



**ВОЛГОГРАДСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ**

**КАФЕДРА
ПАТОФИЗИОЛОГИИ,
КЛИНИЧЕСКОЙ
ПАТОФИЗИОЛОГИИ**



ЭМБРИОТОКСИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ ИОНИЗИРУЮЩИХ ИЗЛУЧЕНИЙ

**Лекция по дисциплине «Общая и медицинская
радиобиология»
для студентов, обучающихся по
специальности
«Медицинская биохимия»**

Лектор:
доцент кафедры патофизиологии, клинической
патофизиологии, к.м.н. Е.А. Музыко



Цель:

Изучить влияние ионизирующих излучений на эмбриогенез и состояние новорожденных.



Вопросы лекции:

1. Радиочувствительность плода. Возрастно-специфические реакции на облучение в эмбриогенезе.
2. Механизмы и отдаленные последствия радиации, вызывающие поражение ЦНС плода.
3. Исследования на лабораторных животных и анализ результатов внутриутробного облучения человека.
4. Механизмы эмбриотоксического действия ионизирующего излучения.



1. Радиочувствительность плода. Возрастно- специфические реакции на облучение в эмбриогенезе.



Радиочувствительность плода

В литературе существует сравнительно мало данных о действии ионизирующих излучений на конгломерат делящихся и дифференцирующихся клеток, коим является эмбрион и плод.

Большинство работ описывает результаты лучевой терапии, в результате которых **облучается область живота беременных женщин**. Вторая группа наблюдений обобщает данные **обследования детей, подвергшихся внутриутробному облучению в Нагасаки и Хиросиме**.

Общий вывод из этих наблюдений состоит в том, что радиочувствительность плода тем выше, чем он моложе.

Пороговая доза излучения



Пороговая доза излучения, вызывающая аномалию плода человека, пока не установлена, но уже облучение в дозе 0,5 Гр повышает частоту резорбции оплодотворенного яйца у мыши на очень ранней стадии развития - перед стадией дробления.

Есть основания полагать, что даже диагностические облучение в дозе до 0,2 Гр до 38 суток со дня оплодотворения могут вызвать значительные уродства т.к. в это время проходит ранняя стадия развития центральной нервной системы.

Возрастно-специфические реакции на облучение в эмбриогенезе



Эмбрион находится в постоянном развитии, он мозаичен и динамичен, в этой связи возникают проблемы в оценке биологического влияния ионизирующих излучений на плод. Поражающий эффект зависит, в первую очередь, от того какие ткани формируются и дифференцируются в момент воздействия. Любая из них может оказаться крайне радиочувствительной независимо от их радиочувствительности в зрелом возрасте.



Различают **три основных периода внутриутробного развития организма**, в которых изучают повреждающее действие ионизирующих излучений:

- 1 – до имплантации;
- 2 – период основного органогенеза;
- 3 – плодный период.

Кроме того, эмбриогенное действие радиации изучают при облучении самок непосредственно перед оплодотворением, вызывающим гибель эмбрионов как следствие летального повреждения яйцеклетки.



Облучение эмбриона до имплантации в начале органогенеза

- внутриутробная гибель

Воздействие в период основного органогенеза

- развитие уродств, дефектов тех органов и систем, которые формировались в этот период

Облучение плода

- развитие лучевой болезни новорожденного



**Эмбриогенное действие радиации
является преимущественно прямым.**

Доказательством этого положения является,
с одной стороны, заметные отклонения
эмбриона от нормы на 7–8-й день
беременности при облучении в дозах 0,10–
0,25 Гр. Такие дозы в на материнский
организм серьезного повреждающего
действия не оказывает.

