

УДК 579.253.2:614.876:616-008.841.5:678.048

В. В. Талько<sup>1</sup>✉, К. М. Логановський<sup>1</sup>, І. П. Дрозд<sup>2</sup>, Є. В. Тукаленко<sup>1,3</sup>, Т. К. Логановська<sup>1</sup>,  
С. Ю. Нечаєв<sup>1</sup>, С. В. Масюк<sup>1</sup>, Є. М. Прохорова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Державна установа «Національний науковий центр радіаційної медицини Національної академії медичних наук України», 53, вул. Мельникова, м. Київ, 04050, Україна

<sup>2</sup>Інститут ядерних досліджень НАН України, просп. Науки, 47, м. Київ, 03680, Україна

<sup>3</sup>Київський національний університет імені Тараса Шевченка, ННЦ «Інститут біології та медицини», вул. Володимирська, 64/13, м. Київ, 01601, Україна

## ВПЛИВ ПРЕНАТАЛЬНОГО ОПРОМІНЕННЯ <sup>131</sup>I НА ГОЛОВНИЙ МОЗОК: ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА МОДЕЛЬ КЛІНІЧНИХ НЕЙРОРАДІОЕМБРІОЛОГІЧНИХ ЕФЕКТІВ

Головний мозок людини у пренатальний період є найбільш радіовразливою структурою. На відміну від атомних бомбардувань і радіологічних медичних процедур, які призводять до переважно зовнішнього опромінення, при аваріях на атомних реакторах відбувається значний викид радіоактивного <sup>131</sup>I, який зумовлює значне внутрішнє опромінення. Це може призводити до особливих радіонейроембріологічних ефектів.

**Мета роботи:** створити експериментальну модель ефектів пренатального опромінення <sup>131</sup>I головного мозку людини і визначити експериментальні та клінічні нейрорадіоембріологічні ефекти.

**Об'єкт дослідження:** нейрорадіоембріологічні ефекти в організмі пренатально опромінених <sup>131</sup>I щурів Вістар. Стан нервової системи та психіки 104 опромінених внутрішньоутробно внаслідок аварії на ЧАЕС і 78 неекспонованих in utero осіб.

**Методи:** експериментальні – поведінкові (спонтанна локомоторна та дослідницька активність; клінічні – нейропсихіатричні, нейро- і психометричні, нейропсихологічні, нейрофізіологічні, дозиметричні, статистичні.

**Результати.** Створено модель внутрішньоутробного опромінення щурів Вістар <sup>131</sup>I шляхом одноразового перорального введення в середині гестаційного періоду радіонукліду активністю 27,5 кБк (доза на щитоподібну залозу плоду (0,72 ± 0,14) Гр), яка екстраполює радіонейроембріологічні ефекти у щурів на внутрішньоутробно опромінених осіб внаслідок Чорнобильської катастрофи. Встановлені в експерименті на щурах віком 10 міс. зміни у поведінкових реакціях, зниження вироблення умовно-рефлекторних реакцій, що свідчить про погіршення когнітивних властивостей мозку опромінених тварин. У внутрішньоутробно опромінених осіб зберігається характерний когнітивний дефіцит, який полягає у дисгармонії інтелектуального розвитку за рахунок відносного зниження вербального інтелекту у порівнянні з відносним зростанням невербального інтелекту, що може свідчити про дисфункцію кортико-лімбічної системи, особливо, гіпокампу домінантної гемісфери. Зниження спектральної потужності тета-діапазону (4–7 Гц) біоелектричної активності головного мозку у лівій лобно-скроневій ділянці у внутрішньоутробно опромінених осіб свідчить про гіпокампульну дисфункцію, переважно у домінантній гемісфері. Біологічним базисом цього ефекту може бути порушення гіпокампульного нейрогенезу внаслідок пренатального опромінення радіоактивним йодом. Інноваційні підходи до соціальної адаптації, психопрофілактики та психореабілітації полягають у принципі максимально ефективного використання і розвитку саме тих психологічних та когнітивних властивостей постраждалих, які в них найбільш розвинуті.

**Ключові слова:** <sup>131</sup>I, пренатальне опромінення головного мозку, нейрорадіоембріологічні ефекти, Чорнобильська катастрофа, гіпокампульний нейрогенез, кортико-лімбічна система, соціальна адаптація, інноваційні підходи.

*Проблеми радіаційної медицини та радіобіології. 2017. Вип. 22. С. 238–269.*

✉ Талько Вікторія Василівна, e-mail: talko1950@gmail.com

V. V. Talko<sup>1</sup>✉, K. M. Loganovsky<sup>1</sup>, I. P. Drozd<sup>2</sup>, Ye. V. Tkalenko<sup>1,3</sup>, T. K. Loganovska<sup>1</sup>, S. Yu. Nechayev<sup>1</sup>, S. V. Masiuk<sup>1</sup>, Ye. M. Prokhorova<sup>1</sup>

<sup>1</sup>State Institution «National Research Center for Radiation Medicine of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Melnykova str., 53, Kyiv, 04050, Ukraine

<sup>2</sup>Institute of Nuclear Research, National Academy of Sciences of Ukraine, Nauka ave., 47, Kyiv, 03680, Ukraine

<sup>3</sup>Taras Shevchenko National University of Kyiv, ESC «Institute of Biology and Medicine», 64/13, Volodymyrska Street, City of Kyiv, 01601, Ukraine

## Cerebral impact of prenatal irradiation by <sup>131</sup>I: an experimental model of clinical neuroradioembryological effects

Human brain in prenatal period is a most vulnerable to ionizing radiation body structure. Unlike atomic bombings or radiological interventions in healthcare leading at most to external irradiation the intensive internal exposure may occur upon nuclear reactor accidents followed by substantial release and fallout of radioactive <sup>131</sup>I. The latter can lead to specific neuroradioembryological effects.

**Objective.** To create an experimental model of prenatal cerebral radiation effects of <sup>131</sup>I in human and to determine the experimental and clinical neuroradioembryological effects.

**Study object.** The neuroradioembryological effects in Vistar rats exposed to <sup>131</sup>I in prenatal period. Nervous system status and mental status in 104 persons exposed to ionizing radiation in utero due to the ChNPP accident and the same in 78 not exposed subjects.

**Methods.** Experimental i.e. behavioral techniques, including the spontaneous locomotive, exploratory activity and learning ability assessment, clinical i.e. neuropsychiatric, neuro- and psychometric, neuropsychological, neurophysiological methods, both with dosimetric and statistical methods were applied.

**Results.** Intrauterine irradiation of Wistar rats by <sup>131</sup>I was simulated on a model of one-time oral 27.5 kBq radionuclide administration in the mid-gestation period (0.72±0.14 Gy fetal thyroid dose), which provides extrapolation of neuroradioembryological effects in rats to that in humans exposed to intrauterine radiation as a result of the Chernobyl catastrophe. Abnormalities in behavioral reactions and decreased output of conditioned reflex reactions identified in the 10-month-old rats suggest a deterioration of cerebral cognition in exposed animals. Specific cognitive deficit featuring a disharmonic intellectual development through the relatively decreased verbal intelligence versus relative increase of nonverbal one is remained in prenatally exposed persons. This can indicate to dysfunction of cortical-limbic system with especial involvement of a dominant hemisphere hippocampus. Decreased theta-band spectral power (4–7 Hz range) of cerebral bioelectrical activity in the left frontotemporal area is suggestive of hippocampal dysfunction mainly in dominant hemisphere of prenatally irradiated persons. Disorders of hippocampal neurogenesis due to prenatal exposure by radioactive iodine can be a biologic basis here. Innovative approaches in social adaptation, psychoprophylaxis and psychorehabilitation involve the maximum effective application and development of just the most developed psychological and cognitive abilities in survivors.

**Key words:** <sup>131</sup>I, cerebral prenatal irradiation, neuroradioembryological effects, Chernobyl catastrophe, hippocampal neurogenesis, cortical-limbic system, social adaptation, innovative approaches.

*Problems of radiation medicine and radiobiology. 2017;22:238–269.*

### ВСТУП

Головний мозок людини у пренатальному періоді є найбільш радіовразливою структурою організму, особливо на 8–15-му і 16–25-му тижнях гестації, коли відбувається міграція нейронів до місць їх остаточного розміщення у корі великих півкуль, формування цитоархітекτονіки мозку і синаптогенез. В осіб, які зазнали внутрішньоутробного опромінення внаслідок атомних бомбардувань Хіросіми і Нагасакі, виявлені тяжка розумова відсталість, зниження коефі-

### INTRODUCTION

Human brain is the most vulnerable body structure in prenatal period especially at weeks 8–15 and 16–25 of gestation when neurons migrate to the places of final placement in cerebral cortex, cerebral cytoarchitectonics and is under formation, and synaptogenesis occurs. Severe mental retardation, decreased intelligence quotient (IQ score) and poor school performance, microcephaly and panic attacks were revealed in exposed to prenatal

цієнта інтелектуальності (IQ) і шкільної успішності, мікроцефалія та панічні напади [1, 2]. Порушення розвитку головного мозку є однією з провідних причин виникнення нейропсихіатричних розладів.

Слід відзначити, що ефекти пренатального опромінення <sup>131</sup>I на вищу нервову діяльність в експерименті взагалі не досліджувалися. На відміну від атомних бомбардувань і радіологічних медичних процедур, які призводять до переважно зовнішнього опромінення, при аваріях на атомних реакторах відбувається значний викид радіоактивного <sup>131</sup>I, який зумовлює значне внутрішнє опромінення. Це може призводити до особливих радіонейроембріологічних ефектів.

При проведенні клініко-експериментальних радіонейроембріологічних досліджень надзвичайно важливим є порівняння радіочутливості людини з експериментально опроміненими тваринами. Так, за даними В. Бонда та співавторів [3], середня напівлетальна доза (ЛД<sub>50/30</sub>) (радіаційна доза, що викликає загибель 50 % опромінених впродовж місяця) для людини складає 3 Гр, тоді як для щурів ЛД<sub>50/30</sub> має знаходитися у діапазоні 7–9 Гр. Саме цей діапазон вказано у звіті НКДАР ООН за 1982 р. і наводиться у вітчизняних джерелах та ґрунтовних закордонних монографіях. ЛД<sub>50/30</sub> для щурів, що визначалася разом з оцінкою порушень гемопоезу, становить, за оцінками М. Фліднера та Е. Альпена, відповідно 8,5 та 9,36 Гр. Основними чинниками, що визначають радіорезистентність щурів і можуть обумовлювати певні коливання величини ЛД<sub>50/30</sub>, є лінія, стать та

irradiation Hiroshima and Nagasaki A-bombing survivors [1, 2]. Abnormalities in brain development are amongst the key factors of origination of neuropsychiatric disorders.

It ought to be noted that effects of prenatal irradiation from <sup>131</sup>I to the higher nervous activity were not studied in experimental settings at all. Unlike atomic bombings or radiological interventions in healthcare leading at most to external irradiation the intensive internal exposure may occur upon nuclear reactor accidents followed by substantial release and fallout of radioactive <sup>131</sup>I. The latter can lead to specific neuroradioembryological effects.

Comparing human radiosensitivity and that in experimentally exposed animals is critically important in clinical-experimental neuroradioembryological research. Specifically, according to V. Bond and co-authors [3] the average half-lethal dose (LD<sub>50/30</sub>, radiation dose under which 50% of exposed animals die within one month) in human is 3 Gy, while in rat the LD<sub>50/30</sub> should be within 7–9 Gy. Just the latter range is stated in the UNSCEAR 1982 Report and given in national sources and serious foreign monographs. A rat LD<sub>50/30</sub> defined along with assessment of homeostatic disorders is 8.5 Gy or 9.36 Gy according to estimates by M. Flidner and E. Alpen, respectively. Strain of laboratory animals, gender and age, as well as nutrition ration and species of intestinal symbiotic microbiome are the key factors of rat

**Таблиця 1**

**Величини середніх напівлетальних доз при середній тривалості життя 30 діб (ЛД<sub>50/30</sub>) для тварин різних видів і людини**

**Table 1**

**Half-lethal dose means in average life span of 30 days (LD<sub>50/30</sub>) for some species and humans**

Вид тварин / species Indices (%)	Середня напівлетальна доза (ЛД <sub>50/30</sub> ), Гр / Mean half-lethal dose (LD <sub>50/30</sub> ), Gy	
	за даними В. Бонда та співавторів [3] by V. Bond et al. [3]	за даними К. N. Prasad [4] by K.N. Prasad [4]
Миша / mouse	6,4	8,5-9,0
Миша (стерильна) / mouse (sterile)	7,0	-
Щур / rat	7,1	8,5-9,0
Пустельні миші / desert mice	-	11,0-12,0
Мурчак / guinea pig	4,5	2,55
Хом'як / hamster	6,1-8,6	9,0
Кролик / rabbit	7,5	-
Козел / goat	2,4	-
Свиня / pig	2,5	1,95
Осел / donkey	2,5-3,7	-
Вівця / sheep	-	1,55
Собака / dog	2,5	2,65
Мавпи / monkeys	-	3,98
Людина / human	3	2,7-3,0

вік тварин, їх харчовий раціон, а також видовий склад кишкових симбіотичних мікроорганізмів [3].

Слід підкреслити, що й екстраполяція японського і загального радіологічного досвіду медичних наслідків аварії на ядерних реакторах (Чорнобиль, Фукусіма) неможлива через наявність внутрішнього опромінення радіоїодом при останніх. При радіаційній аварії на ядерному реакторі відбувається, викид у довкілля радіоіотопів йоду, які є найбільш біологічно значимими, особливо  $^{131}\text{I}$ . Дози зовнішнього опромінення ембріону і плоду при такій аварії можуть бути малими, але дози опромінення щитоподібної залози *in utero* – завеликими.

У внутрішньоутробно опроміненних внаслідок Чорнобильської катастрофи дітей не було виявлено випадків тяжкої розумової відсталості і мікроцефалії, однак у них діагностували значуще більше порушень психологічного розвитку, емоційно-поведінкових і органічних психічних розладів, пароксизмальних станів та виявили дозозалежну дисгармонію інтелекту [5]. Виявлено порушення розвитку домінантної (лівої) півкулі головного мозку внаслідок пренатального опромінення в результаті Чорнобильської катастрофи [6]. Даний ефект простежено при опроміненні на 8-му і більш пізніх тижнях гестації при дозах на плід  $> 20$  мЗв і щитоподібну залозу *in utero*  $> 300$  мЗв, а у випадку опромінення на 16–25-му тижнях гестації –  $> 10$  мЗв і  $> 200$  мЗв, відповідно. Найбільш критичними періодами цереброгенезу при радіаційній аварії на ядерному реакторі, що супроводжується масивним викидом радіоїоду до довкілля, є більш пізні строки гестації (16–25 тижнів), ніж при рівномірному зовнішньому опроміненні (8–15 тижнів), що пов'язано з розвитком щитоподібної залози *in utero* [5, 6].

За висновками експертів Чорнобильського форуму ООН (2006), довготривалі порушення психічного здоров'я складають основний медико-соціальний тягар катастрофи. Ефекти на головний мозок, що розвивається, є одним з головних нейропсихіатричних наслідків аварії на Чорнобильській АЕС (ЧАЕС) [7]. Опромінення у пренатальний період викликає редукцію сірої речовини, особливо *putamen* (шкаралапа, латеральна частина сочевицеподібного ядра) і кори головного мозку [8–11].

На час виконання дослідження пренатально опромінені внаслідок аварії на ЧАЕС особи знаходилися у віці 29–30 років, тобто в періоді високовірогідного ризику можливого дебюту нейропсихіатричної патології, що потребує ретельного обстеження і аналізу визначених ефектів з урахуванням даних

radioresistance being capable for some range of  $\text{LD}_{50/30}$  values [3].

It must be emphasized that extrapolation of both Japanese and common radiological experience of accidents at the Nuclear Power Plants (including Chornobyl and Fukushima NPPs) is improper due to internal irradiation from radioiodine in the latter cases. Environmental release of radioactive iodine isotopes occurs in accidents at nuclear reactors, with those isotopes being the most biologically relevant especially concerning  $^{131}\text{I}$ . External radiation doses on embryo and fetus at that can be low, but thyroid doses *in utero* may be rather high.

No cases of severe mental retardation or microcephaly were identified in children exposed to ionizing radiation in utero after the Chornobyl catastrophe, however much more mental development abnormalities, emotional-behavioral and organic mental disorders both with paroxysmal states and dose-dependent intellectual disharmony were revealed at that [5]. There was found an abnormal development of the dominant (left) hemisphere due to prenatal irradiation after the Chornobyl catastrophe [6]. The latter effect was followed upon exposure at the 8<sup>th</sup> and subsequent gestation weeks under fetal doses  $>20$  mSv and thyroid doses *in utero*  $> 300$  mGy. In case of exposure at 16–25<sup>th</sup> weeks the radiation doses exceeded 10 mSv and 200 mSv respectively. Later gestation terms i.e. 16–25<sup>th</sup> weeks correspond to the most critical periods of cerebrogenesis under a radiation accident on a nuclear reactor followed by extensive environmental release of radioactive iodine versus homogeneous external irradiation at the terms of 8–15<sup>th</sup> weeks being related to development of thyroid gland in utero [5, 6].

According to conclusions of the UN Chornobyl Forum (2006) experts the long-term mental health disorders represent a principal socio-medical burden of the catastrophe. Effects on a developing brain are one of the main neuromental consequences of the Chornobyl NPP (ChNPP) accident [7]. Exposure to ionizing radiation in prenatal period induce the gray matter reduction, especially of *putamen* (i.e. «shell», lateral part of lentiform nucleus) and cerebral cortex [8–11].

Persons exposed to ionizing radiation after the Chornobyl NPP accident were 29–30 years old at the study period, i.e. they had been at a reliable risk of possible debut of neuromental disease requiring thorough examination and review of revealed effects accounting the individual dosime-



індивідуальної дозиметрії. Нейропсихіатричний моніторинг за цим радіологічно критичним контингентом постійно удосконалюється. За сучасних умов актуальність дослідження, що виконується, вимагає врахування небезпеки опромінення  $^{131}\text{I}$  внаслідок можливих радіаційних інцидентів (аварії на АЕС, застосування ядерної зброї, терористичні акти із застосуванням «брудної» бомби). Результати досліджень змін нейрогенезу в головному мозку, спричинені дією екзогенних чинників, можуть бути підставою для розробки інноваційних методів нейрореабілітації пацієнтів з посттравматичними стресовими розладами, зокрема набутими під час участі у бойових діях в зоні антитерористичної операції (АТО).

