - Vol. 144. - P. 4-9.
104. Radiation-induced signaling results in mitochondrial impairment in mouse heart at 4 weeks after exposure to X-rays / Z. Barjaktarovic, D. Schmaltz, A. Shyla, O. Azimzadeh, S. Schulz, J. Haagen [et al.] // *PLoS*
91. Enokido Y, Araki T, Tanaka K, Aizawa S, Hatanaka H. Involvement of p53 in DNA strand break-induced apoptosis in postmitotic CNS neurons. *Eur J Neurosci.* 1996 Sep;8(9):1812-21.
92. Gobbel GT, Bellinzona M, Vogt AR, Gupta N, Fike JR, Chan PH. Response of postmitotic neurons to X-irradiation: implications for the role of DNA damage in neuronal apoptosis. *J Neurosci.* 1998 Jan 1;18(1):147-55.
93. Akiyama K, Tanaka R, Sato M, Takeda N. Cognitive dysfunction and histological findings in adult rats one year after whole brain irradiation. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2001 Dec;41(12):590-8.
94. Winocur G, Wojtowicz JM, Sekeres M, Snyder JS, Wang S. Inhibition of neurogenesis interferes with hippocampus-dependent memory function. *Hippocampus*. 2006;16(3):296-304.
95. Monje ML, Toda H, Palmer TD. Inflammatory blockade restores adult hippocampal neurogenesis. *Science*. 2003 Dec 5;302(5651):1760-5.
96. Shi L, Molina DP, Robbins ME, Wheeler KT, Brunso-Bechtold JK. Hippocampal neuron number is unchanged one year after fractionated whole brain irradiation at middle age. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008 Jun 1;71(2):526-32. doi: 10.1016/j.ijrobp.2008.02.015.
97. Azizova TV, Haylock RG, Moseeva MB, Bannikova MV, Grigoryeva ES. Cerebrovascular diseases incidence and mortality in an extended Mayak Worker Cohort 1948-1982. *Radiat Res.* 2014 Nov;182(5):529-44. doi: 10.1667/RR13680.1.
98. Kurata T, Miyazaki K, Kozuki M, Morimoto N, Ohta Y, Ikeda Y, Abe K. Progressive neurovascular disturbances in the cerebral cortex of Alzheimer's disease-model mice: protection by atorvastatin and pitavastatin. *Neuroscience*. 2011 Dec 1;197:358-68. doi: 10.1016/j.neuroscience.2011.09.030.
99. Zlokovic BV. The blood-brain barrier in health and chronic neurodegenerative disorders. *Neuron*. 2008 Jan 24;57(2):178-201. doi: 10.1016/j.neuron.2008.01.003.
100. Knott C, Stern G, Wilkin GP. Inflammatory regulators in Parkinson's disease: iNOS, lipocortin-1, and cyclooxygenases-1 and -2. *Mol Cell Neurosci.* 2000 Dec;16(6):724-39.
101. Mrak RE, Griffin WS. Common inflammatory mechanisms in Lewy body disease and Alzheimer disease. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2007 Aug;66(8):683-6.
102. Licker V, Kovari E, Hochstrasser DF, Burkhard PR. Proteomics in human Parkinson's disease research. *J Proteomics*. 2009 Nov 2;73(1):10-29. doi: 10.1016/j.jprot.2009.07.007.
103. Elsworth JD, Roth RH. Dopamine synthesis, uptake, metabolism, and receptors: relevance to gene therapy of Parkinson's disease. *Exp Neurol.* 1997;144:4-9.
104. Barjaktarovic Z, Schmaltz D, Shyla A, Azimzadeh O, Schulz S, Haagen J. et al. Radiation-induced signaling results in mitochondrial impairment in mouse heart at 4 weeks after exposure to X-rays. *PLoS One.* 2011;6(12):e27811. doi: 10.1371/journal.pone.0027811.

- One. - 2011. - Vol. 6, no. 12. - P. e27811. - doi: 10.1371/journal.pone.0027811.
105. Bueler H. Impaired mitochondrial dynamics and function in the pathogenesis of Parkinson's disease /H.Bueler // Exp. Neurol. - 2009. - Vol. 218. - P. 235-246. - doi: 10.1016/j.expneurol.2009.03.006
106. Roles of amyloid beta-peptide-associated oxidative stress and brain protein modifications in the pathogenesis of Alzheimer's disease and mild cognitive impairment / D. A. Butterfield, T.Reed, S. F.Newman,R.Sultana //Free Radic. Biol. Med.- 2007. - Vol. 43, no. 5. - P. 658-677.
107. Justification of diagnostic medical exposures, some practical issues: report of an International Atomic Energy Agency Consultation / J. Malone,C. Guleria,C. Craven,P. Horton, H. J?rvinen,J. Mayo [et al.] // Br. J. Radiol. - 2012. - Vol. 85 (1013). - P. 523-538. - doi: 10.1259/bjr/42893576.
108. Land C. E. Estimating cancer risks from low doses of ionizing radiation /C. E.Land // Science. - 1980. - Vol. 209 (4462). - P.1197-1203.
109. Problems following hippocampal irradiation in interventional radiologists -doses and potential effects: a Monte Carlo simulation / V.Chumak, A. Morgun, E. Bakhanova, K. Loganovsky, T. Loganovska,D. Marazziti //Probl. Radiac. Med. Radiobiol. - 2015. - Vol.20. - P.241-256.
105. Bueler H. Impaired mitochondrial dynamics and function in the pathogenesis of Parkinson's disease. Exp Neurol. 2009;218:235-246. doi: 10.1016/j.expneurol.2009.03.006
106. Butterfield DA, Reed T, Newman SF, Sultana R. Roles of amyloid beta-peptide-associated oxidative stress and brain protein modifications in the pathogenesis of Alzheimer's disease and mild cognitive impairment.Free Radic Biol Med. 2007 Sep 1;43(5):658-77.
107. Malone J, Guleria R, Craven C, Horton P, J?rvinen H, Mayo J et al. Justification of diagnostic medical exposures, some practical issues: report of an International Atomic Energy Agency Consultation. Br J Radiol. 2012 May;85(1013):523-38. doi: 10.1259/bjr/42893576.
108. Land CE. Estimating cancer risks from low doses of ionizing radiation. Science. 1980 Sep 12;209 (4462):1197-203.
109. Chumak V, Morgun A, Bakhanova E, Loganovsky K, Loganovska T, Marazziti D.Problems following hippocampal irradiation in interventional radiologists - doses and potential effects: a Monte Carlo simulation.Probl Radiac Med Radiobiol. 2015 Dec;20:241-56.

Стаття надійшла до редакції 18.06.2016

Received: 18.06.2016