Эмбриотоксическое действие в период бластуляции



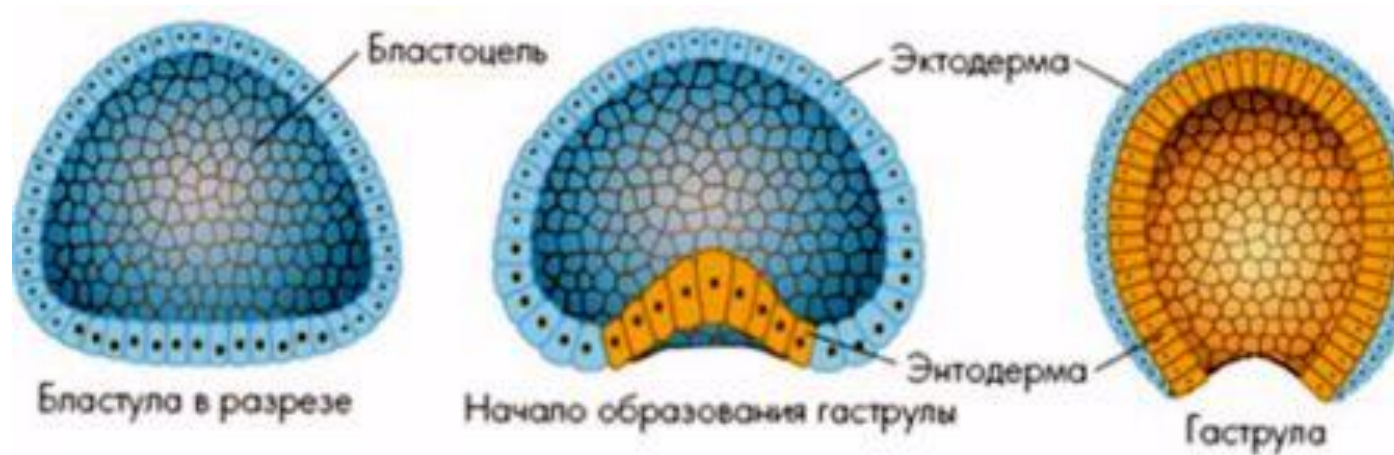
В пользу **прямого эмбриотоксического действия** радиации свидетельствуют также изменения, возникающие в нейробластах зародыша, **обнаруживающиеся уже через 2 час после облучения, т. е. значительно раньше, чем развивается лучевой синдром у матери.**

При облучении **в период дробления – бластуляции**, происходящей в течение 1 недели, вероятен необнаруживаемый эффект — **отсутствие имплантации.**

Эмбрионы до 5 суток, т.е. **до имплантации** наиболее радиочувствительны к облучению – **80-40% из них погибают до рождения.** Причем даже в период с 1-го по 5-й день радиочувствительность ежедневно заметно понижается. Выжившие эмбрионы, обычно не имеют заметных уродств.

Эмбриотоксическое действие в период гастроуляции

В период гастроуляции (2-3 нед), пока в зародыше мало клеток и они еще не специализировались, в результате облучения вероятна гибель зародыша и раннее прерывание беременности, проходящее обычно не замеченной.