Ембріон і плід найбільш радіочутливі. Основні потенційні наслідки пренатального впливу радіації на мозок людини включають в себе затримку росту, зменшення розмірів голови та головного мозку, розумову відсталість, ектопію неокортексу, калозальну агенезію і пухлини мозку, що може призвести до незворотнього зниження якості життя. Моделі або наші уявлення щодо пренатальних радіаційно-індукованих ефектів включають у якості чинників ризику не тільки стадії розвитку ембріону/плоду, чутливості тканин і органів, а також різні сценарії опромінення — джерела випромінювання, радіаційні дози та потужності дози. Зі збільшенням використання малих доз радіації для діагностичних або терапевтичних цілей в останні роки, в поєднанні з негативними медичними наслідками пренатального впливу Чорнобильської катастрофи зі значною тривогою і непотрібним перериванням вагітності після радіаційної аварії, виникає зростаюче занепокоєння з приводу впливу на здоров'я радіологічного обстеження та/або лікування у вагітних жінок [12].

Встановлено, що у людей внутрішньоутробний вплив іонізуючого випромінювання призводить до нейрокогнітивного дефіциту і збільшення емоційно-поведінкових розладів, антропометричних змін (зменшення розміру голови) та пароксизмальних станів тощо. Винятково високу чутливість головного мозку, центральної нервової системи, що розвивається, до дії іонізуючого випромінювання доведено в дослідженнях з вивчення рухової активності, функціонального стану і електрофізіологічних характеристик зрізів мозку щурів за умов пренатального опромінення ( $^{137}\text{Cs}$ , 60 кБк на 6-ту та 16-ту добу вагітності) і опромінення в період постнатального кортикогенезу ( $^{137}\text{Cs}$ , 1,0 Гр) [13]. У нащадків опромінених  $^{137}\text{Cs}$  щурів виявлено посилення типологічних ознак (за рівнем локомоторної активності), особливо у самців. Нашадками опромінених тварин

try data. Neuropsychiatric monitoring of persons from this radiologically-critical population group is under a continuous improvement. Under current conditions the topicality of a described study requires to account for a hazard of  $^{131}\text{I}$  exposure due to the possible radiation incidents e.g. NPP accidents, nuclear weapon use, «dirty» bomb terrorist attacks. Study results on abnormalities of cerebral neurogenesis induced by exogenous factors can be a rationale for elaboration of innovative tools of rehabilitation of patients suffering post-traumatic stress disorders, particularly occurred during participation in combat operations in the antiterrorist operation (ATO) zone.

The embryo and fetus are most radiosensitive. Main potential effects of prenatal irradiation of the human brain include growth retardation, head and brain size reduction, mental retardation, ectopy of neocortex, agenesis of corpus callosum, and brain tumors, all of which can lead to irreversible decline in quality of life. Models or our opinions of prenatal radiation-induced effects include not only embryo and fetal development stages, tissue and organ sensitivity, but also different radiation scenarios i.e. variable radiation sources, radiation doses, and dose rates as the risk factors. With an increase in the use of radiation in low doses for diagnostic or therapeutic purposes last years along with negative health consequences of prenatal impact of the Chernobyl catastrophe with significant anxiety and unnecessary interruption of pregnancy following a radiation accident, there is a growing concern about health effects of radiological examination and/or treatment in pregnant women [12].

It has been established that intrauterine exposure to ionizing radiation in human leads to neurocognitive deficit and increased incidence of emotional-behavioral disorders, anthropometric abnormalities (head size decrease) and paroxysmal states, etc. Extremely high sensitivity of the brain and developing central nervous system to ionizing radiation has been proved in studies of motor activity, functional state, and electrophysiological characteristics of rat brain sections under the prenatal irradiation ( $^{137}\text{Cs}$ , 60 kBq on the 6<sup>th</sup> and 16<sup>th</sup> days of pregnancy) and irradiation in the period of postnatal corticogenesis ( $^{137}\text{Cs}$ , 1.0 Gy) [13]. Increase in typological signs (in terms of locomotor activity) was shown in descendants of rats, especially in males, exposed to  $^{137}\text{Cs}$ . Descendants of irradiated animals inherit the abnormalities in

успадковуються зрушення адаптивної поведінки, що мають характерні типові та статеві особливості і проявляються порушенням балансу рухової, емоційної та дослідницької активності. Прояви судомної готовності мають типові та статеві відмінності і корелюють з порушенням гальмівних механізмів. В останніх експериментальних роботах показано, що пренатальне опромінення порушує нейрогенез [14].

Наші результати знайшли повну незалежну підтримку стосовно когнітивного дефіциту зі зниженням вербального інтелекту у пренатально опромінених внаслідок Чорнобильської катастрофи в Норвегії у норвезьких і американських колег [15] і вчених з Російської Федерації при дослідженні віддалених наслідків пренатального опромінення в результаті радіаційних аварій на Південному Уралі [16, 17].

Опромінення у пренатальний період викликає редукцію сірої речовини, особливо шкаралупи сочевицеподібного ядра і кори головного мозку [18]. Радіаційно-індуковане порушення розвитку головного мозку включає інгібіцію гіпокампального нейрогенезу, порушення нейронального апоптозу і нейросигналювання, пошкодження нейрональних мембран і іонних каналів, зміни експресії генів, «ефект свідка» («bystander effect»), нейрозапалення, аутоімунні процеси та ін. [19–21].

Радіаційний вплив порушує гіпокампальний нейрогенез переважно у *gyrus dentatus* у таких клітинах: 1) нейрональних стовбурових клітинах; 2) нейрональних прогеніторних клітинах або нейробластах; 3) незрілих нейронах та 4) гліобластах. Показано, що вплив малих доз іонізуючого випромінювання при розвитку нервової системи впливає на холінергічну систему, тоді як додатковий вплив ксенобіотиків залучає ще й дофамінергічну систему [22]. Саме цим можна пояснити нейрокогнітивні і афективні ефекти іонізуючої радіації. Асиметрія нейрогенезу внаслідок впливу іонізуючої радіації є можливим базисом незвичної латералізації церебральних проявів, зокрема у вигляді специфічних односпрямованих нейрокогнітивних та нейро- і психофізіологічних патернів [23].

Оскільки людство готується до першого пілотованого космічного польоту на Марс та до інших довготривалих пілотованих космічних польотів, особливу увагу викликають радіаційні ризики, зокрема радіocereбральні, що пов'язані з впливом спектру високоенергетичних ядер, які включають галактичні космічні промені. На експериментальних моделях виявлена неочікувана радіочутливість зрілих кортикально-гіпо-

adaptive behavior that have type and gender characteristics and are manifested through disturbance in the balance of motor, emotional and research activity. Manifestations of convulsive readiness are of type and gender differences and correlate with braking mechanism disorders. In recent experimental studies it has been shown that prenatal irradiation results in neurogenesis disorders [14].

Our results have met a complete independent support in Norway by Norwegian and American colleagues [15] and by scientists from the Russian Federation in the study of the long-term consequences of prenatal exposure as a result of radiation accidents in the Southern Urals regarding the cognitive deficit with a decrease in verbal intelligence in prenatally irradiated persons as a result of the Chernobyl catastrophe [16, 17].

Irradiation in prenatal period causes a reduction of gray matter, especially of putamen (i.e. «shell», lateral part of lentiform nucleus) and brain cortex [18]. The radiation-induced abnormalities of brain development involve inhibition of hippocampal neurogenesis, disorders of neuronal apoptosis and signaling, neuronal membrane and ion channel damage, changes in genes expression, «bystander effect», neuroinflammation, autoimmune processes, etc. [19–21].

Radiation impact leads to abnormal hippocampal neurogenesis mainly in *gyrus dentatus* with involvement of 1) neuronal stem cells, 2) neuronal progenitor cells or neuroblasts, 3) immature neurons and 4) glioblasts. It was shown that in development of nervous system the low radiation doses affects cholinergic system, while the additional influence of xenobiotics also involves dopaminergic system [22]. Just this can explain the neurocognitive and affective effects of ionizing radiation. Asymmetry of neurogenesis due to the influence of ionizing radiation is a possible basis for unusual lateralization of cerebral manifestations, particularly in the form of specific unidirectional neurocognitive and neurophysiological and psychophysiological patterns [23].

Since the mankind is preparing for the first manned space flight to Mars and other long-term manned space missions the radiation risks and radiocerebral ones in particular are of especial concern being associated with impact of high-energy nuclei spectrum including the galactic cosmic rays. An unexpected radiosensitivity of mature cerebral cortical-hippocampal neurons was

кампальних нейронів головного мозку, що призводить до непередбачуваних наслідків: критично важливого зменшення продуктивності, нейрокогнітивного дефіциту та емоційно-поведінкових порушень [24–26].

## МЕТА

МЕТА роботи – створити експериментальну модель ефектів пренатального опромінення  $^{131}\text{I}$  головного мозку людини і визначити експериментальні та клінічні нейрорадіоембріологічні ефекти.

## ОБ'ЄКТ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

### Об'єкт дослідження

Об'єктом дослідження були нейрорадіоембріологічні ефекти в організмі пренатально опромінених  $^{131}\text{I}$  шурів Вістар і стан нервової системи та психіки 104 опромінених внутрішньоутробно внаслідок аварії на ЧАЕС і 78 неекспонованих in utero осіб.

### Експериментальні тварини та загальна схема досліджень

У експерименті задіяні щури Вістар розведення віварію Інститут фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України. В досліджах використовували шурів з початковою масою ( $200 \pm 15$ ) г, яким одноразово вводили перорально через зонд розчин натрію йодиду ( $\text{Na}^{131}\text{I}$ ) у дистильованій воді. Тварин утримували в стандартних умовах віварію. Створення експериментальної моделі, вивчення кінетики розподілу  $^{131}\text{I}$  в організмі шурів, розрахунки дози опромінення плоду здійснено в Інституті ядерних досліджень НАН України [27]. В основу методики розрахунку доз покладено експериментально отримані результати щодо вмісту  $^{131}\text{I}$  у зародку та плоді на різних стадіях вагітності за одноразового перорального введення ізотопу самкам шурів лінії Вістар, а також наявні літературні дані щодо динаміки ембріонального розвитку шурів і формування й розвитку у плоду щитоподібної залози [28, 29].

У дослідженнях задіяно 24 тварини (самці), з яких 11 – піддослідні, 13 – контрольні для визначення поведінкових реакцій в термін 8–10 міс. Утримання тварин та проведення досліджень виконували у відповідності до Закону України «Про захист тварин від жорстокого поводження» і Європейської конвенції із захисту хребетних тварин [30, 31].

*Дослідження поведінки шурів у відкритому полі.* Відкрите поле широко застосовують у експериментальній нейрофізіології та при дослідженні поведінки для визначення емоційної типології тварин, дослід-

revealed on experimental models, which leads to unanticipated critical reduction of productivity, neurocognitive deficiency, and emotional-behavioral disorders [24–26].

## OBJECTIVE

The study objective was to create an experimental model of prenatal cerebral radiation effects by  $^{131}\text{I}$  in human and to determine the experimental and clinical neuroradioembryological effects.

## STUDY OBJECT AND METHODS

### Study object

Neuroradioembryological effects in Wistar rats exposed to  $^{131}\text{I}$  in prenatal period, nervous system status and mental status in 104 persons exposed to ionizing radiation in utero after the Chernobyl NPP accident, and 78 not exposed in utero subjects.

### Experimental animals and general study design

Wistar rats bred in animal quarters of the O.O. Bogomoletz memorial Institute of Physiology of the NAS of Ukraine were used in experiment. Rats with initial body mass of ( $200 \pm 15$ ) g were given  $\text{Na}^{131}\text{I}$  solution in distilled water as a single dose orally through the feeding tube. Animals were kept in standard conditions of the animal quarters. Design of experimental model, study of the  $^{131}\text{I}$ -distribution kinetics in rat body, and calculations of fetal radiation doses were conducted in the Institute of Nuclear Research of the NAS of Ukraine [27]. The experimentally obtained results on the  $^{131}\text{I}$  content in embryo and fetus at different stages of pregnancy upon a single-dose oral administration of isotope to female rats of Wistar line, as well as available literature data on dynamics of rat embryonic development both with formation and development of fetal thyroid were used as a background of dose calculation method [28, 29].

Male rats ( $n=24$ ) were involved in the study of which 11 were test animals and 13 ones were used as a control for determination of behavioral reactions in the 8–10 months period. Animal management and research were carried out in accordance with the Law of Ukraine «On the Protection of Animals from Cruel Treatment» and with the European Convention for the Protection of Vertebrate Animals [30, 31].

*Rat behavior study in an open field.* An open field setting is widely used in experimental neurophysiology to study the behavior for identification of animal typology, effects of medications on motion



ження ефектів препаратів на рухову активність, вивчення станів тривожності та стресу [32]. Вважається, що ступінь інгібування дослідницької активності об'єктивно відображає рівень тривожності. Умови тесту відкритого поля (освітлений відкритий простір, новизна середовища) є помірно аверсивними, такими, що викликають певне напруження тварин, яке проявляється у підвищенні у щурів артеріального тиску, частоти пульсу та температури тіла [33].

Тест використовується для оцінки спонтанної локомоторної і дослідницької активності щурів. Тестування тварин проводили після досягнення ними піврічного віку. Час проведення тестувань: з 17-ї до 19-ї години. Поведінку тварин у відкритому полі фіксували за допомогою веб-камери Logitech для уникнення впливу присутності експериментатора на поведінку тварин.

*Дослідження поведінки щурів у хрестоподібному піднятому лабіринті.* Серед великої кількості адекватних і високоспецифічних поведінкових моделей, наявних в арсеналі сучасної нейробіології та психофармакології, особливої популярності набув тест хрестоподібного піднятого лабіринта [34, 35]. Правомірність використання цієї моделі визначається насамперед тим, що вона, як і у випадку інших тест-моделей вродженої поведінки (відкрите поле, чорно-біла камера), заснована на мотиваційному балансі природних анксиогенних стимулів, таких, як відкритий простір, піднятість відносно базової поверхні та новизна ситуації та одночасного намагання дослідити ці незнайомі умови. Встановлена пізніше S. File надзвичайна чутливість тесту до стресогенних поведінкових маніпуляцій, а також до традиційних анксиолітиків та анксиогенних препаратів, визначила використання хрестоподібного піднятого лабіринта перш за все як адекватної та валідної моделі для вивчення тривожності.

Тестування тварин проводили після досягнення ними піврічного віку. Час проведення тестувань: з 17-ї до 20-ї години. Поведінку тварин у хрестоподібному піднятому лабіринті фіксували за допомогою веб-камери Logitech для уникнення впливу присутності експериментатора на поведінку тварин.

Поведінка щура в даному тесті представляє собою інтегральний результат трьох мотивацій: орієнтовно-дослідницького рефлексу, норкового рефлексу (рефлекс переваги темряви) і страху висоти. Інтенсивність кожної мотивації визначається конкретними умовами і може змінюватись при дії різних факторів, в тому числі фармакологічних.

*Дослідження поведінки щурів у чорно-білій камері.* Разом з іншими методиками для оцінки рівня тривожності тварин використовується тест чорно-білої

activity, and anxiety and stress states [32]. It is considered that extent of suppression of exploratory activity objectively reflects the anxiety level. The open field test setting, featuring illuminated open space and novelty of environment, are moderately aversive being the ones stipulating some strain in animals manifested through the blood pressure, heart rate and body temperature increase [33].

The test is applied to evaluate the spontaneous motion and research activity in rats. Testing of animals was carried out after reaching them the age of six months. Testing time was from 17 to 19 p.m. Animal behavior in open field was recorded using the Logitech webcam to avoid effects of experimenter's presence on animal behavior.

*Investigation of rat behavior in the elevated cross maze.* Test of elevated cross maze has become particularly popular among a large number of adequate and highly specific behavioral models available in modern neurobiology and psychopharmacology [34, 35]. Legitimacy of using this model relies primarily on the fact that as in case of other test models of congenital behavior (open field, black-white box) it is based on the motivation balance of natural anxiogenic stimuli such as open space, elevation relative to the base surface, and the novelty of situation both with simultaneous attempt to explore these unfamiliar conditions. Extraordinary sensitivity of the test (determined later by S. File) to stressful behavioral manipulations, as well as to traditional anxiolytics and anxiogenic drugs, promoted the use of an elevated cross-shaped labyrinth above all as an adequate and valid model for the study of anxiety.

Testing of animals was carried out after reaching them age of six months. Testing time was from 17 to 19 p.m. The animal behavior in open field was recorded using the Logitech web camera to avoid effects of experimenter's presence on animal behavior.

Rat behavior in this test is an integral result of three motivations, namely the orientation-research reflex, hole exploratory reflex (reflex of darkness preference), and fear of height. Intensity of each motivation is determined by the specific conditions and may vary with effects of various factors, including pharmacological ones.

*Investigation of rat behavior in a black-white box.* Together with other methods a black-white box test is used to assess the level of animal anx-



камери [36]. Літературні дані свідчать про тісний взаємозв'язок у змінах показників, отриманих з використанням чорно-білої камери і піднятого хресто-подібного лабіринту.

Реєстрували такі показники: час проведений у освітленому та затемненому відсіках, кількість виглядань через отвір у перегородці (це є показником ситуативної тривожності), кількість виходів у освітлений відсік. Час тестування становив 3 хв.

Поведінка щура в даному тесті являє собою інтегральний результат мотивацій: орієнтовно-дослідницької діяльності та норкового рефлексу (рефлекс переваги темряви), що значною мірою нагадує тест піднятого хресто-подібного лабіринту. Інтенсивність кожної мотивації визначається конкретними умовами і може змінюватись при дії різних факторів, в тому числі фармакологічних.

*Дослідження больової чутливості щурів.* Для дослідження больової чутливості щурів використовували тест відсмикування хвоста. Рефлекс відсмикування хвоста або так званий «*Tail-Flick Test*» [37] базується на вимірюванні латентного періоду реакції уникнення термальних подразників у гризунів. Зазвичай термальні стимули прикладаються до хвоста і коли тварина відчуває дискомфорт, вона реагує раптовим рухом хвоста. Реакція відсмикування хвоста таким чином відбиває больову чутливість тварин. Раніше було показано, що реакція відсмикування хвоста є спінальним рефлексом, який проявляється після перерізків або холодового блокування вищерозташованих ділянок спинного мозку [38]. Подібно до інших рефлексів він також контролюється супраспинальними структурами.

Тварин вміщували у прозорий пластиковий бокс, після чого застосовували термальну радіацію (фокусоване світло) на ділянці хвоста близько 1-2 см від кореня хвоста, що провокувало різкий рух хвоста. Латентний період цього руху хвоста в секундах вимірювали з використанням анальгезіометру (Panlab, LE 7106 Light Beam Analgesy-Meter; за встановленої інфрачервоної інтенсивності 50), він визначався декілька разів поспіль за одну спробу.

*Дослідження поведінкових реакцій тварин за допомогою човникових камер.* В наших дослідженнях використовувалася човникова камера, що передбачала можливість використання одного безумовного подразника (електричний струм, що подається на ґратчасту підлогу) і двох умовних (електролампа, гучномовець).

Це дало змогу застосувати, розроблену нами методику з використанням одного з цих подразників як основного, а другого — як додаткового, що їх твари-

иety [36]. Literary data indicate a close link in changes of parameters registered with the use of a black-white box and of an elevated cross-shaped labyrinth.

