

Е.У. Куандыков, С.К. Альмухамбетова, М.Ж. Жумагул, А.Ж. Молдакарывова
 Казахский Национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова
 Кафедра молекулярной биологии и медицинской генетики, г. Алматы

ВРОЖДЕННЫЕ ПОРОКИ РАЗВИТИЯ КЛАССИФИКАЦИЯ, ПРИЧИНЫ, МЕХАНИЗМЫ ВОЗНИКНОВЕНИЯ

Причинами возникновения врожденных пороков развития являются факторы внешней среды – физические (радиация, высокая температура), химические (химические соединения), биологические (вирусы, простейшие) факторы.

Патогенез (механизмы тератогенеза) связан с прямым повреждением клеток и внутриклеточных структур, генетического материала клеток – хромосом, нарушением метаболизма тератогенных факторов – процессов, ведущих к нарушению нормального развития внутриутробного плода и возникновению пороков развития.

В статье приводится характеристика наиболее распространенных и опасных в тератогенном отношении факторов среды и их действие на беременных женщин.

Ключевые слова: врожденные пороки развития, тератогенные факторы, тератогенез, эмбриопатии, фетопатии.

Тератология- наука, изучающая причины и механизмы возникновения врожденных пороков развития [1].

Тератогенные факторы – факторы внешней и внутренней среды организма, приводящие к возникновению пороков развития [2].

Тератогенез - процесс (механизмы) возникновения пороков развития.

Порок развития – морфологический дефект органа, части органа, тела, возникающий в результате нарушения внутриутробного развития эмбриона (плода).

Врожденный порок развития – стойкое нарушение морфогенеза (органогенеза), сопровождающееся выраженными нарушениями функций органов, выявляемое у новорожденных детей.

Аномалии развития – дефекты органов, не вызывающие серьезных нарушений функций поврежденных органов.

Микроаномалии развития – отклонения от нормального развития органов, не влияющие или влияющие незначительно на их функции. В педиатрической практике их называют стигмами дисморфогенеза, подчеркивая их связь с нарушениями внутриутробного развития эмбриона (плода).

Микроаномалии развития выявляются у 14% новорожденных детей. Клиническое значение имеют множественные (2 и более) микроаномалии развития. В частности, у 20-25% детей с 3-мя и более микроаномалиями развития выявляются большие (серьезные) пороки развития.

У детей с большими пороками развития в 50% выявляются микроаномалии развития.

По данным литературы частота врожденных пороков развития составляет 2-3% [5].

По нашим данным, частота врожденных пороков развития в Казахстане составила 22,9 на 1000 рождений с вариацией от 13,3 до 44,4 на 1000 рождений [6]. Причиной перинатальной и младенческой смертности в 10-20% случаев являлись врожденные пороки развития.

Следует отметить, что не все пороки развития выявляются (диагностируются) в момент рождения ребенка. Некоторые из них диагностируются позже. К 2-м годам жизни пороки развития выявляются у 6% детей, 5 годам – 8% детей, еще 2% диагностируются у детей старшего возраста.

Классификация врожденных пороков развития

В зависимости от причин возникновения пороки развития делятся на:

1. Генетические формы, обусловленные мутациями – геномными, хромосомными, генными.
2. Пороки развития, возникающие в результате действия внешнесредовых (тератогенных) факторов.
3. Мультифакториальные пороки, возникающие в результате совместного действия генетических (полиморфных генов) и факторов внешней среды (таблица 1)

Таблица 1 - Причины возникновения врожденных пороков развития [5]

Факторы	Удельный вес
Генетические факторы	20-25%
Внешнесредовые (тератогенные)	7-10%
Мультифакториальные формы}	65-75%
Причины не установлены	

В зависимости от времени воздействия повреждающих факторов пороки делятся на:

1. Гаметопатии – пороки развития, обусловленные нарушениями структуры и функции гамет («перезревание» яйцеклетки, позднее оплодотворение, действие повреждающих факторов в период гаметогенеза).
2. Бластопатии – пороки развития, обусловленные нарушениями формирования бластулы (однослойного зародыша) в результате действия тератогенных факторов в первые 2 недели беременности (двойниковые пороки – сросшиеся близнецы, сросшиеся нижние конечности - сиреномелия, циклопия и др.). Редкие формы пороков.
3. Эмбриопатии – пороки развития, обусловленные нарушениями эмбрионального развития (3-8 недели беременности). К ним относится большинство пороков развития.

4. Фетопатии – пороки развития, возникающие в плодном (фетальном) периоде, в результате нарушения формы первоначального нормально сформированного органа. Редкие формы пороков развития. К ним относятся косолапость, кривошея, крипторхизм и др. В зависимости от распространенности пороки делятся на :

1. Изолированные пороки, возникающие в результате нарушения одного органа (расщелины губы и/или неба, пороки сердца)
2. Множественные пороки – пороки развития, возникающие в двух или более органах (расщелины губы и/или неба и полидактилия)
3. Системные пороки – пороки развития, возникающие в пределах одной, обычно костно-мышечной системы (хондродистрофия, ахондроплазия).