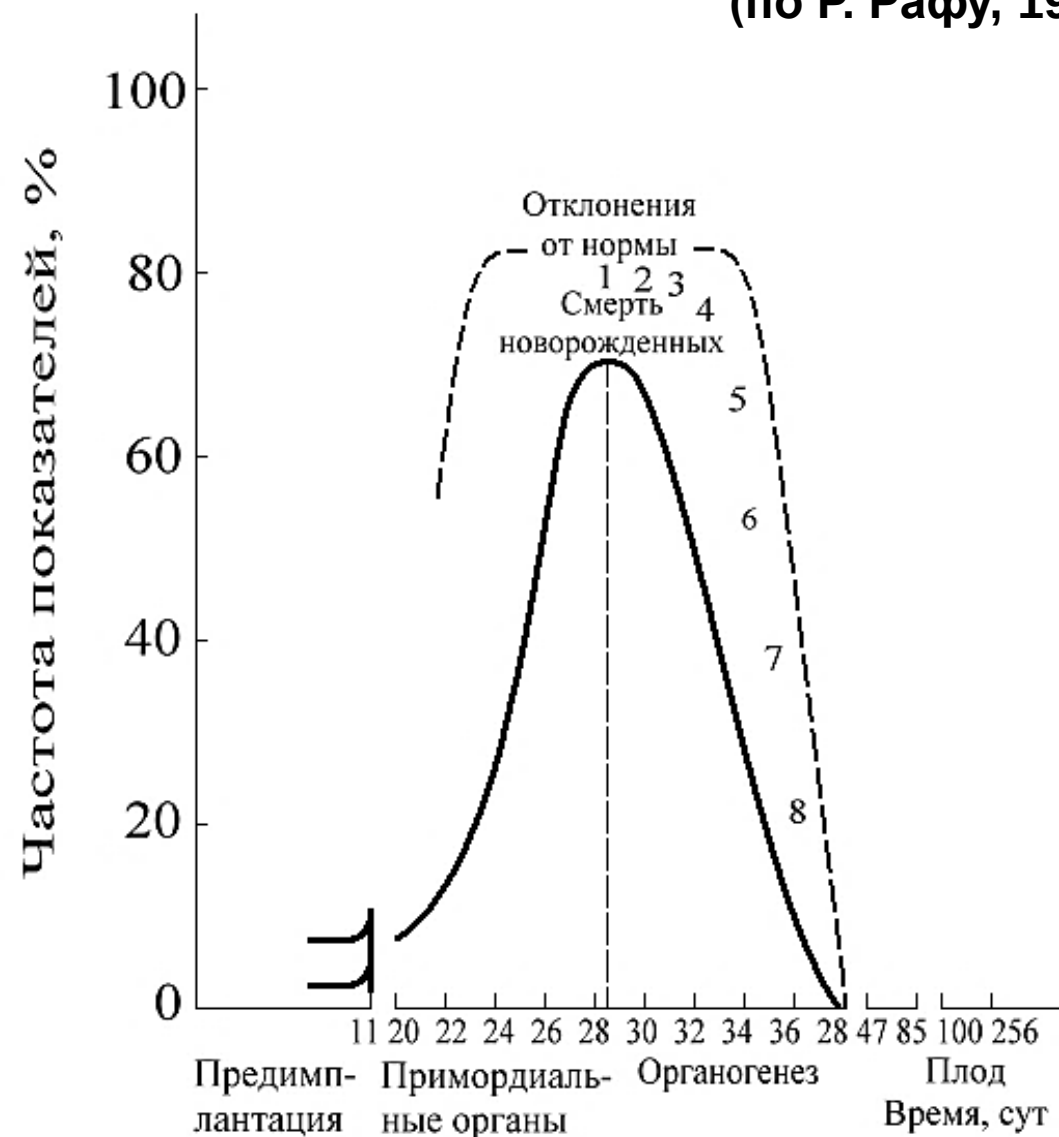
Влияние ИИ на органогенез

Период основного органогенеза следует рассматривать как наиболее радиочувствительный, следствием облучения в этот период является гибель плода, новорожденного или возникновение уродств, т.к, радиочувствительность связана с делением и дифференцировкой клеток.

В периоде органогенеза (4-16 нед) могут возникать пороки развития того органа, который закладывается во время облучения. Эти эффекты носят детерминированный характер с дозовым порогом около 0,1 Гр.



Экстраполяционная кривая, демонстрирующая ожидаемые результаты облучения эмбриона человека на разных стадиях, построенная на основе экспериментов на животных (по Р. Рафу, 1962).



- 1 – мозговая грыжа, гидроцефалия, микрофтальмия;
- 2 – изменение свода черепа;
- 3 – дегенерация сосудов головного мозга;
- 4 – перерождение среднего мозга и клеток коры;
- 5 – перерождение спинного и продолговатого мозга;
- 6 – нарушение развития мозолистого тела;
- 7 – нарушение развития полушарий головного мозга, аммонова рога;
- 8 – нарушение развития полосатого тела.



Приблизительно через 40 дней после зачатия грубые уродства вызвать трудно, а после рождения – невозможно.

Однако в каждый период развития эмбрион и плод человека содержат некоторое количество нейробластов, отличающихся высокой радиочувствительностью, а также отдельные зародышевые клетки, способные аккумулировать действие излучения.



Лучевая болезнь новорожденных

Облучение во вторую половину беременности ведет к рождению потомства меньшего веса, и у новорожденных отмечается ряд симптомов, характерных для лучевой болезни.