Such parameters as the time spent in illuminated and darkened compartments, number of views through the hole in the septum (i.e. an indicator of situational anxiety), and number of exits in the illuminated compartment were recorded. The test time was 3 minutes.

Behavior of a rat in this test is an integral result of motivations, i.e. the orientation-research activity and hole exploratory reflex (reflex of darkness preference), which is largely like in the elevated cross maze test. Intensity of each motivation is determined by the specific conditions and may vary with effects of various factors, including pharmacological ones.

*Investigation of pain sensitivity in rats.* To test the pain sensitivity in rats the so-called *Tail-Flick Test* was conducted [37]. The mentioned research approach is based on measuring the latent reaction time of thermal stimuli avoiding in rodents. Typically the thermal stimuli are applied to a tail and when the animal experiences a discomfort it responds with sudden movement of its tail. The tail-flick reaction thus reflects the animal pain sensitivity. The tail-flick reaction was shown being a spinal reflex evident after mechanical cutting or cold blocking of the upstream spinal cord areas [38]. Alike other reflexes it is also under control from the supraspinal structures.

The animals were placed in a transparent plastic box, and then a thermal radiation (i.e. focused light) was applied to the tail area about 1-2 cm from the root of the tail, which provoked the sharp tail movement. Latent period in seconds of this tail motion was measured using an analgesiometer (Panlab, LE 7106 Light Beam Analgesy-Meter, at a set infrared intensity of 50). It was determined several times in a row in one attempt.

*Investigation of animal behavioral reactions using a shuttle box.* In our studies, a shuttle box was used, providing the possibility to use one unconditioned stimulus (electric current applied to the grid floor) and two conditioned stimuli (light, sound from a loudspeaker).

As a result we could apply our innovative technique using one of these stimuli as a main one, and the second — as an additional one, that the animal

на має віддиференціювати, реагуючи на них по-різному.

Послідовність і частота виникнення основного та додаткового подразників були рандомізовані, що передбачалося відповідною комп'ютерною програмою за допомогою якою здійснювалося керування експериментом і реєстрація поведінки тварин. З усієї заданої кількості спроб (одне тестування передбачало 100 спроб-циклів) кожний з подразників вмикався приблизно у половині випадків. Тестування тварин після опромінення проводили 10 разів, щотижня.

За допомогою цього методу досліджували вироблення умовних рефлексів активного уникання удару електричним струмом.

Визначали і аналізували такі показники:

- латентний період умовної реакції (час від початку дії умовного подразника до переміщення тварини у безпечний відсік) (Lt);
- загальну кількість умовних рефлексів активного уникання (CR);
- кількість спроб до появи першого умовного рефлексу;
- середню кількість умовних рефлексів у їх серіях (що йдуть один за одним);
- кількість міжсигнальних реакцій (IR).

Усі ці показники давали достатнє уявлення про стан умовнорефлекторної поведінки тварин (здатність тварин до навчання, його динаміку, сталість набутих реакцій, швидкість вироблення умовних рефлексів).

Тестування тварин у човникових камерах пов'язано зі значним емоційно-більовим навантаженням (періодична подача струму, очікування удару струмом і намагання уникнути його). Тому всіх тварин (у тому числі і з контрольної групи) слід розглядати як таких, що зазнають впливу емоційно-більового стресу.

#### Статистичний аналіз експериментальних досліджень

Для встановлення статистичної значущості змін показників поведінки тварин використовували як непараметричні, так і параметричні методи [39]. Останні застосовувалися після аналізу розподілу варіант та виявлення нормального їх розподілення. Для усіх застосованих статистичних методів рівень значущості (ймовірність помилкового відхилення нульової гіпотези) був не більшим 5%. Дані описової статистики вибірок наведені у випадку ненормально розподіленних варіант представлені у вигляді медіана [інтерквартильний розмах] (Me[25%;75%]), а нормально розподіленних – у вигляді: середня значення  $\pm$  помилка середнього ( $M \pm m$ ). Для встановлення

should differentiate responding to them in different ways.

Sequence and frequency of occurrence of the main and additional stimuli were randomized by means of appropriate computer program, which was used to control the experiment and register the animal behavior. Within total number of attempts (100 trials per one test) each stimulus was activated in about a half of the cases. Animal testing after irradiation was performed 10 times weekly.

With this method the development of conditioned reflexes for active avoidance of electric shock was investigated.

Group parameters were defined and analyzed:

- latent period of the conditioned response (time from the beginning of conditional stimulus to moving the animal into a safe compartment) (Lt);
- total number of conditioned reflexes of active avoidance (CR);
- number of attempts to emerge of the first conditioned reflex;
- average number of conditioned reflexes in their series (going one after other);
- number of inter-signal reactions (IR).

All these parameters provided a sufficient insight into the pattern of conditioned reflex behavior of animals (the ability of animals to study, its time course, stability of acquired responses, rate of development of conditioned reflexes).

Testing the animals in shuttle boxes is associated with a significant emotional and pain load (periodic current supply, waiting for shock, and attempts to avoid it). All animals therefore (including ones in the control group) should be considered as being exposed to emotional-pain stress.

#### Statistical analysis of experimental research

To establish the statistical significance of changes in animal behavior both non-parametric and parametric methods were used [39]. The latter was applied upon analysis of distribution of variance and detection of their normal distribution. For all applied statistical methods the significance level (i.e. probability of a false deviation of the null hypothesis) was less than 5%. Data of descriptive statistics of samples is given in case of an abnormally distributed variances presented as a median [interquartile range] (Me [25%; 75%]), and normally distributed in the form of a mean value  $\pm$  mean error ( $M \pm m$ ). To establish the significance

значущості різниць між вибірками використовували критерії для двох незалежних груп. Для ненормально розподілених варіант застосовувався критерій Манна-Уїтні. Порівняння нормально розподілених даних проводили за t-критерієм Стьюдента. Різницю вважали статистично значущою, якщо рівень вірогідності відповідав значенню  $p < 0,05$ . Попередню обробку одержаних даних, оформлення графічних ілюстрацій здійснювали за допомогою комп'ютерної програми Microsoft Excel 2007, подальший статистичний аналіз проводили з використанням комп'ютерної програми Statistica 12.0.

**Групи обстеження та методи нейропсихіатричного дослідження пренатально опромінених осіб**

Радіонейроембріологічні закономірності у людини. Надзвичайна складність структурно-функціональної організації головного мозку людини зумовлює і виключно складний процес церебрального розвитку і, в свою чергу – вразливість до численних помилок, які можуть проявитися у подальшому житті у вигляді нейропсихіатричних розладів. Розвиток головного мозку людини проходить через серії етапів, що перекриваються в часі, які наведені на рис. 1 [40].

Японські і американські радіонейроембріологи дотримуються чотириетапної схеми періодизації пренатального розвитку головного мозку [1, 2].

Етапи цереброгенезу і можливі ефекти опромінення *in utero* під час них презентовані у таблиці 2.

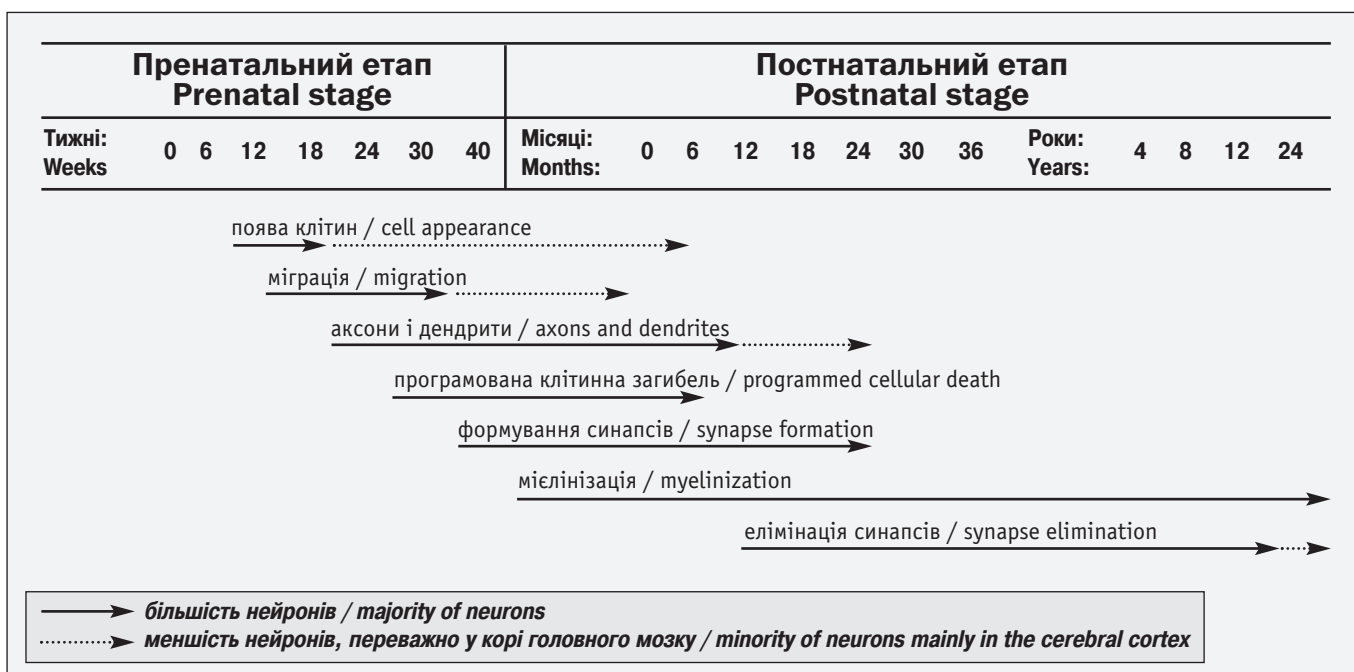
of differences between samples the criteria were used for two independent groups. The Mann-Whitney test was used for abnormally distributed variances. Comparison of normally distributed data was performed according to the Student's t-test. Difference was considered statistically significant if probability level corresponded to the value of  $p < 0.05$ . Preliminary processing of the obtained data and drawing of graphic illustrations was carried out using the computer program Microsoft Excel 2007, further statistical analysis was carried out using the computer program Statistica 12.0.

**Study groups and methods of neuropsychiatric examination of prenatally exposed persons**

Neuroradioembryological regularities and patterns in human. Extraordinary complexity of structural and functional organization of human brain predetermines the extremely complex process of cerebral development and, in turn, vulnerability to a lot of errors that can manifest in later life as neuropsychiatric disorders. Development of human brain passes through a series of overlapping stages, which are shown in Fig. 1 [40].

The Japanese and American neuroradioembryologists recognize and follow the four-stage periodization of prenatal brain development [1, 2].

Stages of cerebrogenesis and possible effects of exposure to ionizing radiation *in utero* during the respective time periods are shown in Table 2.



**Рисунок 1.** Основні етапи розвитку головного мозку людини (адаптовано з [40]).

**Figure 1.** Key stages of human brain development (adapted from [40]).

**Таблиця 2**  
**Періоди цереброгенезу і потенційні ефекти опромінення in utero (адаптовано за [1, 2]).**  
**Table 2**  
**Periods of cerebrogenesis and potential effects of irradiation in utero (adapted from [1, 2]).**

<b>Період цереброгенезу</b> <b>Cerebrogenesis periods</b>	<b>Основні події цереброгенезу</b> <b>Key events in cerebrogenesis</b>	<b>Потенційні ефекти опромінення in utero під час етапу цереброгенезу</b> <b>Potential effects of irradiation in utero in due course of cerebrogenesis period</b>
<b>I (0–7-й тижні гестації)</b> <b>I<sup>st</sup> (gestation weeks 0–7)</b>	Утворення нейробластів і нейроглії та їх мітотична активність (проліферація) Appearance of neuroblasts and neuroglia and their mitotic activity (proliferation)	Блокування мітозу/загибель нейрональних/гліяльних попередників (відповідає грубим вадам розвитку/загибелі in utero) Blocking of mitosis / death of neuronal/glia precursors (corresponds to crude developmental abnormalities / death in utero)
<b>II (8–15-й тижні гестації)</b> <b>II<sup>nd</sup> (gestation weeks 8–15)</b>	Проліферація нейронів та їх міграція на постійні місця, початок синаптогенезу, формування мозолястого тіла Proliferation of neurons and their migration to the places of fixation, onset of synaptogenesis, formation of a corpus callosum	Порушення процесу міграції нейронів на постійні місця (приводить до розладів навчання і деяких форм розумової відсталості) <i>I критичний період цереброгенезу</i> Abnormalities of neuron migration to the places of fixation (leading to disorders of studying and some forms of mental retardation) <i>I<sup>st</sup> critical period of cerebrogenesis</i>
<b>III (16–25-й тижні гестації)</b> <b>III<sup>rd</sup> (gestation weeks 16–25)</b>	Клітинне диференціювання, прогресивне наростання синаптогенезу, завершення формування основних структур лімбічної системи і її зв'язків, поява первинної цитоархітектоніки мозку, формування асиметрії головного мозку (зокрема домінантності певної півкулі) Cell differentiation, progressive growth of synaptogenesis, completion of basic structures formation in the limbic system and its connections, appearance of the primary cerebral cytoarchitectonics, formation of brain asymmetry (with dominance of a certain hemisphere in particular)	Дезорієнтація відгалужень дендритів або зменшення числа дендритів кожного кортикального нейрона, порушення формування асиметрії мозку (можливі розлади психологічного розвитку і навчання, невизначені ефекти) <i>II критичний період цереброгенезу</i> Disorientation of dendritic branches (abnormal dendritic arborization) or reduction of dendrite number of each cortical neuron, disturbance of brain asymmetry formation (possible disorders of psychological development and learning, unidentified effects) <i>II<sup>nd</sup> critical period of cerebrogenesis</i>
<b>IV (26-й тиждень – до народження)</b> <b>IV<sup>th</sup> (gestation week 26 till birth)</b>	Посилення клітинного диференціювання, формування розвинутої цитоархітектоніки, і продовження синаптогенезу. Початок програмованої смерті нейронів (апоптозу). Intensification of cell differentiation, formation of advanced cytoarchitectonics, continuation of synaptogenesis. Beginning of programmed neuronal death (apoptosis).	Порушення нейронального диференціювання, прискорення/змінення апоптозу (аутоімунні і нейродегенеративні захворювання, невизначені ефекти) Disorders of neuronal differentiation, acceleration/aberration of apoptosis (autoimmune and neurodegenerative diseases, unidentified effects)



Визначення внутрішньоутробного віку на момент Чорнобильської катастрофи. Одним з найважливіших факторів, які визначають природу пренатального пошкодження головного мозку, є гестаційний вік. Існує ряд можливих помилок в його визначенні на момент певної події (опромінення) [1]. Для уникнення цих невизначеностей базуються на даті народження дитини і використовують адаптовану формулу (1), яку застосовували для оцінки гестаційного віку на час атомних бомбардувань Хіросіми і Нагасакі:

$$\text{Дні вагітності (Y)} = 280 - (\text{дата народження} - 26.041986), \quad (1)$$

де відомості про день народження отримували з документації під час інтерв'ю матері, а середню тривалість вагітності приймали за 280 днів.

Гестаційні тижні після фертилізації на час аварії розраховували за формулою (2):

$$\text{Гестаційні тижні (G)} = (Y - 14 \text{ днів}) / 7 \text{ днів}, \quad (2)$$

де G приймали за 0, якщо  $G < 0$ .

### Дозиметричний супровід досліджень

Використана оцінка доз внутрішнього опромінення ембріону і плоду та еквівалентних доз опромінення головного мозку та щитоподібної залози *in utero* була виконана на підставі Публікації 88 МКРЗ [41], згідно з якою дози опромінення щитоподібної залози *in utero* зростають пропорційно до періоду гестації відповідно до збільшення маси щитоподібної залози та активації її метаболізму.

Дозиметрична характеристика обстежених наведена в табл. 3, з якої видно, що дози опромінення ембріону і плоду та еквівалентні дози опромінення головного мозку і щитоподібної залози *in utero* в основній групі значно вищі, ніж у групі порівняння. Причому ревізія доз на щитоподібну залозу виявила більш ніж подвійне зменшення доз у порівнянні з попередніми оцінками, що підвищує ризики радіологічних ефектів.

Верифікація реконструйованих раніше доз пренатального опромінення внаслідок Чорнобильської катастрофи триває.

### Групи дослідження

У 2015–2016 рр. за уніфікованим протоколом було обстежено 182 особи, які були розподілені на групи таким чином. Основна група («експоновані») – пренатально опромінені особи ( $n = 104$ ), народжені 26 квітня 1986 р. – 26 лютого 1987 р. на територіях радіоактивного забруднення (включаючи Чорнобильську зону відчуження). Група порівняння («не-

Definition of fetal age at the time of the Chernobyl catastrophe. Gestational age is one of the most important factors that determine nature of prenatal damage to the brain. There are several possible errors in its definition at the time of a particular event (i.e. irradiation) [1]. To avoid these uncertainties the calculations are based on birth date of the child with application of adapted formula (1). The last one was used to estimate the gestational age at the time of the atomic bombing of Hiroshima and Nagasaki:

$$\text{Pregnancy days (Y)} = 280 - (\text{birth date} - \text{April 26, 1986}) \quad (1)$$

where data on birth day were received from documentation during mother's interview. Average pregnancy duration was considered as 280 days.

Gestation weeks upon conception at the time of the accident were calculated by equation (2):

$$\text{Gestation weeks (G)} = (Y - 14 \text{ days}) / 7 \text{ days}, \quad (2)$$

where G was considered as 0 if  $G < 0$ .

### Dosimetric support of the study

Assessment of doses of internal irradiation of the embryo and fetus and equivalent doses of brain and thyroid gland *in utero* was performed on the basis of ICRP Publication 88 [41], according to which the doses on thyroid gland *in utero* increase in proportion to gestation period in accordance with the increase in the mass of thyroid and activating its metabolism.

Dosimetric characteristic of the study subjects is given in Table 3. The Table shows embryonic and fetal effective doses, equivalent doses to the brain and absorbed thyroid doses are significantly higher in the main group vs. the comparison group. Moreover, average thyroid dose is less than half compared with previous assessment. It should increase the risk estimates of radiation-induced effects.

Verification of previously reconstructed doses of prenatal exposure due to the Chernobyl catastrophe is going on.