Множественные пороки развития подразделяются на:

1. Синдромы - устойчивое сочетание пороков развития двух или более органов, возникающих независимо друг от друга, патогенетически связанных между собой (синдром Дауна, Патау, Эдвардса, Марфана, Крузона).
2. Последовательности (sequences) или аномалады- множественные пороки развития (два или более), обусловленные возникновением вначале первичного порока, ведущего к возникновению других пороков развития (например, аномалад Пьера-Робена)
3. Ассоциации - неслучайное (чаще ожидаемого) сочетание нескольких пороков развития (VATER-синдром)

- 4 Дефекты поля развития – пороки развития, возникающие в органах (частях) зародыша, развивающихся как координированная единица (поле развития) по отношению ко всему телу зародыша.
- 5 Дизрупции- морфологические дефекты органов (части органа) или большей части тела, обусловленные действием факторов, нарушающих развитие первоначально нормально развитого органа.
- 6 Деформации- пороки развития, возникающие при действии механических факторов и характеризующиеся нарушением форм, положения органов или частей тела плода.

Систематическое изучение врожденных пороков развития началось в середине XX века после публикаций о массовом рождении детей (около 7000) с тяжелыми пороками конечностей, у матерей, принимавших во время беременности лекарственный препарат -талидомид («талидомидная катастрофа») и тератогенном действии вируса коревой краснухи.

С этого времени одной из важных проблем клинической медицины становится проблема идентификации (выявления) факторов, обладающих вредным (тератогенным) действием на внутриутробный плод и механизмах возникновения пороков развития [14,15].

Официальные критерии тератогенного действия факторов среды были предложены Koch в 1971 году (постулат Коха). В соответствии с ним тератогенные факторы должны:

- воздействовать на внутриутробный плод в критические периоды его развития;
 - обладать способностью проникать в организм плода через плаценту. Почти все жирорастворимые соединения с низкой молекулярной массой легко проникают через плаценту в организм плода. К их числу относятся лекарственные средства, за исключением гепарина и инсулина;
 - воздействовать на большое количество людей (беременных) в популяции и приводить к существенному (доказанному) повышению частоты изучаемых пороков развития;
 - иметь существенное биологическое значение в тератогенезе анализируемых пороков развития.
- Современные принципы оценки (выявления) тератогенного действия факторов окружающей среды основываются на знании [2,3]:

- 1.Чувствительности генотипа внутриутробного плода к повреждающему действию тератогенных факторов.
2. Влияния генотипа матери на молекулярные и биохимические процессы, лежащие в основе метаболизма тератогенных факторов (лекарств).

Генетические различия, определяющие различную чувствительность беременных женщин к действию тератогенных факторов могут быть связаны с генетическим полиморфизмом (вовлечением нескольких полиморфных генов) или изменениями одной пары генов, участвующих в метаболических процессах повреждающих факторов: всасывании, взаимодействии с клетками и внутриклеточными структурами (хромосомами, генами), распаде, выведении тератогенов.

3. Зависимости чувствительности плода к повреждающему действию тератогенных факторов от стадии внутриутробного развития.

Внутриутробный плод и отдельные органы плода имеют несколько периодов высокой чувствительности (критических периодов) к повреждающему действию тератогенных факторов [10,11,16].

Наибольшей чувствительностью к повреждающему действию тератогенных факторов и риском возникновения пороков развития обладают зародыши в эмбриональном периоде (2-8 недели беременности).

Например, прием талидомида беременными между 35-37 днями беременности приводит к рождению детей с пороками уха; между 41-44 днями беременности – к амелии и фокомелии.

4. Зависимости тератогенных эффектов от дозы и длительности действия повреждающих факторов. Большие дозы приводят к внутриутробной смертности плодов, умеренные дозы (1/4 смертельной дозы) приводят к возникновению пороков развития. Длительное действие тератогенных факторов приводит к повреждению многих органов внутриутробного плода.

5. Различий в тератогенном действии факторов среды на представителей разных биологических видов и разных представителей одного вида. Например, талидомид обладал тератогенным действием только в отношении приматов и не обладал тератогенным действием на грызунов.

6. Механизмов (патогенеза) процессов тератогенеза на молекулярном, клеточном, тканевом и организменном уровне. Действие тератогенных факторов носит органоспецифический характер, то есть разные тератогенные факторы могут нарушать формирование одних и тех же органов в разные периоды внутриутробного развития плода.

Токсическое действие факторов среды приводит к развитию целого ряда нарушений репродуктивной функции и внутриутробного развития плода (репродуктивной токсичности), включающих бесплодие, внутриутробную гибель плодов, самопроизвольные аборт, задержку внутриутробного развития плода, мертворождение, преждевременные роды, недоношенность, дисплазию тканей, врожденные пороки развития, функциональные расстройства органов и систем до и после рождения ребенка, умственной и физической отсталости, инвалидности, повышению риска перинатальной, младенческой и детской заболеваемости и смертности.

Установлено, что около 40% всех беременностей заканчиваются прерыванием в первые две недели беременности, еще 10% беременностей заканчиваются самопроизвольными абортами до 70-го дня беременности. В развитых странах мира от 20% до 30% детей умирают в перинатальном и младенческом возрасте от врожденных пороков развития [4].