У них имеют место **анемия и лейкопения, сопровождающиеся уменьшением кроветворных элементов в печени.** Наблюдаются также изменения со стороны желудочно-кишечного тракта: **диарея, десквамация слизистой оболочки кишечника, множественные кровоизлияния в слизистую оболочку желудка и кишечника.** Геморрагический синдром также достаточно выражен: **имеются кровоизлияния в подкожную клетчатку и во внутренние органы.**

Мозаичность и радиочувствительность



Процесс дифференциации клеток эмбриона происходит **неодновременно**, эта **мозаичность** и связанное с ней изменение числа наиболее радиочувствительных клеток определяют степень радиочувствительности той или иной системы или органа, а следовательно и вероятность появления специфической аномалии в каждый данный момент.



Фракционированное облучение

Самые тяжелые повреждения развиваются при фракционированном облучении, так как такие воздействия захватывают разнообразные типы зародышевых клеток. Это приводит к повреждению большого количества зачатков органов, находящихся на критических стадиях их развития.

На критических стадиях развития максимальное поражение может быть вызвано самыми малыми дозами излучения.



Роль ИИ в развитии эмбриологии

Исследование влияния ИИ на плод позволило точно определить время возникновения и развития органов. **Эмбриологам удалось определять временные интервалы формирования того или иного органа** в эмбрионе, так как известно, что дифференциация органа может предшествовать видимому появлению его задатка.

В результате радиоэмбриологических исследований удалось составить своеобразные **временно-топографические карты** возникновения всех аномалий развития.



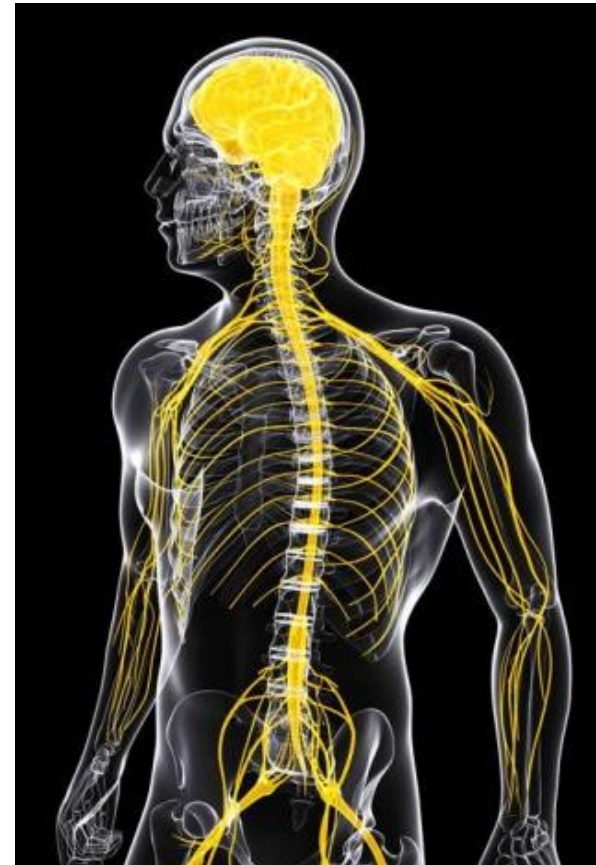
2. Механизмы и отдаленные последствия радиации, вызывающие поражение ЦНС плода.

Очень часто проявлением патогенного влияния ионизирующего излучения на плод являются **структурно-функциональные нарушения ЦНС, развивающиеся в период от 8 до 25 недели.**



В этот период отмечается две волны миграции нейронов из желудочковой зоны пролиферации в отведенные им места в структурах мозга.

Первая волна начинается с 8 нед и заканчивается на 10 нед, вторая, связанная с нейронами коры, начинается с 10 нед и заканчивается к 16 нед. С 16 по 25 нед происходит дифференцировка нейронов и установление синаптических, аксональных и других связей между собой и с глиальными клетками — формирование цитоархитектоники коры.





Изучение дозовых зависимостей и порогов тератогенеза необходимо для обеспечения радиационной безопасности.