### Study groups

Study of the subjects ( $n=182$ ) according to unified protocol was conducted in 2015–2016. Main study group (named as «exposed») included persons irradiated in prenatal period ( $n=104$ ) been born since April 26, 1986 till February 26, 1987 across the territories of radioactive contamination (including the Chernobyl exclusion zone). Comparison group

**Таблиця 3**

**Дози опромінення ембріону і плоду та еквівалентні дози опромінення головного мозку і щитоподібної залози *in utero***

**Table 3**

**Radiation doses to the embryo and fetus and equivalent doses to the brain and thyroid *in utero***

Доза Dose	Параметр Parameter	Опромінені <i>in utero</i> Exposed <i>in utero</i> (n = 104)	t	p	Група порівняння Comparison group (n = 78)
Доза опромінення ембріону і плоду, мЗв Radiation dose to the embryo and fetus, mSv	M ± SD діапазон / range	59,47 ± 25,30 (16,95–120,52)	8,25	< 0,001	1,23 ± 0,05 (1,15–1,29)
Еквівалентна доза опромінення головного мозку <i>in utero</i> , мЗв Equivalent radiation doses to the brain <i>in utero</i> , mSv	M ± SD діапазон / range	17,06±7,07 (0,001–40,20)	8,25	< 0,001	0,80 ± 0,03 (0,75–0,84)
Еквівалентна доза опромінення щитоподібної залози <i>in utero</i> , мЗв Equivalent thyroid radiation dose <i>in utero</i> , mSv	M ± SD діапазон / range	685,13 ± 548,83 (0–1846,29)	4,25	< 0,001	34,00 ± 26,80 (0,03–69,14)
Еквівалентна доза опромінення щитоподібної залози <i>in utero</i> , мЗв (ревізія) Equivalent thyroid radiation dose <i>in utero</i> , mGy (revised)	M ± SD діапазон / range	297,45 ± 221,46 (0–757,7)			

експоновані») – особи такого ж віку з відповідними соціально-демографічними характеристиками, які не були опромінені *in utero* внаслідок Чорнобильської катастрофи (n = 78). Перебіг вагітності їхніх матерів відбувався у радіоактивно «чистих» регіонах і в зоні посиленого радіоекологічного контролю (4-ї зони, «внутрішній контроль»).

На момент дослідження вік цих осіб становив 28–30 років («молоді дорослі»).

В основній групі було 54 (52 %) чоловіків і 50 (48 %) жінок, у групі порівняння – 34 (44 %) чоловіків і 44 (56 %) жінок, (t = 0,3; p = 1,0). Середній вік (M ± SD) осіб на момент дослідження в основній групі становив (28,8 ± 1,7) року, в групі порівняння – (28,9 ± 1,6) року (t = -0,2; p = 0,8).

Таким чином, групи обстежених не мали статистично достовірних відмінностей за віком, гендерним складом, освітнім рівнем та іншими традиційними соціально-демографічними показниками. Батьків (здебільшого – матерів) обстежених осіб також долучали до дослідження для виявлення традиційних факторів ризику нейропсихіатричної патології і заповнення дозиметричних анкет для подальшої реконструкції дозових навантажень опромінених *in utero* осіб.

**Методи дослідження**

Діагностику розладів психіки і поведінки та захворювань нервової системи здійснювали за діагностичними рубриками і категоріями МКХ-10. Для верифікації діагнозів використовували нейро- і психометричні, нейропсихологічні та нейрофізіологічні методи досліджень.

(named as «unexposed») was represented by subjects (n=78) of the same age with respective social and demographic features been unexposed *in utero* after the Chernobyl catastrophe. Their mothers gestated pregnancies across the radiologically «clean» regions and in the zone of intensive radioecological control (zone 4, the «internal control»).

Those persons were 28–30 years old («young adults») at the time of study.

There were 54 (52 %) males and 50 (48 %) females in the main study group, and 34 (44 %) males and 44 (56 %) females in comparison group (t = 0.3; p = 1.0). Average age (M ± SD) in the study was (28.8 ± 1.7) years in the main study group, and (28.9 ± 1.6) years in comparison group (t = -0.2; p = 0.8).

Thus, the surveyed groups had no statistically significant differences in age, gender, educational level or other traditional socio-demographic features. Parents (mostly – mothers) of examined individuals were also involved in the study to identify any traditional risk factors for neuropsychiatric disorders and to complete the dosimetric questionnaires for a further exposure dose reconstruction in subjects irradiated *in utero*.

**Study methods**

Diagnostics of mental and behavioral disorders and diseases of nervous system was carried out according to diagnostic sections and categories of the ICD-10. Neurometric and psychometric, neuropsychological and neurophysiological research methods were used to verify the diagnoses.

Відповідно до задач науково-дослідної роботи розробили єдиний протокол уніфікованої діагностики нервово-психічних розладів для фіксації результатів обстеження, а також розробили структуру і заповнили базу даних у форматах електронних таблиць Excel на всіх обстежених осіб.

Клінічне неврологічне і психіатричне дослідження проводили на підставі типових неврологічних оглядів і психіатричних інтерв'ю із застосуванням стандартних діагностичних шкал:

- а) розширена шкала недієздатності, EDSS та шкала функціонування за Куртцке, KFS [42];
- б) коротка психіатрична оціночна шкала (Brief Psychiatric Rating Scale, BPRS) для уніфікованої кількісної оцінки психопатологічних симптомів і психопатології загалом [43].

Для оцінки структури психопатологічного синдрому, певних психічних розладів, психічних функцій, особистості та інтелекту використовували такі психодіагностичні опитувальники і тести:

- а) опитувальник загального здоров'я (General Health Questionnaire, GHQ-28) для вивчення соматоформних симптомів, тривоги/безсоння, соціальної дисфункції і тяжкої депресії [44, 45];
- б) шкала самооцінки депресії Зунга (Zung Self-Rating Depression Scale, SDS) для визначення немаскованої депресії [46];
- в) тест аудиторно-вербального навчання Рея (Rey Auditory Verbal Learning Test, RAVLT) для оцінки мнестичних функцій – вербального навчання і пам'яті, включаючи інгібіцію, ретенцію, кодування і вилучення слухомовної інформації [47, 48];
- е) опитувальники для оцінки PTSD: шкала впливу подій Горовіца (Impact of Events Scale, IES) і клінічна шкала для самооцінки дратливості «Дратливість, депресія, тривога» (Irritability, Depression, Anxiety, IDA), яку використовували для оцінки збудження у зв'язку з PTSD.

Для визначення коефіцієнта інтелекту (IQ) використовували шкалу інтелекту дорослих Д. Векслера (Wechsler Adult Intelligence Scale, WAIS), адаптовану в 1995 р. ДП «Іматон» [49, 50]. Нейрофізіологічні дослідження проводили для оцінки діяльності головного мозку у стані спокою та в процесі обробки сенсорної інформації. Ці дослідження виконували в кабінеті ЕЕГ відділу радіаційної психоневрології ІКР ННЦРМ у першій половині дня в стані пасивного неспання пацієнта.

Реєстрацію ЕЕГ виконували за допомогою 16-канального аналізатора DX-4000 (Харків, Україна). ЕЕГ записували монополярно відповідно до Міжнародної системи «10–20», константу часу

In accordance with the tasks of research work a single protocol for the unified diagnosis of neuropsychic disorders was developed to fix the results of survey, as well as the database structure in Excel spreadsheet formats was developed completed for all surveyed subjects.

Clinical neurological and psychiatric studies were performed on the basis of typical neurological examinations and psychiatric interviews using standard diagnostic scales:

- a) Expanded Disability Status Scale (EDSS) and Kurtzke Functional System (KFS) [42];
- b) Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS) for unified quantification of psychopathological symptoms and psychopathology as a whole in study subjects [43].

The following psychodiagnostic questionnaires and tests were used to assess the structure of psychopathological syndrome, certain psychiatric disorders, mental functions, personality and intelligence:

- a) General Health Questionnaire (GHQ-28) to study the somatoform symptoms, anxiety/insomnia, social dysfunction and severe depression [44, 45];
- b) Zung Self-Rating Depression Scale (SDS) to detect an unmasked depression in study subjects [46];
- c) Rey Auditory Verbal Learning Test (RAVLT) to assay the mnemonic functions i.e. verbal learning and memory, including inhibition, retention, coding and extraction of oral-aural information [47, 48];
- d) questionnaires to estimate the PTSD, namely the Gorovitz Impact of Events Scale (IES) and Clinical scale for self-assessment of irritability – Irritability, Depression, Anxiety (IDA) applied to estimate the agitation related to PTSD.

Wechsler's Adult Intelligence Scale (WAIS), adapted in 1995 by the State Enterprise «Imaton» [49, 50], was used to determine the intelligence quotient (IQ). Neurophysiological studies were conducted to assess the brain activity in state of rest and in processing of sensory information. These studies were performed in the EEG office of Radiation Neurology Department of the NRCRM IKR before noon in a state of passive wakefulness of the patient.

The EEG registration was done using a 16-channel DX-4000 analyzer (Kharkiv, Ukraine). Each time the EEG were recorded in monopolar mode according to the International System «10–20»,

встановлювали на 0,3, фільтри – 75 Гц. ЕЕГ реєстрували у 1) стані пасивного неспання з заплющеними очима протягом 1 хв; 2) стані пасивного неспання з розплющеними очима протягом 30 с; 3) гіпервентиляції при заплющених очах протягом 3 хв; 4) стані пасивного неспання після гіпервентиляції з заплющеними очима протягом 1 хв. Оцінку і інтерпретацію базували на класичних підручниках і атласах з ЕЕГ [51–55].

Здійснювали візуальний і спектральний аналіз ЕЕГ. Епоха спектрального аналізу становила 60 с, частотний діапазон – 1–32 Гц. Із усіх ЕЕГ-записів до проведення аналізу видаляли артефактні фрагменти. Спектральний аналіз виконували із застосуванням загальноприйнятого методу швидкого перетворення Фур'є (Fast Fourier Transformation, FFT). Отримували показники абсолютної спектральної потужності ( $\mu\text{V}^2 \cdot \text{Гц}^{-1}$ ) і домінуючої частоти (Гц) для усього діапазону частот (1–32 Гц), а також домінуючу частоту, абсолютну і відносну (у % до усього спектрального складу) спектральну потужність по основних частотних діапазонах:  $\delta$  (1–4 Гц),  $\theta$  (>4–7 Гц),  $\alpha$  (>7–12 Гц) і  $\beta$  (>12–32 Гц). Аналізували числові показники і карти топографічного розподілу спектральної потужності основних діапазонів ЕЕГ по скальпу.

### Статистичний аналіз

Електронні таблиці Excel (MS Windows) були використані як структура баз даних для накопичування, зберігання та аналізу інформації. Статистичний аналіз проведено у стандартних статистичних пакетах Statistica 10.0 for Windows та SPSS 16.0 за допомогою параметричних та непараметричних критеріїв [56, 57].

Первинну обробку усіх одержаних даних, оформлення графічних ілюстрацій здійснювали за допомогою електронних таблиць Microsoft Excel 2010 та статистичної програми STATISTICA 10.0. Порівняння отриманих оцінок середніх значень проводили за  $t$ -критерієм Стьюдента та  $F$ -критерієм Фішера. Використовували параметричні і непараметричні критерії, методи дисперсійно-регресійного аналізу.

Статистичні методи використовували для описативного, варіаційного, регресійно-кореляційного та багатофакторного аналізу результатів клінічних нейропсихіатричних, психометричних, нейро- і психофізіологічних досліджень, а також соціально-демографічних і клініко-інструментальних даних. Статистичний аналіз виконували в ієрархічній послідовності за ступенем складності задачі, що вирішували.

Для загальної, клінічної, психометричної, нейро- та психофізіологічної характеристики груп обстеже-

the time constant was set to 0.3, filters – to 75 Hz. The EEG was recorded in the 1) state of passive wakefulness with closed eyes for 1 min, 2) state of passive wakefulness with open eyes for 30 seconds, 3) state of hyperventilation with closed eyes for 3 minutes, 4) state of passive wakefulness after hyperventilation with closed eyes for 1 min. Assessment and interpretation were based on guidelines from the classical EEG textbooks and atlases [51–55].

Both visual and spectral analysis of EEG was performed. Epoch of spectral analysis was 60 second with frequency range of 1–32 Hz. Artifact fragments were removed from all EEG records prior to the analysis. Spectral analysis was performed using the conventional Fast Fourier Transformation (FFT) method. Absolute spectral power ( $\mu\text{V}^2 \cdot \text{Hz}^{-1}$ ) and the dominant frequency (Hz) values for the entire frequency range (1–32 Hz) were registered, as well as the dominant frequency, absolute and relative (in % to the entire spectral composition) of the spectral power values on fundamental frequency ranges:  $\delta$  (1–4 Hz),  $\theta$  (> 4–7 Hz),  $\alpha$  (> 7–12 Hz) and  $\beta$  (> 12–32 Hz). Numerical indices and mapping patterns of spectral power topographic distribution for the main EEG ranges by the scalp were analyzed.

### Statistical analysis

The Microsoft Excel spreadsheets (MS Windows) have been used as a database structure for data collection, storing, and analyzing. Statistical analysis was performed in the standard packages of Statistica 10.0 for Windows and SPSS 16.0 software using parametric and nonparametric criteria [56, 57].

Primary processing of all the data obtained, and drawing of graphic illustrations was performed using the Microsoft Excel 2010 spreadsheets and STATISTICA 10.0 software. Comparison of the mean values was carried out according to the Student's  $t$ -test and Fisher's  $F$ -test. Both parametric and non-parametric tests and methods of dispersion-regression analysis were used.

Statistical methods were used for descriptive, variational, regression-correlation and multivariate analysis of the results of clinical neuropsychiatric, psychometric, neurophysiological and psychophysiological studies, as well as of socio-demographic and clinical-instrumental data. Statistical analysis was carried out in a hierarchical sequence according to the degree of complexity of the task been solved.

Methods of descriptive statistics were applied for general, clinical, psychometric, neurophysiologi-



них використовували методи дескриптивної статистики.

Для виявлення розбіжностей між групами обстежених осіб використовували параметричні та непараметричні критерії. Нейрофізіологічні паралелі клінічних та патопсихологічних показників досліджували за допомогою кореляційного та регресійного методів аналізу.

Залежними змінними величинами вважали нейропсихіатричні клінічні, психометричні, патопсихологічні і нейрофізіологічні параметри на момент обстеження. Незалежними (що впливають на залежні змінні) – вік при обстеженні, стать, період цереброгенезу на момент аварії, дозові навантаження, додаткові (нерадіаційні) шкідливості, соціально-демографічний статус. Визначення впливу радіаційних і нерадіаційних чинників наслідків Чорнобильської катастрофи і традиційних чинників ризику проводили за допомогою кореляційного, регресійного та дисперсійного методів аналізу.

## РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ

### Нейробиологічні ефекти внутрішньоутробного опромінення $^{131}\text{I}$ щурів Вістар

Вплив внутрішньоутробного опромінення  $^{131}\text{I}$  на поведінкові аспекти активності та тривожності щурів досліджували з використанням тестів відкритого поля, піднятого хрестоподібного лабіринту, чорнобілої та човникової камери

У відкритому полі контрольні щури перетинали в середньому  $5 \pm 0,9$  центральних квадратів, тоді як в опроміненіх щурів даний показник не відрізнявся від рівня контролю і становив  $7,1 \pm 1,8$  квадратів. Локомоторна активність, що її визначено за показником кількості перетнутих периферичних квадратів також не відрізнялася у тварин контрольної і експериментальних груп і становила  $60,4 \pm 4,6$  та  $56,6 \pm 8,0$  квадратів відповідно. При цьому показник кількості виходів тварин у центр відкритого поля також був на одному рівні у контрольних щурів і опроміненіх тварин, його значення становили відповідно  $2,9 \pm 1,1$  та  $2,6 \pm 0,6$ . Інший показник дослідницької активності – кількість вертикальних стійок – також не відрізнявся у тварин різних експериментальних груп: контрольні щури демонстрували  $12,7 \pm 1,5$  підйомів на задні кінцівки, тоді як в опроміненіх тварин цей показник складав  $14,2 \pm 1,5$  вертикальних стійок. Показник кількості дефекацій, який певною мірою відображує емоціонально-вегетативне напруження, у контрольній групі становив  $2,4 \pm 0,5$  болюсів дефекації, а в опроміненіх *in utero* тварин вірогідно не відрізнявся і становив  $2,7 \pm 0,6$  болюсів дефекації.

cal and psychophysiological characterization of the surveyed groups.

Parametric and non-parametric criteria were used to identify the discrepancies between groups of surveyed persons. Neurophysiological parallels of clinical and pathopsychological parameters were investigated using the correlation and regression analysis methods.

Neuropsychiatric clinical, psychometric, pathopsychological and neurophysiological parameters were considered the dependent variables at the time of survey. Age at examination, gender, period of cerebogenesis at the time of the accident, radiation dose load, additional (non-radiation) hazards, and socio-demographic status were accounted as independent variables (influencing the dependent ones). Determination of impact of radiation and non-radiation factors within the Chornobyl catastrophe aftermath and of traditional risk factors was carried out using correlation, regression and dispersion analysis methods.

## STUDY RESULTS

### Neurobiological effects of internal $^{131}\text{I}$ irradiation in Vistar rats

Effect of intrauterine  $^{131}\text{I}$ -irradiation on behavioral aspects of activity and anxiety was investigated in rats using the approach with the open field tests, elevated cross maze, black-white box and shuttle box.

In open field the control rats crossed averagely  $5 \pm 0.9$  center squares, at that in irradiated rats this figure did not differ from the control level and amounted to  $7.1 \pm 1.8$  squares. The locomotion activity which was determined by the number of crossed peripheral squares also was not different between the control and experimental animals amounting to  $60.4 \pm 4.6$  and  $56.6 \pm 8.0$  squares respectively. Hereafter, the number of animal exits to the open field center was also at the same level in control rats and irradiated animals (respectively  $2.9 \pm 1.1$  and  $2.6 \pm 0.6$ ). Number of vertical stands as another indicator of research activity again was not different in both experimental groups, namely the control rats demonstrated  $12.7 \pm 1.5$  elevations on the hind limbs, whereas in irradiated animals there were  $14.2 \pm 1.5$  elevations. Number of defections acts as a parameter which to some extent reflects emotional and vegetative stress was  $2.4 \pm 0.5$  in the control group and  $2.7 \pm 0.6$  in animals irradiated *in utero*, being not differ significantly.

За результатами тестування у відкритому полі не виявлено значущих відмінностей між контрольною та експериментальною групами тварин.

У тесті хрестоподібного піднятого лабіринту здебільшого також не було виявлено значущих відмінностей між контрольними тваринами і опроміненими щурами. Так, сумарний час проведений у відкритих рукавах у контрольній групі становив 24,0 (7,1; 34,3) с, тоді як в опромінених він був вірогідно вищим і склав 32,0 (10,2; 44,7) с. Відповідно, не було знайдено відмінностей у показнику тривалості перебування в закритих рукавах лабіринту між контрольними та опроміненими тваринами, який становив 133,2 (103,9; 149,9) с та 105,8 (80,8; 136,8) с, відповідно. Виходячи з цього, логічним уявляється й відсутність різниці між групами контролю та досліду за показниками кількості виходів у відкриті та закриті рукави хрестоподібного лабіринту: відповідно 2,1 (1; 3) та 3,7 (2; 5) для контрольних тварин, та 2,6 (1; 4) та 4,4 (4; 5) для експериментальних щурів. Крім того, рівень показника кількості перетинання центру також не відрізнявся і склав 4,9 (3; 7) та 5,7 (4; 7) відповідно у контрольних щурів та опромінених *in utero*. Водночас, було знайдено суттєву та вірогідну різницю ( $p < 0,001$ ) у показнику дослідницької активності – кількості вертикальних стійок, який у контрольних щурів становив 8,4 (5; 11) вставань на задні лапи у порівнянні з 15,5 (12; 19) стійок в опромінених тварин.

Показники грумінгу, який тварини демонстрували під час тестування у піднятому хрестоподібному лабіринті, вірогідно не відрізнялися у тварин контрольної та експериментальної груп. Так, кількість актів грумінгу у контрольних тварин становила 1,8 (0; 4), а в опромінених щурів – 2,9 (1; 4); тоді як показник тривалості актів грумінгу для контрольної та експериментальної груп щурів становив відповідно 0,8 (0; 7,4) с та 3,7 (0,4; 15,5) с.

Зважаючи на здебільшого відсутність відмінностей у тесті хрестоподібного піднятого лабіринту (за винятком показника кількості вертикальних стійок), можна дійти висновку, що внутрішньоутробне опромінення  $^{131}\text{I}$  призводило до певного підвищення рівня дослідницької активності, проте не впливало на тривожність тварин в цілому.

У тесті чорно-білої камери було знайдено певну різницю у показниках тривожності між групами. Так, рівні показників кількості виглядань з темного відсіку та латентного періоду цих виглядань статистично не відрізнялися між групами і становили у контрольній групі 2 (1; 7) та 10,4 (0,75; 20,8) с відповідно, а у експериментальних тварин – 5 (4; 8) та 12,2 (2,7;

No significant differences were found between the control and experimental groups by test results in open field.

In the elevated cross maze test there were for the most part no significant differences between the control animals and irradiated rats. Thus, the total time spent in open arms by animals of control group was 24.0 [7.1; 34.3] seconds, whereas in irradiated ones it was probably higher and amounted to 32.0 [10.2; 44.7] seconds. Accordingly, there were no differences in duration of animal stay in the closed arms between control and irradiated animals, which was 133.2 [103.9; 149.9] seconds and 105.8 [80.8; 136.8] seconds respectively. Proceeding from this no differences between the control and research groups with indicators of number of exits in the open and closed arms of the maze seems obvious. Namely, there were 2.1 [1; 3] and 3.7 [2; 5] exits for the control animals and 2.6 [1; 4] and 4.4 [4; 5] ones for the experimental rats. In addition, the number of center crossings was still not different being 4.9 [3; 7] and 5.7 [4; 7] in control rats and irradiated *in utero* animals respectively. At the same time, a significant and reliable difference ( $p < 0.001$ ) was found in parameter of research activity i.e. the number of vertical stands, which in the control rats was 8.4 [5; 11] vs. 15.5 [12, 19] elevations in irradiated animals.

Parameters of grooming demonstrated by the animals during testing in elevated cross maze were not significantly different in the control and experimental groups. In such a way, the number of acts of grooming in control animals was 1.8 [0; 4] being 2.9 [1; 4] in irradiated rats, whereas the duration of grooming acts in the control and experimental group of rats was 0.8 [0; 7.4] seconds and 3.7 [0.4; 15.5] seconds, respectively.

Considering the absence of differences in elevated cross maze test (except the number of vertical stands) it can be concluded that intrauterine exposure to ionizing radiation from  $^{131}\text{I}$  has led to a certain increase in the level of research activity, but did not affect the anxiety of animals generally.

The black-white box test showed some difference in anxiety rates between the groups. Thus, the number of views from the dark compartment and the latent period of these views were not statistically different between the groups and were 2 [1; 7] and 10.4 [0.75; 20,8] in the control group vs. 5 [4; 8] and 12.2 [2.7; 19.2] in experimental animals. At

19,2) с відповідно. Водночас, було знайдено суттєву і вірогідну різницю між тваринами цих груп за показником тривалості перебування у освітленому відсіку, який складав у контрольних тварин 0 (0; 17,9) с та був значно більшим в опроміненних *in utero* тварин, де він становив 27,5 (0; 35,6) с ( $p < 0,05$ ).

З іншого боку, разом з відсутністю значущих відмінностей за показником кількості виходів у освітлений відсік 0 (0; 1) у контрольних та 1 (0; 2) у експериментальних тварин, було знайдено значну статистичну тенденцію ( $p < 0,08$ ) щодо різниці показника латентного періоду вищевказаних виходів у освітлений відсік (рис. 4).

Останній показник становив 0 (0; 10,3) с у контрольній групі та 15,2 (0; 30,3) с в опроміненних тварин. Тобто, хоча контрольні щури мали тенденцію до більш раннього виходу у освітлений відсік, проте вони проводили там значно менше часу у порівнянні з експериментальними тваринами.

Також знайдено вірогідну різницю ( $p < 0,05$ ) у показнику дослідницької активності – кількості вертикальних стійок, який у контрольних щурів становив 0 (0; 2) вставань на задні лапи у порівнянні з 4 (0; 5) стійок в опроміненних тварин.

Аналогічні зміни показнику дослідницької активності мали місце при тестуванні у піднятому хрестоподібному лабіринті, але не у відкритому полі. Тобто, аверсивні умови тестування здебільшого підвищували рівень дослідницької активності в опроміненних *in utero* у щурів у порівнянні з контролем.

Показники грумінгу, який тварини демонстрували під час тестування у чорно-білій камері, вірогідно не відрізнялися у тварин контрольної та експериментальної груп. Так, кількість актів грумінгу у контрольних тварин становила 0 (0; 0), а у щурів, опроміненних *in utero* – 0 (0; 2); тоді як показник тривалості актів грумінгу для контрольної та експериментальної груп щурів становив відповідно 0 (0; 0) с та 0 (0; 2,2) с.

Таким чином, результати тестування у чорно-білій камері, що їх розглянуто разом з даними, отриманими у тестах відкритого поля та піднятого хрестоподібного лабіринту, наводять на думку, що опромінення  $^{131}\text{I}$  *in utero* призводило до підвищення рівня дослідницької активності, проте значних суттєвих змін рівня тривожності тварин при цьому не відбувається.

#### **Дослідження больової чутливості щурів**

Для дослідження больової чутливості щурів вимірювали латентний період реакції відсмикування хвоста у відповідь на вплив термальної радіації. Цей показник

the same time, a significant and reliable difference between animals of these groups was found for the length of stay in illuminated compartment, which was 0 [0; 17.9] seconds in control animals being much larger in exposed *in utero* animals, specifically 27.5 [0; 35.6] seconds ( $p < 0.05$ ).

On the other hand, along with no significant difference in the number of outputs to illuminated compartment a significant statistical trend was found ( $p < 0.08$ ) in control and experimental animals regarding a difference between the latent period of such outputs to illuminated compartment (Fig. 4).

The last parameter was 0 [0; 10.3] seconds in the control group and 15.2 [0; 30.3] seconds in irradiated animals. That is, although control rats tended to exhibit an earlier exit to illuminated compartment they however spent much less time vs. experimental animals.

Also, a reliable difference ( $p < 0.05$ ) was found in research activity index i.e. the number of vertical stands, which in control rats was 0 [0; 2] on the back paws vs. 4 [0; 5] stands in irradiated animals.

Similar changes in parameter of research activity occurred within testing in an elevated cross maze, but not in open field. That is, the aversive test conditions mostly increased the level of research activity in irradiated *in utero* rats compared to control.

The parameters of grooming, which the animals demonstrated during testing in a black-white box were not significantly different in the animals of control and experimental groups. So, the number of grooming acts in the control animals was 0 [0; 0] and in rats irradiated *in utero* was 0 [0; 2], whereas the duration of grooming acts in the control and experimental groups of rats was 0 [0; 0] seconds and 0 [0; 2.2] seconds.

Thus, the results of testing in a black-white box, which are considered together with data obtained in the open field tests and the elevated cross maze, suggest that the  $^{131}\text{I}$ -irradiation *in utero* led the increased level of research activity, but to no significant changes occurred in the level of animal anxiety.

#### **Investigation of pain sensitivity in rats**

*Pain sensitivity in rats* was assayed by the measurement of latent time of tail-flicking in response to thermal radiation. The value was measured several



визначався декілька разів поспіль — загальна кількість отриманих варіант складала не менше 75 як для контрольної, так і експериментальної групи тварин.

У тварин контрольної групи латентний період реакції відсмикування хвоста становив  $(8,29 \pm 0,47)$  с, тоді як в опромінених *in utero* цей показник був меншим і становив відповідно  $(6,32 \pm 0,38)$  с, причому ця різниця було визначена як вірогідна ( $p < 0,01$ ).

Встановлення механізму збільшення больової чутливості щурів, опромінених  $^{131}\text{I}$  *in utero*, є складним питанням, яке потребує подальшого вивчення. З одного боку, не виключено залучення до реалізації цього ефекту розладів у центральних мозкових механізмах, — наприклад таких, які беруть участь у розвитку стрес-індукованої анальгезії, — а саме мозкових шляхів, проєкції яких йдуть від мигдалини до біляводогінної сірої речовини середнього мозку (PAG) та нисходять до ростровентромедіальної частини стовбуру мозку та дорсальних коренців спинного мозку [37]. Також одним з можливих механізмів є порушення у опіоїдній та/або ендоканабіноїдній системах мозку, оскільки відомо, що ендогенні опіоїдні пептиди, як і агоністи CB1 рецепторів, мають ключову роль у цих процесах [38]. З іншого боку, відомо, що біляводогінна сіра речовина середнього мозку має ключову функцію як у нисхідному контролі болю, так і в антиноциптивному впливі агоністів канабіноїдів [39]. Все це, разом з тим, що CB1 рецептори наявні в дорзальному середньому мозку, наводить на думку про можливу реалізацію ефекту збільшення больової чутливості саме через зміни у CB1 рецепторній активності у PAG.

Оцінку когнітивного статусу проводили вивченням поведінки за допомогою човникової камери. Перед навчанням латентний період виходу щурів з освітленого відсіку у темний був однаковим у тварин контрольної та дослідної груп і становив відповідно  $(36,1 \pm 14,4)$  с та  $(30,6 \pm 8,0)$  с. Цей показник визначався за результатами двох спроб. Після визначення фонових значень латентного періоду виходу проводили асоціативне навчання, шляхом стимуляції стабілізованим електричним током 0,8 мА у темному відсіку впродовж 15 с.

За допомогою дисперсійно-регресійного аналізу дослідження оцінювали вірогідність і напрямок впливу врахованого чинника (внутрішньоутробного опромінення).

Подані у таблиці 4 дані вказують на вірогідний вплив факту внутрішньоутробного опромінення  $^{131}\text{I}$  на показник кількості міжсигнальних реакцій. Оскільки за цих умов водночас спостерігається зменшення кількості умовних рефлексів і подовження трива-

times in a row so the total array of variants amounted to at least 75 both in control and experimental animal groups.

Animals in the control group had a latent time of tail-flicking response of  $(8.29 \pm 0.47)$  sec, whereas in exposed *in utero* ones the respective value was lower  $(6.32 \pm 0.38)$  sec and this difference at that was recognized as significant ( $p < 0.01$ ).

Identification of an increased pain sensitivity mechanism in rats irradiated with  $^{131}\text{I}$  *in utero* is a complex issue requiring further research. On the one hand, the involvement of disorders of central brain mechanisms is not unlikely in realization of this effect, namely such as those involved in development of stress-induced analgesia, specifically the brain pathways from amygdala to mesencephalic periaqueductal gray matter (PAG) and descending ones to the rostral ventromedial medulla and dorsal spinal roots [37]. Disorders in opioid and/or endocannabinoid brain systems are also possible mechanisms, since it is known that endogenous opioid peptides, as well as the CB1-receptor agonists play a key role in these processes [38]. On the other hand, the key function of mesencephalic periaqueductal gray matter is known both in descending pain control and in antinocipative effect of cannabinoid agonists [39]. All this, coupled with the fact that CB1-receptors are present in dorsal midbrain, suggests that the effect of pain sensitivity increasing may be realized due to changes in CB1-receptor activity in the PAG.

Assessment of cognitive status was conducted by studying the behavior with a shuttle box. The latent period of rat's exit from the lighted compartment into dark one was the same before learning in animals of the control and experimental groups  $(36.1 \pm 14.4)$  seconds and  $(30.6 \pm 8.0)$  seconds, respectively). This parameter was determined from the results of two attempts. After determining the background values of latent exit period an associative learning was conducted by stimulation with stabilized electrical current of 0.8 mA in a dark compartment for 15 seconds.

Probability and direction of the effect of a considered factor (i.e. intrauterine irradiation) were evaluated using the dispersion-regression analysis.

Data presented in Table 4 are indicative of a probable effect of intrauterine  $^{131}\text{I}$ -irradiation on the number of intersignal reactions. Since under these conditions there is the observed simultaneously decreased number of conditioned reflexes



лості латентного періоду рефлексорних реакцій, ці зміни слід розглядати як ознаку певного пригнічення функції ЦНС, у тому числі, зниження когнітивної здатності.

and prolongation of latent period of reflex reactions, these changes should be considered as a sign of certain inhibition of the CNS function, including a cognitive decline.

**Таблиця 4**

**Дані регресійного аналізу кумулятивних значень показників умовно-рефлексорної діяльності щурів Вістар, що зазнали внутрішньоутробного опромінення <sup>131</sup>I (аналіз 162 значень за два місяці спостережень; 24 тварини)**

**Table 4**

**Data of regression analysis of cumulative values of indices of conditioned-reflex activity of the Vistar rats exposed to intrauterine <sup>131</sup>I-irradiation: 162 values accounted for two months of observations in 24 animals)**

Показник Parameter	Чинник Factor	Коефіцієнти рівняння множинної регресії Equation coefficients of multiple regression		p
Кількість умовних рефлексів активного уникання Number of conditional reflexes of active avoidance	Константа / constant	a0 =	40,6	<0,00001
	Час (дні) / time (days)	a1 =	2,79	<0,00001
	Опромінення / irradiation	a2 =	-62,6	<0,00001
Кількість спроб до появи першого умовного рефлексу Number of attempts before the first conditioned reflex appears	Константа / constant	a0 =	-21,7	<0,1
	Час (дні) / time (days)	a1 =	3,54	<0,00001
	Опромінення / irradiation	a2 =	65,5	<0,00001
Середня кількість умовних рефлексів у серіях Average number of conditioned reflexes in series	Константа / constant	a0 =	2,0	<0,00001
	Час (дні) / time (days)	a1 =	0,18	<0,00001
	Опромінення / irradiation	a2 =	-2,73	<0,00001
Латентний період умовнорефлексорної реакції Latent period of conditioned reflex response	Константа / constant	a0 =	26,2	<0,05
	Час (дні) / time (days)	a1 =	1,4	<0,00001
	Опромінення / irradiation	a2 =	-25,6	<0,05
Кількість міжсигнальних реакцій Number of intersignal responses	Константа / constant	a0 =	26,2	<0,05
	Час (дні) / time (days)	a1 =	1,4	<0,00001
	Опромінення / irradiation	a2 =	-25,6	<0,05

Таким чином, за результатами досліджень поведінкових реакцій тварин у човникових камерах, спостерігається чіткий негативний вплив опромінення: зменшується кількість вироблених умовних рефлексів, подовжується латентний період умовнорефлексорних реакцій, зменшується швидкість навчання тварин і сталість набутих стереотипів.

Thus, according to the study results of animal behavioral responses in shuttle box there is a clear negative effect of irradiation, namely the number of produced conditional reflexes is reduced, latent period of conditioned reflex reactions is prolonged, rate of animal learning and constancy of acquired stereotypes are decreased.

**Клінічна нейропсихіатрична характеристика опромінених *in utero* осіб**

На сьогодні результати діагностики захворювань нервової системи та психічних і поведінкових розладів, а також неврологічно-асоційованої патології за критеріями МКХ-10 свідчать про відсутність значущих розбіжностей між групами експонованих і неекспонованих *in utero* осіб щодо частоти захворювань нервової системи і психічних розладів. Однак, серед неврологічної патології у внутрішньоутробно опромінених осіб переважали розлади вегетативної нервової системи, ранній розвиток проявів цереброваскулярної патології, пароксизмальні стани (синдроми головного болю, мігрень, інколи – епілепти-

**Clinical neuropsychiatric characterization of persons irradiated *in utero***

Results of diagnosis of the nervous system diseases both with mental and behavioral disorders, as well as neurological disease-associated states according to the criteria of ICD-10 point at no significant differences between the groups of exposed and unexposed *in utero* persons regarding frequency of diseases of nervous system and mental disorders. However, the autonomic nervous system disorders, early development of cerebrovascular disease, paroxysmal states (headache syndromes, migraine, epileptiform syndromes sometime), and dorsalgia were prevailed among neurological dis-

формні синдроми), дорсалгії, а також було виявлено 2 хворих на демієлінізуючі захворювання нервової системи. Психічні і поведінкові розлади були представлені у пренатально опромінених осіб переважно розладами адаптації, стрес-асоційованими розладами (специфічний посттравматичний стресовий розлад, соматоформні розлади, тривога, депресія), певними когнітивними розладами на рівні легкого когнітивного дефіциту, органічними психічними розладами, а також коморбідністю нейропсихіатричної патології. Для визначення цієї тенденції потрібне збільшення статистичної потужності дослідження.

За нейрометричною шкалою (EDSS) оцінена ступінь неврологічного дефіциту. Середній бал за EDSS в основній групі і у групі порівняння був однаковим і складав ( $M \pm SD$ )  $0,5 \pm 0,7$  ( $t = 0,2$ ;  $p = 0,8$ ), тобто різниці між групами не було відмічено, і неврологічний дефіцит був мінімальним у обстежених обох груп. Достовірної різниці між окремими шкалами EDSS також виявлено не було.

Дослідження вербальної пам'яті та навчання за тестом RAVLT показало збереженість вербальної пам'яті в усіх обстежених, без достовірних розбіжностей. Подальше продовження дослідження дозволить зробити виважені висновки.

За допомогою короткої психіатричної оцінювальної шкали (BPRS) не було виявлено вірогідного переважання психопатологічної симптоматики у осіб основної групи. Середній бал за BPRS (1-16) в основній групі складав ( $M \pm SD$ )  $6,9 \pm 5,2$ , в групі порівняння  $6,5 \pm 5,6$  ( $t = 0,4$ ;  $p = 0,7$ ).

У віці 28–30 років у внутрішньоутробно опромінених осіб, у порівнянні з неекспонованими однопітками, зберігається дисгармонійність розвитку інтелекту за рахунок відносного зниження вербального інтелекту і відносного підвищення невербального (різниця  $pIQ-vIQ$  ( $M \pm SD$ ) в основній групі  $1,9 \pm 10,8$  пунктів, у групі порівняння  $-3,8 \pm 12,1$  пунктів ( $t = 2,2$ ;  $p = 0,03$ ) (рис. 2).