При этом главное значение имеют нарушения нервной системы в силу ее особой чувствительности. В когорте лиц, облученных при атомных бомбардировках *in utero*, в течение многих лет изучались следующие показатели:

- 1) значительная задержка развития,**
- 2) маленький размер головы,**
- 3) индексы интеллекта,**
- 4) оценки школьной успеваемости, судороги.**



Значительная задержка развития

К лицам с **задержкой развития** относили тех, кто неспособен формулировать простые предложения, совершать простые арифметические действия, заботиться о себе, кто помещен в специальные учреждения. Результаты исследования группы из 1544 человек, облученных *in utero* показали, что **для индукции задержки развития наиболее радиочувствительным является период 8-15 нед после оплодотворения.**

- В период с **8-15 нед** происходит активное образование незрелых кортикальных нейронов и их миграция из пролиферативных слоев в **кору**. После облучения плода в дозе 1 Гр в 75% случаев происходит задержка развития, что почти на 2 порядка превосходит частоту задержки развития в контрольной группе.
- **Период меньшей ранимости — 16-25 нед**; в этот период **нет задержки развития при дозах менее 0,5 Гр**. Если пренебречь незначимым учащением задержки развития в срок 16-25 нед при дозе 0,05 Гр (всего 2 случая задержки развития, 4,5%), то можно говорить о существовании **дозового порога задержки развития ~0,2 Гр**.



Индексы интеллекта (IQ) и школьная успеваемость

- Статистический анализ показал, что **снижения IQ после облучения *in utero* в периоды 0-7 и >25 нед после оплодотворения не наблюдается.** После облучения на 8-15-й, в меньшей мере на 16-25-й неделе, средние IQ прогрессивно снижаются параллельно с увеличением дозы. Это соответствует учащению задержки развития с дозой облучения.
- **Школьная успеваемость** в возрасте до 11 лет лиц, облученных *in utero*, оценивалась по 5-балльной системе. Как и в предыдущем случае, не наблюдается изменения успеваемости у облученных в периоды 0-7 и >25 нед после оплодотворения. После облучения на 8-15-й, в меньшей мере 16-25-й неделе, оценки школьной успеваемости аналогично IQ, прогрессивно снижаются с дозой. Сходство изменений школьной успеваемости и IQ иллюстрирует валидность показателей и воспроизводимость результатов.



Судороги

Судороги являются частым последствием нарушений развития мозга; можно было ожидать их учащение у детей, облученных *in utero*.

Судороги не возникали у лиц, облученных в 0-7 нед после зачатия.

После облучения на 8-15-й неделе они возникали наиболее часто и находились в прямой зависимости от дозы.



Последствия облучения в системах, не закончивших своего формирования

Уродства, которые могут быть индуцированы посредством действия ионизирующего излучения на эмбрион и плод, никогда не вызываются при облучении организма после рождения.

Из этого правила могут быть исключения. **Возможно, появление функционально-морфологических нарушений в отдельных тканях или системах развивающегося организма, которые на момент облучения еще не закончили своего формирования.**



3. Исследования на лабораторных животных и анализ результатов внутриутробного облучения человека.



Скорость развития эмбриона мыши по отношению к эмбриону человека увеличивается с возрастом, особенно после 14-го дня, однако **средний дифференциал времени между ними равен приблизительно 13**, поэтому полученные в эксперименте данные можно экстраполировать на человека.

С учетом приведенного дифференциала период наибольшей радиочувствительности внутриутробной жизни эмбриона человека сильно растянут во времени.

Период, когда бластная клетка любого типа, будь то нейро-, мио-, остео- или эритробласт превращается в зрелую клетку, – наиболее радиочувствительный период ее жизни.



Влияние ИИ на эмбрион человека

Следует иметь в виду, что облучение эмбриона в малых дозах может вызвать такие функциональные изменения в клетке, которые нельзя зарегистрировать современными методами исследования.

Эти изменения способствуют развитию болезненного процесса через много лет после облучения. В результате **все отдаленные последствия облучения эмбриона могут быть выражены в большей степени, нежели при облучении взрослого организма.**

Влияние лучевой диагностики на плод



Клинические исследования, проведенные с целью выяснения зависимости между сроком беременности в момент облучения и исходом ее, также указывают на особенно патогенное влияние ионизирующих излучений на плоды в случае облучения в ранние сроки беременности. **Так, при облучении женщин в первые два месяца беременности имеет место 100% повреждения плодов; если облучение производится на 3-6-м месяце - 64% повреждения плодов. Облучение после 6 месяцев беременности вызывает патологию плодов лишь в 23 % случаев.**



Не было выявлено статистически значимой связи между пренатальным воздействием рентгеновских лучей и развитием онкологических заболеваний у ребенка.