Така односпрямована дисгармонійність інтелектуального розвитку була виявлена з 10-12-річного віку експонованих in utero внаслідок Чорнобильської катастрофи осіб і відмічається дотепер, у віці сталої особистості.

Стан психічного здоров'я за даними психодіагностичних опитувальників представлений на табл. 5.

Таким чином, у групі внутрішньоутробно опромінених виявлено тенденцію до збільшення частоти гірших оцінок за шкалами опитувальника для оцінки PTSD, тоді як шкали опитувальника загального здоров'я GHQ і шкала самооцінки депресії Зун-

eases in persons exposed to ionizing radiation in prenatal period. And also 2 cases of demyelinating diseases of the nervous system were diagnosed. Mental and behavioral disorders were presented in prenatally irradiated individuals mainly as adaptive disorders, stress-associated disorders (specific post-traumatic stress disorder, somatoform disorders, anxiety, depression), certain cognitive disorders at the level of mild cognitive impairment, organic mental disorders, and neuropsychiatric disease comorbidity. Higher statistical power of the study is required to verify this trend.

Degree of neurological deficit was assessed by the neurometric scale (EDSS). Mean EDSS score was the same in both main group and comparison group amounting ( $M \pm SD$ )  $0.5 \pm 0.7$  ( $t = 0.2$ ;  $p = 0.8$ ). In other words, there was no difference between the groups with minimal neurological deficit in study subjects from both groups. There was also no significant difference between the particular EDSS scales.

Study of verbal memory and learning by the RAVLT test showed a preserved verbal memory in all subjects with no significant differences. Further research is supposed to allow some balanced conclusions here.

No reliable prevalence of psychopathological symptoms in subjects of the main group was revealed by means of the Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS). Average BPRS score (1-16) in the main group was ( $M \pm SD$ )  $6.9 \pm 5.2$ , being in the comparison group  $6.5 \pm 5.6$  ( $t = 0.4$ ;  $p = 0.7$ ).

At the age of 28-30 the disharmony of intellectual development remains in persons exposed to prenatal irradiation in comparison with unexposed peers through the reduced verbal intelligence and relatively increased non-verbal one, namely there is a difference of  $pIQ-vIQ$  ( $M \pm SD$ ) in the main group  $1.9 \pm 10.8$  points vs. the comparison group  $-3.8 \pm 12.1$  points ( $t = 2.2$ ;  $p = 0.03$ ) (Fig. 2).

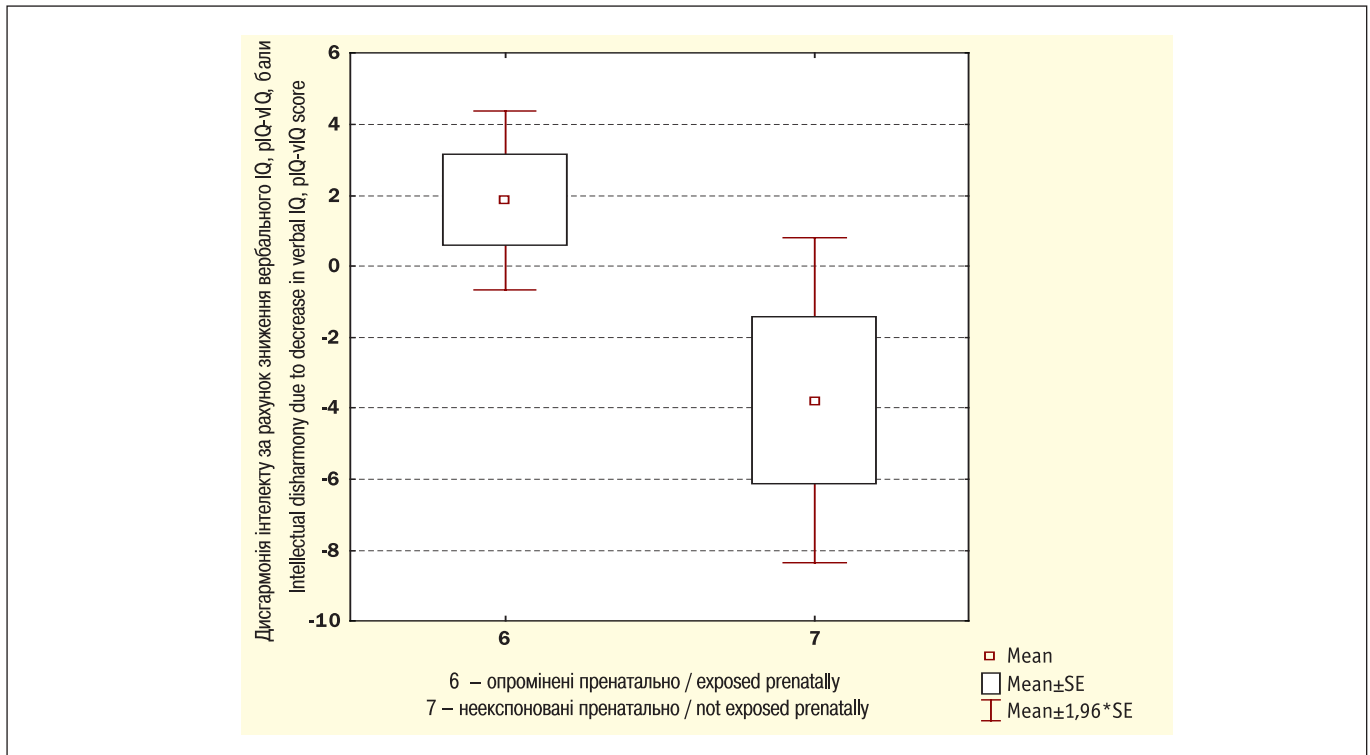
Such unidirectional disharmony of intellectual development was discovered since the age of 10–12 years in persons exposed in utero after the Chernobyl catastrophe and is noted till now upon their coming of age.

The state of mental health according to psychodiagnostic questionnaires is presented in Table 5.

Thus, a tendency to increase of frequency of the worse estimates by the questionnaire scales for evaluation of PTSD was found in persons exposed to ionizing irradiation in prenatal period, while there were no any significant differ-

га (SDS) не показали достовірних розбіжностей. Для остаточного визначення є необхідним подальше нарощування статистичної потужності.

ences revealed by the GHQ general health questionnaire scales and the Zune Depression Survey (SDS).



**Рисунок 2.** Дисгармонійність розвитку інтелекту за рахунок відносного зниження вербального інтелекту і відносного підвищення невербального в експонованих in utero внаслідок Чорнобильської катастрофи осіб.

**Figure 2.** Disharmony of intellectual development due to relative decrease in verbal intelligence along with relative increase in non-verbal intelligence in persons exposed to ionizing radiation in utero after the Chernobyl NPP accident.

Експоновані внутрішньоутробно по досягненні 28–30 років демонструють тенденцію до більшої частоти патологічних електроенцефалограм за рахунок пароксизмальної активності і «сплющеного» типу електричної активності, що потребує продовження дослідження з метою підвищення статистичної потужності.

Нейрофізіологічний патерн в експонованих in utero осіб відрізнявся тенденціями до зменшення спектральної потужності тета-діапазону біоелектричної активності головного мозку у лівій лобно-скроневій ділянці (табл. 5), що свідчить про гіпокаммальну дисфункцію, переважно у доміантній гемісфері.

Одночасне підвищення спектральної потужності альфа- і бета-діапазонів у правій лобно-скроневій ділянці з найбільшою вірогідністю відбиває явища компенсаторної адаптації в недоміантній гемісфері. Біологічним базисом цього ефекту може бути порушення гіпокампального нейрогенезу внаслідок пренатального опромінення.

Tendency towards higher frequency of abnormal electroencephalograms due to paroxysmal activity and «flattened» type of electrical activity was found in the exposed prenatally subjects upon reaching them age of 28–30. These findings require continuation of a study to increase the statistical power.

Neurophysiological pattern of the exposed in utero persons is different with trends of a decreased spectral power of the theta-band cerebral bioelectric activity in the left frontotemporal region (Table 5), indicating a hippocampal dysfunction mainly in dominant hemisphere.

Simultaneous increase of the alpha and beta spectral power in the right frontotemporal region with the greatest probability reflects the phenomena of compensatory adaptation in a non-dominant hemisphere. Disorders of hippocampal neurogenesis due to prenatal irradiation can be a biological basis of this effect.

**Таблиця 4**

**Стан психічного здоров'я осіб основної групи і порівняння за даними опитувальників**

**Table 4**

**Mental health of subjects from the main group and the comparison group (data from questionnaires)**

Тест або шкала Test or scale	Основна група, M ± SD Main group, M ± SD (n = 104)	t	p	Група порівняння Comparison group (n = 78)
Опитувальники для оцінки PTSD / questionnaires for PTSD evaluation:				
Шкала споминів про події Чорнобильської катастрофи (IES) – PTSD Scale of memories/experience of the Chernobyl catastrophe (IES) – PTSD	5,0 ± 6,3	1,4	0,2	3,6 ± 6,2
Шкала для самооцінки дратливості (IDA) – PTSD Self-rating scale of irritability (IDA) – PTSD	3,1 ± 2,4	-0,2	0,9	3,1 ± 2,5
GHQ-28A (соматоформні симптоми) GHQ-28A (somatoform symptoms)	6,0 ± 3,5	-0,3	0,7	6,2 ± 3,7
GHQ-28B (тривога/ безсоння) GHQ-28B (anxiety/ insomnia)	5,2 ± 3,9	-0,1	0,9	5,3 ± 4,8
GHQ-28C (соціальна дисфункція) GHQ-28C (social dysfunction)	6,4 ± 2,3	-1,1	0,3	6,9 ± 3,4
GHQ-28D (тяжка депресія) GHQ-28D (severe depression)	2,1 ± 2,9	-0,5	0,6	2,3 ± 3,2
GHQ-28 (за Лікертом: 0-1-2-3) GHQ-28 (Likert scale score: 0-1-2-3)	19,5 ± 9,7	-0,4	0,7	20,2 ± 12,7
Шкала самооцінки депресії Зунга (SDS) Zung Self-Rating Depression Scale (SDS)	42,1 ± 9,8	-0,4	0,7	42,8 ± 10,2
MMSE, загальна оцінка MMSE, total score	28,4 ± 1,3	0,2	0,8	28,3 ± 2,3
Тест інтелектуальності Векслера для дорослих (WAIS), загальна оцінка (IQ) Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS) for adults, total score (IQ)	106,8 ± 11,0	1,4	0,2	103,0 ± 15,7
Тест інтелектуальності Векслера для дорослих (WAIS), вербальний (vIQ) Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS) for adults, verbal (vIQ)	105,1 ± 12,6	0,3	0,8	104,3 ± 17,5
Тест інтелектуальності Векслера для дорослих (WAIS), перформансний (pIQ) Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS) for adults, performance (pIQ)	107,0 ± 9,4	2,7	0,01	100,7 ± 13,5
Дисгармонія IQ (pIQ- vIQ) IQ disharmony (pIQ- vIQ)	1,9 ± 10,8	2,2	0,03	-3,8 ± 12,1

Достовірне зменшення відносної спектральної потужності тета-діапазону (гіпокампального ритму) у пренатально експонованих осіб представлено на рисунку 3.

Виявлені вірогідні та потужні лінійні кореляційні зв'язки між інтелектом і біоелектричною активністю головного мозку в експонованих осіб. Збільшення потужності повільнохвильової (дельта) активності та, відповідно, зменшення доміантної частоти електричної активності мозку асоційовані зі зменшенням коефіцієнту інтелектуальності, що показано на рисунку 4. Причому ці залежності стосувалися переважно вербального і загального інтелекту, а не перформансного інтелекту. Зазначено, що зменшення доміантної частоти ЕЕГ у лівій, доміантній, гемісфері асоційовано зі зменшенням вербального та загального IQ, тоді як зменшення доміантної

Significant decrease of the theta-band relative spectral power (i.e. hippocampal rhythm) in prenatally exposed individuals is presented in Figure 3.

Significant and strong correlation between the intelligence and cerebral bioelectric activity were revealed in exposed individuals. Increase in the slow-wave (delta) activity power and accordingly the reduction of dominant frequency of cerebral electrical activity were associated with decreased coefficient of intelligence (see Figure 4). Notably, these dependencies were mainly related to verbal and general intelligence, but not to performance intelligence. It was noted that the reduction of dominant EEG frequency in the left, dominant, hemisphere was associated with decrease in verbal and total IQ, while the reduction of dominant



**Таблиця 5**

**Результати комп'ютерної електроенцефалографії (кЕЕГ) у внутрішньоутробно опроміненних осіб і неекспонованих**

**Table 5**

**Computerized electroencephalography (cEEG) data in prenatally exposed and unexposed persons**

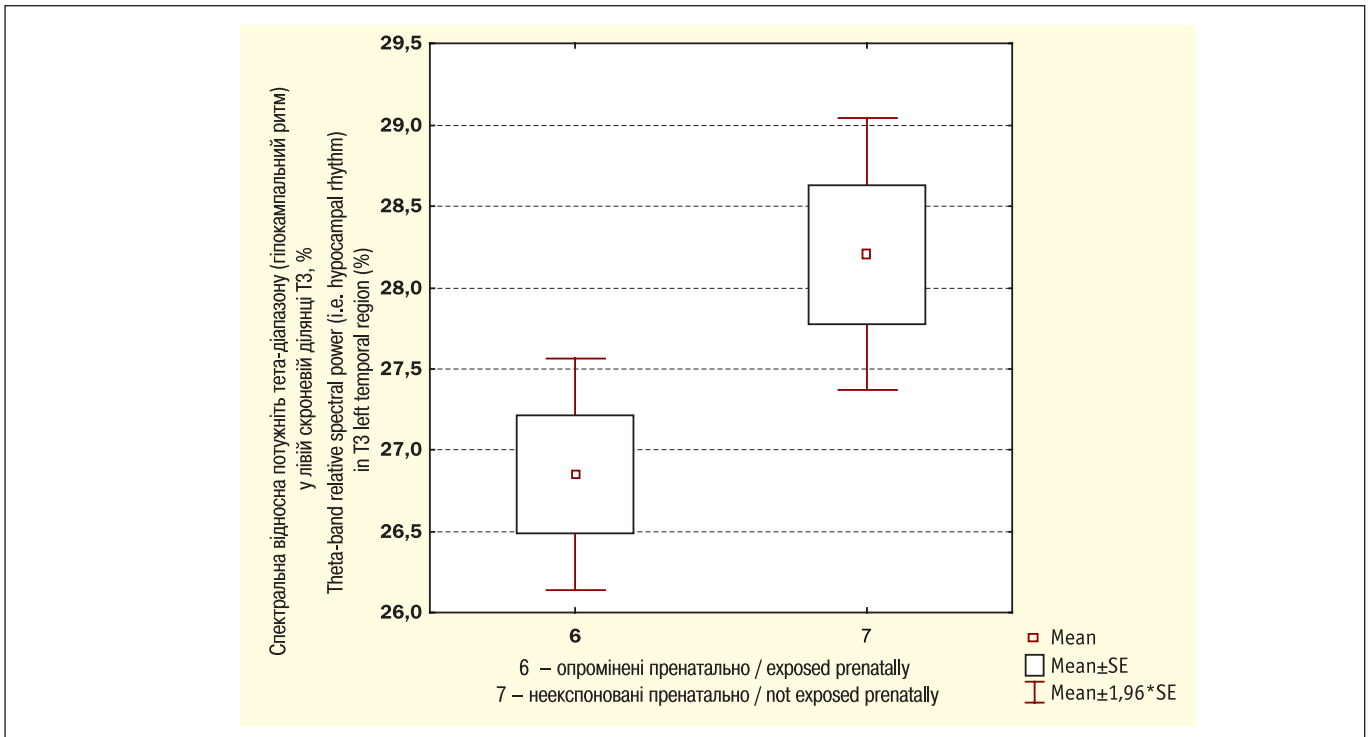
Параметр кЕЕГ cEEG parameter	Основна група, M ± SD Main group, M ± SD (n = 104)	t	p	Група порівняння Comparison group (n = 78)
Відносна потужність тета-активності у відведенні F7, % Relative theta-power in F7 lead, %	26,6 ± 3,5	-2,6	0,01	28,1 ± 3,5
Відносна потужність тета-активності у відведенні T3, % Relative theta-power in T3 lead, %	26,9 ± 3,4	-2,4	0,02	28,2 ± 3,4
Відносна потужність тета-активності у відведенні O2, % Relative theta-power in O2 lead, %	22,1 ± 4,4	-2,5	0,01	23,9 ± 4,2
Відносна потужність альфа-активності у відведенні F1, % Relative alpha-power in F1 lead, %	33,7 ± 9,6	2,3	0,02	30,2 ± 8,6
Відносна потужність альфа-активності у відведенні F7, % Relative alpha-power in F7 lead, %	33,5 ± 8,1	2,1	0,04	30,6 ± 8,5
Відносна потужність альфа-активності у відведенні O1, % Relative alpha-power in O1 lead, %	42,5 ± 10,5	2,1	0,04	38,8 ± 10,4
Відносна потужність альфа-активності у відведенні O2, % Relative alpha-power in O2 lead, %	43,5 ± 10,0	2,5	0,01	39,4 ± 9,7
Відносна потужність бета-активності у відведенні P3, % Relative beta-power in P3 lead, %	15,0 ± 3,4	-2,5	0,01	16,6 ± 4,3
Відносна потужність бета-активності у відведенні P4, % Relative beta-power in P4 lead, %	14,8 ± 3,0	-2,0	0,05	15,9 ± 4,0
Абсолютна бета-потужність у відведенні F4, мкВ <sup>2</sup> ·Гц <sup>-1</sup> Absolute beta-power in F4 lead, μV <sup>2</sup> ·Hz <sup>-1</sup>	6,7 ± 2,5	-2,0	0,05	7,8 ± 4,3
Абсолютна бета-потужність у відведенні C4, мкВ <sup>2</sup> ·Гц <sup>-1</sup> Absolute beta-power in C4 lead, μV <sup>2</sup> ·Hz <sup>-1</sup>	5,6 ± 2,2	-2,0	0,04	6,5 ± 3,7
Відносна сумарна тета-активність, % Relative integral theta-power, %	23,8 ± 6,0	-1,3	0,2	25,1 ± 5,7
Відносна сумарна альфа-активність, % Relative integral alpha-power, %	33,5 ± 10,3	1,3	0,2	31,3 ± 8,9
Відносна сумарна бета-активність, % Relative integral beta-power, %	14,3 ± 3,8	-1,7	0,09	15,4 ± 4,3
Співвідношення відносної сумарної дельта- і бета-активності до відносної сумарної альфа- і тета-активності (DB/AT), % Ratio of relative integral delta-activity and beta-activity to relative integral alpha-activity and beta-activity (DB/AT), %	0,6 ± 0,2	-1,6	0,1	0,7 ± 0,2
Співвідношення абсолютної сумарної дельта- і бета-потужності до абсолютної сумарної альфа- і тета-потужності, (DB/AT), мкВ <sup>2</sup> ·Гц <sup>-1</sup> Ratio of absolute integral delta-activity and beta-activity to absolute integral alpha-activity and beta-activity (DB/AT), μV <sup>2</sup> ·Hz <sup>-1</sup>	0,7 ± 0,2	-1,7	0,1	0,7 ± 0,2

частоти у правій, недомінантній, гемісфері - зі зменшенням невербального IQ.

Отримані результати можуть свідчити про порушення кортикально-лімбічної системи, переважно у доміантній (лівій) гемісфері у пренатально опроміненних осіб. Потенційним нейрорадіоембріологічним механізмом цих знахідок може бути порушення гіпокампального нейрогенезу.

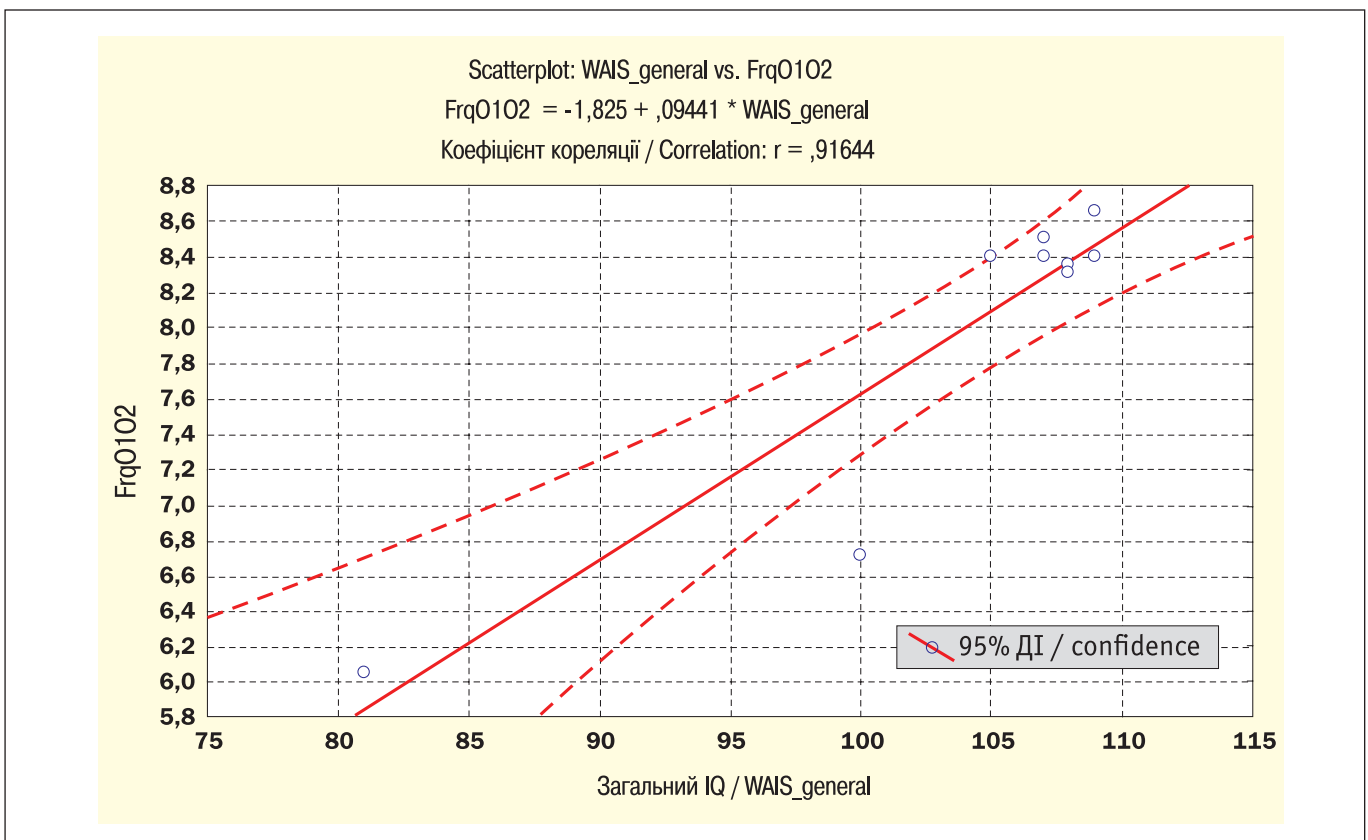
frequency in the right, non-dominant, hemisphere, was linked to decrease in non-verbal IQ.

Obtained results may indicate the disorders in cortical-limbic system, mostly in a dominant (left) hemisphere in prenatally irradiated individuals. Abnormal hippocampal neurogenesis may be a potential neuroradioembryological mechanism here.



**Рисунок 3.** Відносна спектральна потужність тета-діапазону (гіпокампального ритму) у пренатально експонованих осіб.

**Figure 3.** Theta-band relative spectral power (i.e. hippocampal rhythm) in prenatally exposed persons.



**Рисунок 4.** Лінійна залежність коефіцієнта інтелектуальності (IQ) від домінуючої частоти електричної активності головного мозку у потиличних ділянках в експонованих осіб.

**Figure 4.** Lineal dependence of IQ on dominant frequency of cerebral electrical activity in occipital regions in exposed persons.

**ВИСНОВКИ**

1. На створеній моделі внутрішньоутробного опромінення щурів Вістар  $^{131}\text{I}$  шляхом одноразового перорального введення на 11–12-ту добу гестації радіонукліду активністю 27,5 кБк (доза на щитоподібну залозу плоду склала  $(0,72 \pm 0,14)$  Гр) проведено дослідження з визначення нейрорадіоембріологічних ефектів у віддаленому періоді – у 8–10-місячних тварин (що дорівнює віку людини 29–30 років). Встановлені в експерименті зміни в поведінкових реакціях, у тому числі, за тестом активного уникання в човниковій камері, визначено зниження виробки умовно-рефлекторних реакцій, що свідчить про погіршення когнітивних властивостей мозку опромінених тварин.

2. Порівняльна оцінка експериментальних і клінічних радіонейро-ембріологічних робіт підтверджує радіовразливість ЦНС до дії навіть малих доз іонізуючої радіації, зокрема  $^{131}\text{I}$ . Наші клінічні й експериментальні дослідження осіб, внутрішньоутробно опромінених на радіоактивно забруднених територіях внаслідок аварії на ЧАЕС, в тому числі у Чорнобильській зоні відчуження, у порівнянні з відповідними дозами від  $^{131}\text{I}$  в експерименті переконливо свідчать про наявність когнітивного дефіциту і емоційно-поведінкових розладів. Це може бути пояснено порушенням гіпокампального нейрогенезу внаслідок опромінення, у більшій мірі –  $^{131}\text{I}$ .

3. У внутрішньоутробно опромінених на радіоактивно забруднених територіях, у тому числі Чорнобильській зоні відчуження, осіб у віці 28–30 років, зберігається характерний когнітивний дефіцит, який полягає у збереженні виявленої в дитинстві (10–12 років) дисгармонії інтелектуального розвитку за рахунок відносного зниження вербального інтелекту в порівнянні з відносним зростанням невербального інтелекту, що може свідчити про дисфункцію кортико-лімбічної системи, особливо, гіпокампу, домінантної гемісфери. Можливим чинником цього ефекту є пренатальний вплив радіоактивного йоду, доза in utero від якого на щитоподібну залозу є досить високою.

4. Зниження спектральної потужності тета-діапазону (4–7 Гц) біоелектричної активності головного мозку у лівій лобно-скроневої ділянці у внутрішньоутробно опромінених осіб свідчить про гіпокампальну дисфункцію, переважно у домінантній гемісфері. Біологічним базисом цього ефекту може бути порушення гіпокампального нейрогенезу внаслідок пренатального і постнатального опромінення. Можливим чинником цього ефекту є пренатальний і постнатальний вплив радіоактивного йоду.

**CONCLUSIONS**

1. Study to determine the neuroradioembryological effects in remote period, namely in 8–10-months old animals (corresponding to about 29–30 years old humans), was conducted on the created model of in utero  $^{131}\text{I}$ -irradiation of Wistar rats by a single oral administration of radionuclide with activity of 27.5 kBq at the 11–12 days of gestation (fetal thyroid dose  $(0.72 \pm 0.14)$  Gy). Changes in behavioral reactions including the test of active avoidance in a shuttle box and decreased development of conditioned-reflex reactions indicating a deterioration of cerebral cognitive properties in irradiated animals were established in experiment.

2. Radiation vulnerability of the central nervous system to even low-dose ionizing radiation, in particular of  $^{131}\text{I}$ , was proven in a comparative review of experimental and clinical neuroradioembryological research data. Our clinical and experimental study results in persons irradiated in utero in contaminated territories after the Chernobyl accident including the Chernobyl exclusion zone in comparison with effects of corresponding  $^{131}\text{I}$  doses in experiment convincingly testify to the presence of cognitive deficit both with emotional and behavioral disorders. This may be explained by abnormal hippocampal neurogenesis due to irradiation with a greater extent to  $^{131}\text{I}$ .

3. The characteristic cognitive deficit persist in persons aged 28–30 years been irradiated in utero in contaminated territories including the Chernobyl exclusion zone. Namely, there is a persisting disharmony of intellectual development discovered in a childhood (in 10–12 years) due to the relative decrease of verbal of intelligence unlike the relative increase of non-verbal intelligence that can indicate a dysfunction of cortico-limbic system, especially hippocampus, in dominant hemisphere. Prenatal impact of radioactive iodine with rather high in utero thyroid dose can be a possible factor here.

4. Decreased theta-band (4–7 Hz) spectral power of cerebral bioelectric activity in the left frontotemporal region in persons irradiated in utero points to the hippocampal dysfunction predominantly in a dominant hemisphere. Abnormalities in hippocampal neurogenesis due to prenatal and postnatal irradiation can be a biological basis of this effect. Prenatal and postnatal impact of radioactive iodine is a possible causative factor here.

5. Інноваційні підходи до соціальної адаптації, психопрофілактики та психореабілітації полягають у принципі максимально ефективного використання і розвитку саме тих психологічних та когнітивних властивостей постраждалих, які в них найбільш розвинуті. В освітньо-профорієнтаційній роботі з внутрішньоутробно опроміненими особами слід використовувати потенціал відносно збільшеного невербального інтелекту. Психологічні та психотерапевтичні втручання мають бути зосереджені на техніках особистісного росту і когнітивно-поведінковій терапії. Фармакологічні втручання доцільні лише при наявності соматоневрологічних і психічних розладів.

### СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. ICRP Publication 49 Developmental effects of irradiation on the brain of the embryo and fetus. - A report of a Task Group of Committee 1 of the International Commission on Radiological Protection, 1986. Oxford, New York, Toronto, Sydney, Frankfurt : Pergamon Press, 1986. 43 p.
2. Radiation risks to the developing nervous system : Proceedings of International Symposium / ed. by H. Kriegel, W. Schmahl, G.B. Gerber, F.-E. Stieve. Stuttgart, New York : G. F. Verlag, 1986. 435 p.
3. Бонд В., Флиднер Т., Аршамбо Д. Радиационная гибель млекопитающих. Москва : Атомиздат, 1971. 317 с.
4. Prasad K. N. Radiation injury prevention and mitigation in humans. Boca Raton, FL : CRC Press, Taylor & Francis group, 2012. 196 p.
5. Nyagu A. I., Loganovsky K. N., Pott-Born R., Repin V. S., Nechayev S. Yu., Antipchuk Y. Y. et al. Effects of prenatal brain irradiation as a result of the Chernobyl accident. *Int. J. Rad. Med.* 2004. Vol. 6 (1-4), Special Issue. P. 91-107.
6. Loganovsky K. N., Loganovskaja T. K., Nechayev S. Yu., Antipchuk Y. Y., Bomko M. A. Disrupted development of the dominant hemisphere following prenatal irradiation. *The J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* 2008. Vol. 20, no. 3. P. 274-291.
7. World Health Organization. Health Effects of the Chernobyl Accident and Special Health Care Programmes. Report of the UN Chernobyl Forum Expert Group «Health» (EGH) / ed. by B. Bennett, M. Repacholi, Zh. Carr. Geneva : World Health Organization, 2006. 160 p.
8. Aldridge K. A., Wang L., Harms M. P., Moffitt A. J., Cole K. K., Csernansky J. G., Selemon L. D. Longitudinal analysis of regional brain volumes in macaques exposed to X-irradiation in early gestation. *PLoS One.* 2012. Vol. 7(8). P. e43109. doi: 10.1371/journal.pone.0043109.
9. Nowakowski R. S., Hayes N. L. Radiation, retardation and the developing brain: time is the crucial variable. *Acta P?diatrica.* 2008. Vol. 97. P. 527-531.
10. Friedman H. R., Selemon L. D. Fetal irradiation interferes with adult cognition in the nonhuman primate. *Biol. Psychiatry.* 2010. Vol. 68, no. 1. P. 108-111.
11. Yang B., Ren B. X., Tang F. R. Prenatal irradiation-induced brain neuropathology and cognitive impairment. *Brain Dev.* 2016. pii: S0387-

5. Innovative approaches to social adaptation, psychoprophylaxis, and psychorehabilitation consist in a principle of most effective use and development of those particular psychological and cognitive properties in survivors, which are already most developed in them. Potential of a relatively increased non-verbal intelligence should be used within work on educational-professional orientation of persons irradiated in utero. Psychological and psychotherapeutic interventions should focus on the personal growth techniques and cognitive-behavioral therapy. Pharmacological interventions are only feasible in the presence of somatoneurological and mental disorders.

### REFERENCES

1. ICRP Publication 49 Developmental effects of irradiation on the brain of the embryo and fetus. - A report of a Task Group of Committee 1 of the International Commission on Radiological Protection, 1986. Oxford, New York, Toronto, Sydney, Frankfurt: Pergamon Press, 1986. 43 p.
2. Kriegel H, Schmahl W, Gerber GB, Stieve F-E, editors. Radiation Risks to the Developing Nervous System / Proceedings of International Symposium. Stuttgart, New York: G. F. Verlag, 1986. 435 p.
3. Bond V, Flidner T, Arshambo D. Radiation death in mammals. Moscow: Atomizdat Publ; 1971. 317 p. Russian.
4. Prasad KN. Radiation injury prevention and mitigation in humans. Boca Raton, FL: CRC Press, Taylor & Francis group; 2012. 196 p.
5. Nyagu AI, Loganovsky KN, Pott-Born R, Repin VS, Nechayev Syu, Antipchuk YY, et al. Effects of prenatal brain irradiation as a result of the Chernobyl accident. *Int J Rad Med.* 2004;6(1-4), Spec Iss:91-107.
6. Loganovsky KN, Loganovskaja TK, Nechayev SYu, Antipchuk YY, Bomko MA. Disrupted development of the dominant hemisphere following prenatal irradiation. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2008;20(3):274-91.
7. World Health Organization; Bennett 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). Geneva: World Health Organization, 2006. 160 p.
8. Aldridge KA, Wang L, Harms MP, Moffitt AJ, Cole KK, Csernansky JG, Selemon LD. Longitudinal analysis of regional brain volumes in macaques exposed to X-irradiation in early gestation. *PLoS One.* 2012;7(8):e43109. doi: 10.1371/journal.pone.0043109.
9. Nowakowski RS, Hayes NL. Radiation, retardation and the developing brain: time is the crucial variable. *Acta P?diatrica.* 2008;97:527-31.
10. Friedman HR, Selemon LD. Fetal irradiation interferes with adult cognition in the nonhuman primate. *Biol. Psychiatry.* 2010;68(1):108-11].