По данным Международной комиссии по радиологической защите, **риск развития злокачественных новообразований** равняется **приблизительно одному случаю на 500 плодов, подвергшихся излучению в дозе 30 мГр.** При этом пожизненный риск развития рака после внутриутробного облучения будет таким же, как и после облучения в раннем детском возрасте, т.е., по крайней мере, **в 3 раза выше**, чем у населения в целом.



Таким образом, в зависимости от возможного воздействия на плод, дозы ионизирующего излучения можно разделить следующим образом:

- **до 100 мГр** — *безопасная для плода;*
- **100-300 мГр** — *возможно повреждающее действие на плод;*
- **более 300 мГр** — *высока вероятность пороков развития, задержки роста и гибели плода, поэтому после воздействия такой дозы радиации в I триместре беременности следует поставить вопрос об искусственном прерывании беременности.*

**Поглощаемая плодом доза ионизирующего излучения при
проведении рентгенологических исследований (мГр)
[Chen M.M. et al., 2008].**



Американская коллегия радиологов даже опубликовала меморандум о том, что ни одна диагностическая процедура, основанная на рентгеновском облучении, не угрожает здоровью и развитию эмбриона и плода.



Несмотря на это, флюорография и рентгеновское исследование во время беременности должны проводиться только при наличии строгих показаний.



4. Механизмы эмбриотоксического действия ионизирующего излучения.



При высоких дозах возможна митотическая и интерфазная гибель части клеток, что клинически проявляется уменьшением соответствующей ткани и ее недоразвитием.

Облучение зародыша *in utero* может вызывать разнообразные вредные эффекты: от грубых структурных изменений у новорожденных, врожденных пороков развития, гистологических, биохимических аномалий развития, нарушения функциональных связей, обеспечивающих органогенез, сложные функциональные связи.



Эмбрион обладает важной особенностью, обусловленной наличием большого числа недифференцированных первичных клеток, которые могут быть направлены на компенсацию клеточных утрат, благодаря чему облученный организм продолжает развиваться как целое.

Уменьшение числа клеток и образующихся материалов приводит к микрофтальмии, микроцефалии, замедлению роста и к другим признакам клеточных потерь. В этих случаях эмбрион или новорожденный будет выглядеть внешне нормальным, но несколько меньшей величины.

Аномальное развитие может проявляться как на цитологическом, гистологическом уровнях, так и на поведенческом, а также укорочением продолжительности жизни.

Исход поражения эмбриона определяется не только свойствами источника ионизирующего излучения, но и способностью "организма как целого" восстановить от поражения отдельные его части.

Механизм аномалий, возникающих под влиянием облучения эмбриона



Прежде всего, следует отметить, что **аномалии развития не являются специфической особенностью действия ионизирующего излучения.** Они наблюдаются также, например, при действии некоторых ферментативных ингибиторов и радиомиметических веществ – иприта и других алкилирующих соединений. Однако в силу своей высокой проникающей способности ионизирующая радиация может вызвать большее разнообразие аномалий по сравнению с любым другим агентом внешней среды.



Часто утверждают, что возникающие под влиянием облучения или действия других патогенных агентов **аномалии развития плода являются фенокопиями.**

Возникшие **фенотипические модификации не наследственны**, т.е. сам генотип остается неизменным.

Радиоэмбриологический эффект вряд ли можно объяснить только генетическими влияниями.

Генетическая концепция не учитывает роль регуляторных или интегрирующих способностей организма как целого.

Резюме



Таким образом, высокая радиочувствительность эмбриона (плода) требует максимального ограничения облучения беременных женщин. При этом надо иметь в виду, что облучение эмбриона в первые 3 нед после зачатия вряд ли вызовет детерминированные эффекты; вероятнее гибель зародыша и отсутствие имплантации или ранний аборт. В период органогенеза (4-16 нед, в меньшей степени позднее) могут возникнуть пороки развития различных органов в соответствии со сроками их формирования. Эти детерминированные эффекты имеют дозовый порог около 0,1 Гр. При облучении на 8-15-й неделе после зачатия возможно снижение индекса интеллекта IQ.



**Благодарю за
внимание!!!**