- 7604(16)30104-8. doi: 10.1016/j.braindev.2016.07.008. URL: <http://dx.doi.org/10.1016/j.braindev.2016.07.008>
12. Варецкий В. В., Ракочи А. Г., Дмитриева И. Р., Высоцкая Т. Н. Влияние облучения в период кортикогенеза на функциональное состояние центральной нервной системы. Медицинские последствия аварии на Чернобыльской АЭС. Книга 3. Радиобиологические аспекты Чернобыльской катастрофы /под ред. М. И. Руднева, П. П. Чаило. Киев : МЕДЭКОЛ МНИЦ БИО-ЭКОС, 1999. С. 124-135.
13. Черченко А. П., Шамаев М. И., Нагорный Е. О., Величко О. М., Білоус О. І. Вплив хронічного внутрішнього опромінення малими дозами цезію-137 на функціональний стан ЦНС лабораторних тварин та їх нащадків. Хронічний вплив малих доз опромінення на нервову систему. Експериментальні дослідження та клінічні спостереження / за ред. Ю. П. Зозулі. Київ, 1998. С. 208-224.
14. Verreet T., Quintens R., Van Dam D., Verslegers M., Tanori M., Casciati A. et al. A multidisciplinary approach unravels early and persistent effects of X-ray exposure at the onset of prenatal neurogenesis. *J. Neurodev. Disord.* 2015. Vol. 7, no. 1. P. 3-24. doi: 10.1186/1866-1955-7-3.
15. Heiervang K. S. In utero radiation exposure and cognitive function: a study of Norwegians exposed prenatally to Chernobyl fallout : PhD Dissertation, Department of Psychology, Faculty of Social Sciences, University of Oslo, Norway, 2011. 64 p.
16. Буртова Е. Ю., Кантина Т. Э., Белова М. В., Аклеев А. В. Когнитивные нарушения у лиц, подвергшихся радиационному воздействию в период пренатального развития. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2015. Т. 115, № 4. С. 20-23.
17. Burtovaya E. Yu., Kantina T. E., Belova M. V., Akleev A. V. Cognitive impairments in subjects exposed to radiation during prenatal development. *Neurosci. Behav. Physiol.* 2016. Vol. 46, no. 7. P. 733-736.
18. Selemo L. D., Wang L., Nebel M. B., Csernansky J. G., Goldman-Rakic P. S., Rakic P. Direct and indirect effects of fetal irradiation on cortical gray and white matter volume in the macaque. *Biol. Psychiatry.* 2005. Vol. 57(1). P. 83-90.
19. Loganovsky K. Do low doses of ionizing radiation affect the human brain? *Data Science Journal.* 2009. No. 8. P. BR13-BR35. URL: [http://www.jstage.jst.go.jp/article/dsj/8/0/8\\_BR13/article](http://www.jstage.jst.go.jp/article/dsj/8/0/8_BR13/article).
20. Friedman H. R., Selemo L. D. Fetal irradiation interferes with adult cognition in the nonhuman primate. *Biol. Psychiatry.* 2010. Vol. 68, № 1. P. 108-111.
21. Cacao E., Cucinotta F. A. Modeling impaired hippocampal neurogenesis after radiation exposure. *Radiat. Res.* 2016. Vol. 185, no. 3. P. 319-331. doi: 10.1667/RR14289.S1.
22. Buratovic S. Low-dose ionizing radiation induces neurotoxicity in the neonate. Acute or fractionated doses and interaction with xenobiotics in mice : PhD Dissertation, Uppsala University, Sweden, 2016. 61 p.
23. Loganovsky K. N., Loganovskaja T. K. Cortical-limbic neurogenesis asymmetry as possible cerebral basis of brain laterality following exposure to ionizing radiation. *Clin. Neuropsychiatry.* 2013. Vol. 10, no. 3-4. P. 174.
24. Parihar V. K., Allen B., Tran K. K., Macaraeg T. G., Chu E. M., Kwok S. F. et al. What happens to your brain on the way to Mars. *Sci. Adv.* 2015. Vol. 1, no. 4. pii: e1400256.
11. Yang B, Ren BX, Tang FR. Prenatal irradiation-induced brain neuropathology and cognitive impairment. *Brain Dev.* 2016. pii: S0387-7604(16)30104-8. doi: 10.1016/j.braindev.2016.07.008.
12. Varetckij W, Rakochi AG, Dmitrieva IR, Vysotskaya TN. [Effects of irradiation in the period of corticogenesis on the functional state of the central nervous system]. In: Rudnev MI, Chayalo PP, editors. Medical consequences of the Chornobyl NPP accident. Book 3. Radiobiological aspects of the Chornobyl catastrophe. Kyiv: MEDECOL MNIITS BIO-ECOS; 1999. p. 124-35. Russian.
13. Cherchenko AP, Shamayev MI, Nagornyi EO, Velichko AM, Bilous OI. [Impact of chronic internal low-dose irradiation by cesium-137 on functional state of the central nervous system of laboratory animals and their descendants]. In: Zozulua Yu.P., editor. Chronic impact of low radiation doses on the nervous system. Experimental research and clinical observations. Kyiv; 1998. p.208-24. Ukrainian.
14. Verreet T, Quintens R, Van Dam D, Verslegers M, Tanori M, Casciati A, et al. A multidisciplinary approach unravels early and persistent effects of X-ray exposure at the onset of prenatal neurogenesis. *J Neurodev Disord.* 2015;7(1):3-24. doi: 10.1186/1866-1955-7-3.
15. Heiervang KS. In utero radiation exposure and cognitive function: a study of Norwegians exposed prenatally to Chernobyl fallout [PhD Dissertation]. Department of Psychology, Faculty of Social Sciences, University of Oslo, Norway; 2011. 64 p.
16. Burtovaya EYu, Cantina TE, Byelova MV, Akleyev AV. [Cognitive impairment in persons exposed to radiation impact in prenatal development period]. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2015;115(4):20-3. Russian
17. Burtovaya, EYu, Kantina TE, Belova MV, Akleev AV. Cognitive impairments in subjects exposed to radiation during prenatal development. *Neurosci Behav Physiol.* 2016;46(7):733-6.
18. Selemo 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;57(1):83-90.
19. Loganovsky K. Do low doses of ionizing radiation affect the human brain? *Data Science Journal.* 2009;8:BR13-BR35. URL: [http://www.jstage.jst.go.jp/article/dsj/8/0/8\\_BR13/article](http://www.jstage.jst.go.jp/article/dsj/8/0/8_BR13/article).
20. Friedman HR, Selemo LD. Fetal irradiation interferes with adult cognition in the nonhuman primate. *Biol Psychiatry.* 2010;68(1):108-11.
21. Cacao E, Cucinotta FA. Modeling impaired hippocampal neurogenesis after radiation exposure. *Radiat Res.* 2016;185(3):319-31. doi: 10.1667/RR14289.S1.
22. Buratovic S. Low-dose ionizing radiation induces neurotoxicity in the neonate. Acute or fractionated doses and interaction with xenobiotics in mice [PhD Dissertation]; Uppsala University, Sweden; 2016. 61 p.
23. Loganovsky KN, Loganovskaja TK. Cortical-limbic neurogenesis asymmetry as possible cerebral basis of brain laterality follow-

25. Parihar V. K., Allen B., Caressi C., Kwok S., Chu E., Tran K. K. et al. Cosmic radiation exposure and persistent cognitive dysfunction. *Sci. Rep.* 2016. Vol. 6. P. 34774. doi: 10.1038/srep34774.
26. Nelson G. A., Simonsen L., Huff J. L. Evidence report: Risk of acute and late central nervous system effects from radiation exposure. Human Research Program. Space Radiation Program Element. Houston, Texas, USA : National Aeronautics and Space Administration Lyndon B. Johnson Space Center. 2016. 68 p.
27. Дрозд І. П., Липська А. І., Бездробна Л. К., Шитюк В. А., Сова О. А. Дослідження кінетики  $^{131}\text{I}$  в організмі щурів за одноразового надходження. *Ядерна фізика та енергетика.* 2012. Т. 13, no. 3. С. 283-288.
28. Развитие щитовидной железы у плода во время беременности URL: <http://www.blackpantera.ru/detskajaginekologija/14616/>.
29. Спосіб визначення поглиненої дози від інкорпорованого  $^{131}\text{I}$  на щитоподібну залозу плоду лабораторних щурів : пат. № 113045 UA / І. П. Дрозд, А. І. Липська, О. А. Сова, Є. М. Прохорова, О. А. Бойко, В. В. Талько; Інститут ядерних досліджень НАН України; ДУ «Національний науковий центр радіаційної медицини НАМН України». Опубл. 10.01.2017 ; бюл. № 1.
30. Про захист тварин від жорстокого поводження : Закон України від 21.02.2006 № 3447-IV. Відомості Верховної Ради України. 2006. № 27. С. 230.
31. European convention for protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purpose (18.03.1986). Strasbourg : Council of Europe, 1986. 52 p.
32. Калувев А. В. Стресс, тревожность и поведение: актуальные проблемы моделирования тревожного поведения у животных. Киев : CSF, 1998. 98 с.
33. Prut L, Belzung C. The open field as a paradigm to measure the effects of drugs on anxiety-like behaviors: a review. *Eur. J. Pharmacol.* 2003. No. 463. С 3-33.
34. Bonnycastle D. D., Cook L., Ipsen J. The action of some analgesic drugs in intact and chronic spinal rats. *Acta Pharmacol. Toxicol. (Copenh).* 1953. Vol. 9. P. 332-336.
35. Mitchell D., Hellon R. F. Neuronal and behavioural responses in rats during noxious stimulation of the tail. *Proc. R. Soc. Lond. Biol. Sci.* 1977. Vol. 197. P. 169-194.
36. Carstens E., Wilson C. Rat tail flick reflex: magnitude measurement of stimulus-response function, suppression by morphine and habituation. *J. Neurophysiol.* 1993. Vol. 70. P. 630-639.
37. Douglass D. K., Carstens E. Responses of rat sacral spinal neurons to mechanical and noxious thermal stimulation of the tail. *J. Neurophysiol.* 1997. Vol. 77. P. 611-620.
38. Mitchell D., Hellon R. F. Neuronal and behavioural responses in rats during noxious stimulation of the tail. *Proc. R. Soc. Lond. B Biol. Sci.* 1977. Vol. 197. P. 169-194.
39. Лапач С. Н., Чубенко А. В., Бабич П. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. 2-е изд. Київ : МОРИОН, 2001. 408 с.
40. Teicher M. H., Andersen S. L., Glod C. A., Andersen S. L., Dumont N., Ackerman E. Neuropsychiatric disorders of childhood and adolescence. The ing exposure to ionizing radiation. *Clin Neuropsychiatry.* 2013;10(3-4):174.
24. Parihar VK, Allen B, Tran KK, Macaraeg TG, Chu EM, Kwok SF, et al. What happens to your brain on the way to Mars. *Sci Adv.* 2015;1(4):pii: e1400256.
25. Parihar VK, Allen B, Caressi C, Kwok S, Chu E, Tran KK, et al. Cosmic radiation exposure and persistent cognitive dysfunction. *Sci Rep.* 2016;6:34774. doi: 10.1038/srep34774.
26. Nelson GA, Simonsen L, Huff JL. Risk of acute and late central nervous system effects from radiation exposure. Evidence Report. Human Research Program Space Radiation Program Element. National Aeronautics and Space Administration Lyndon Houston, Texas, USA: B. Johnson Space Center. Approved for Public Release: April 6, 2016. 68 p.
27. Drozd IP, Lypyska AI, Bezdrobna LK, Shytiuk VA, Sova OA. Investigation of  $^{131}\text{I}$  kinetics in the rats organism after a single intake. *Nuclear Physics and Power Engineering.* 2012;13(3):283-8.
28. [Fetal thyroid development in pregnancy]. URL: <http://www.blackpantera.ru/detskajaginekologija/14616/>
29. Drozd IP, Lypys'ka AI, Sova OA, Prokhorova YeM, Boyko OA., Tal'ko W, inventors; Institute of Nuclear Research of the National Academy of Sciences of Ukraine; State Institute «National Research Centre for Radiation Medicine of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine». [Method for determining the absorbed dose from the incorporated  $^{131}\text{I}$  in the thyroid gland of the fetus of laboratory rats]. Patent № 113045 UA. Published on January 10, 2017; Bull No. 1. Ukrainian.
30. Verkhovna Rada of Ukraine. [On the Protection of Animals from Cruel Treatment] Law of Ukraine. Publ. L. No. 3447-IV (Febr 21, 2006). *Vidomosti Verkhovnoi Rady Ukrainy.* 2006;(27):230. Ukrainian.
31. European convention for protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purpose (18.03.1986). Strasbourg: Council of Europe; 1986. 52 p.
32. Kaluyev AV. [Stress, anxiety and behavior: actual issues in modeling of anxious behavior in animals]. Kyiv: CSF; 1998. 98 p. Ukrainian.
33. Prut L, Belzung C. The open field as a paradigm to measure the effects of drugs on anxiety-like behaviors: a review. *Eur J Pharmacol.* 2003;463:3-33.
34. Bonnycastle DD, Cook L, Ipsen J. The action of some analgesic drugs in intact and chronic spinal rats. *Acta Pharmacol Toxicol (Copenh).* 1953;9:332-36.
35. Mitchell D, Hellon RF. Neuronal and behavioural responses in rats during noxious stimulation of the tail. *Proc R Soc Lond Biol Sci.* 1977;197:169-94.
36. Carstens E, Wilson C. Rat tail flick reflex: magnitude measurement of stimulus-response function, suppression by morphine and habituation. *J Neurophysiol.* 1993;70:630-9.
37. Douglass DK, Carstens E. Responses of rat sacral spinal neurons to mechanical and noxious thermal stimulation of the tail. *J Neurophysiol.* 1997;77:611-20.

- American Psychiatric Press textbook of neuropsychiatry / ed. by S. Yudofsky, R. Hales. Washington: American Psychiatric Press, Inc., 1997. P. 903-940.
41. ICRP Publication 88. Doses to the embryo fetus from intake radionuclides by the mother. Annals of the ICRP. Vol. 31/1-3. Amsterdam : Elsevier (Pergamon), 2001. 518 p.
42. Patwardhan M. B., Matchar D. B., Samsa G. P., McCrory D. C., Williams R. G., Li T. T. Cost of multiple sclerosis by level of disability: a review of literature. *Mult. Scler.* 2005. Vol. 11, no. 2. P. 232-239.
43. Leucht S., Kane J. M., Etschel E., Kissling W., Hamann J., Engel R. R. Linking the PANSS, BPRS, and CGI: clinical implications. *Neuropsychopharmacology.* 2006. Vol. 31, no. 10. P. 2318-2325.
44. Goldberg D. The General Health Questionnaire: GHQ-28. London : NFER-Nelson, 1981. 89 p.
45. Goldberg D. P., Gater R., Sartorius N., Ustun T. B., Piccinelli M., Gureje O., Rutter C. The validity of two versions of the GHQ in the WHO study of mental illness in general health care. *Psychol. Med.* 1997. Vol. 27, no. 1. P. 191-197.
46. Shafer A. B. Meta-analysis of the factor structures of four depression questionnaires: Beck, CES-D, Hamilton, and Zung. *J. Clin. Psychol.* 2006. №62(1). P. 123-146.
47. Geffen G. M., Butterworth P., Geffen L. B. Test-retest reliability of a new form of the Auditory Verbal Learning Test (AVLT). *Arch. Clin. Neuropsychol.* 1994. Vol. 9, № 4. P. 303-316.
48. Schmidt M., Lutz F. *Rey Auditory Verbal Learning Test: A Handbook (RAVLT).* Psychological Assessment Resources, Inc., 1997. 125 p.
49. Тимофеев В. И., Филимонок Ю. И. Руководство к методике исследования интеллекта для взрослых Д. Векслера (WAIS). Адаптация 1995 г. СПб. : Иматон, 1995. 112 с.
50. Alley P. J., Allen R. A., Leverett J. P. Validity of two selected-item short forms of the WAIS-III in an intellectually deficient sample. *J. Clin. Psychol.* 2007. Vol. 63, no. 12. P. 1145-1152.
51. Зенков Л. Р. Клиническая электроэнцефалография (с элементами эпилептологии). Изд. 2-е, исправ. и доп. М. : МЕДпресс-информ, 2002. 368с.
52. Ardila A., Bernal B. What can be localized in the brain? Toward a «factor» theory on brain organization of cognition. *Int. J. Neurosci.* 2007. Vol. 117, no. 7. P. 935-969.
53. Srinivasan R., Winter W. R., Nunez P. L. Source analysis of EEG oscillations using high-resolution EEG and MEG. *Prog. Brain. Res.* 2006. Vol. 159. P.29-42.
54. Srinivasan R., Winter W. R., Ding J., Nunez P. L. EEG and MEG coherence: measures of functional connectivity at distinct spatial scales of neocortical dynamics. *J. Neurosci. Methods.* 2007. Vol. 166, no. 1. P. 41-52.
55. Loganovsky K. N., Yuryev K. L. EEG patterns in persons exposed to ionizing radiation as a result of the Chernobyl accident. Part 2: quantitative EEG analysis in patients who had acute radiation sickness. *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* 2004. Vol. 16, no. 1. P. 70-82.
56. Наследов А. SPSS компьютерный анализ данных в психологии и социальных науках. СПб. : Питер, 2007. 416 с.
57. Уманець Т. В. Загальна теорія статистики : навчальний посібник. Київ : Знання, 2006. 240 с.
38. Mitchell D, Hellon RF. Neuronal and behavioural responses in rats during noxious stimulation of the tail. *Proc R Soc Lond. B Biol Sci.* 1977;197:169-94.
39. Lapach SN, Chubenko AV, Babich PN. [Statistical methods in medical-biological research using the Excel software]. 2nd ed. Kyiv: MORION; 2001. 408 p. Russian.
40. Teicher MH, Andersen SL, Glod CA, Andersen SL, Dumont N, Ackerman E. Neuropsychiatric disorders of childhood and adolescence. In: Yudofsky S, Hales R, editors. The American Psychiatric Press textbook of neuropsychiatry. Washington: American Psychiatric Press, Inc.; 1997. p. 903-40.
41. ICRP Publication 88. Doses to the embryo fetus from intake radionuclides by the mother. Annals of the ICRP, Vol. 31/1-3. Amsterdam: Elsevier (Pergamon); 2001. 518 p.
42. Patwardhan MB, Matchar DB, Samsa GP, McCrory DC, Williams RG, Li TT. Cost of multiple sclerosis by level of disability: a review of literature. *Mult. Scler.* 2005;11(2):232-9.
43. Leucht S, Kane JM, Etschel E, Kissling W, Hamann J, Engel RR. Linking the PANSS, BPRS, and CGI: clinical implications. *Neuropsychopharmacology.* 2006;31(10):2318-25.
44. Goldberg D. The General Health Questionnaire: GHQ-28. London: NFER-Nelson; 1981. 89 p,
45. Goldberg DP, Gater R, Sartorius N, Ustun TB, Piccinelli M, Gureje O, Rutter C. The validity of two versions of the GHQ in the WHO study of mental illness in general health care. *Psychol. Med.* 1997;27(1):191-7.
46. Shafer AB. Meta-analysis of the factor structures of four depression questionnaires: Beck, CES-D, Hamilton, and Zung. *J. Clin. Psychol.* 2006;62(1):123-46.
47. Geffen GM, Butterworth P, Geffen LB. Test-retest reliability of a new form of the Auditory Verbal Learning Test (AVLT). *Arch Clin Neuropsychol.* 1994;9(4):303-16.
48. Schmidt M. *Rey Auditory Verbal Learning Test: A Handbook (RAVLT).* Lutz, Florida: Psychological Assessment Resources, Inc.; 1997. 125 p.
49. Timofeev VI, Filimonenko Yul. [Manual to methodology for study of intelligence in adults by D. Wexler (WAIS). Adaptation of 1995]. St. Petersburg: Imaton, 1995. 112 p.]
50. Alley PJ, Allen RA, Leverett JP. Validity of two selected-item short forms of the WAIS-III in an intellectually deficient sample. *J Clin Psychol.* 2007;63(12):1145-52.
51. Zenkov LR. [Clinical electroencephalography (with elements of epileptology). 2<sup>nd</sup> ed., revised and extended]. Moscow: MEDpress-inform; 2002. 368p. Russian.
52. Ardila A, Bernal B. What can be localized in the brain? Toward a «factor» theory on brain organization of cognition. *Int J Neurosci.* 2007;117(7):935-69.
53. Srinivasan R, Winter WR, Nunez PL. Source analysis of EEG oscillations using high-resolution EEG and MEG. *Prog Brain Res.* 2006;159:29-42.
54. Srinivasan R, Winter WR, Ding J, Nunez PL. EEG and MEG

58. Ліхтарьов І. А., Ковган Л. М., Чепурний М. І., Масюк С. В. Інтерпретація результатів вимірювань вмісту радіоїоду у щитоподібній залозі мешканців України (1986 рік). Проблеми радіаційної медицини та радіобіології. 2015. Вип. 20. Р. 185-203.
55. Loganovsky KN, Yuryev K. EEG patterns in persons exposed to ionizing radiation as a result of the Chernobyl accident. Part 2: quantitative EEG analysis in patients who had acute radiation sickness. J Neuropsychiatry Clin Neurosci. 2004;16(1):70-82.
56. Nasledov A. [Computer data analysis using the SPSS software in psychology and social sciences]. St. Petersburg: Piter; 2007. 416 p. Russian.
57. Umanets T. [General theory of statistics]. Kyiv: Znannya; 2006. 240 p.]
58. Likhtarov IA, Kovgan LM, Chepurny MI, Masiuk SV. Interpretation of results of radioiodine measurements in thyroid for residents of Ukraine (1986). Probl Radiac Med Radiobiol. 2015;20:185-203.

---

*Стаття надійшла до редакції 14.06.2017*

*Received: 14.06.2017*