Для выявления причинно-следственной связи между действием определенных тератогенных факторов и возникновением анализируемых пороков развития, большое значение имеет знание стадий внутриутробного развития плода [12].

Начальный период – период внутриутробного развития плода с момента оплодотворения (зачатия) до имплантации зародыша в стенку матки (стадия бластоцисты). Отличительной особенностью начального периода является высокая степень компенсаторно-приспособительных возможностей (защитных механизмов) плода, обусловленных недифференцированностью его клеток. Воздействие больших доз тератогенных факторов вызывает повреждение большого количества клеток и гибель зародыша. Повреждение и гибель отдельных клеток (бластомеров) приводит к замене (компенсации) погибших клеток неповрежденными (выжившими) клетками, выживанию и дальнейшему нормальному развитию организма зародыша и рождению здорового ребенка.

Второй период – эмбриональный период, охватывающий 18-60 дни после зачатия. Эмбриональный период характеризуется повышенной чувствительностью зародыша к повреждающему действию тератогенных факторов и высоким риском возникновения пороков развития. Большинство крупных (серьезных) пороков возникает именно в эмбриональном периоде.

Третий период – плодный (фетальный). Плодный период характеризуется увеличением массы и размеров органов, функциональным созреванием органов и систем плода. Действие повреждающих (тератогенных) факторов в этом периоде приводит к задержке внутриутробного развития плода, функциональной незрелости органов и систем, уменьшению размеров органов, возникновению пороков развития.

Пороки развития (фетопатии) возникают по следующим причинам. Некоторые из них возникают вследствие нарушения развития первоначально нормально сформированного органа, например, косолапость, кривошея, вывих (дисплазия) тазобедренного сустава или нарушения нормального процесса перемещения органа – крипторхизм. Возникновение пороков развития других органов, в частности головного мозга, половых желез, связано с их формированием на протяжении всей беременности. Например, фетальный алкогольный синдром возникает в результате хронического действия алкоголя в поздних сроках беременности.

Прием беременными женщинами некоторых половых гормонов – диэтилстильбэстрола, андрогенов во II и III триместрах беременности приводит к порокам развития внутренних и наружных половых органов, которые диагностируются после рождения, в пубертатном периоде.

Важное значение в установлении тератогенного действия факторов среды имеет знание тератогенного терминационного периода анализируемых пороков развития.

Под тератогенным терминационным периодом понимается период (время) начала и завершения действия тератогенных факторов, совпадающий с временем начала и завершения формирования органа.

Например, прием беременными противосудорожного препарата – вальпроата, приводит к рождению детей со спинномозговой грыжей и пороками сердца. Тератогенный терминационный период возникновения этих пороков – 8 неделя беременности. Вывод: беременная принимала лекарство до 8-ой недели беременности.

Другой пример: беременная женщина, употреблявшая лекарственный препарат после 17-ой недели беременности, родила ребенка с врожденным пороком сердца. Вывод: принимаемый беременной женщиной препарат не мог быть причиной порока, поскольку формирование структур сердца заканчивается к 8-10 неделе беременности.

В отдельных случаях, выявление связи между действием тератогенного фактора и возникновением порока, основывается на анализе спектра пороков развития. Например, у крыс, воздействие радиации в дозе 100 рад на 8 день беременности не приводит к возникновению пороков развития. Воздействие радиации на 9 день беременности приводит к рождению крысят с множественными пороками развития – глаз, спинного мозга, сердца, мочевой системы.

Воздействие радиации на 10 день беременности приводит к возникновению пороков глаз, головного мозга и мочевой системы.

Патогенез нарушений репродуктивной функции и возникновение пороков развития, обусловленных действием тератогенных факторов.

Тератогенное действие мутаций характеризуется «токсическим мутагенезом».

Мутации могут приводить к нарушению внутриутробного развития – остановке или задержке внутриутробного развития плода (гибель плода, самопроизвольные аборты, преждевременные роды, мертворождение, возникновение врожденных пороков развития).

Причиной нарушений внутриутробного развития плода являются прямое повреждение клеток и внутриклеточных структур, в т.ч. хромосом, гибель клеток, обусловленных избытком или недостатком генетического материала (геномные и хромосомные мутации).

Генные (точковые) мутации приводят к нарушению структуры и функции белков, участвующих в морфогенезе (структурные и регуляторные белки), нарушению метаболизма тератогенных факторов, в том числе лекарств. Мутации генов, синтезирующих ферменты, могут приводить к блокированию метаболических путей, снижению устойчивости организма плода к действию тератогенных факторов.

Кроме того, генные мутации могут приводить к синтезу специфических (патологических) метаболических продуктов, способствующих нарушению внутриклеточных структур, клеточных мембран, плодной среды, плодно-материнской связи, экстрацеллюлярного матрикса.

Запуск механизмов тератогенеза происходит сразу после оплодотворения, которые приводят к клеточной смертности (действие радиации), нарушению метаболических процессов (химические тератогены), реализуемых в виде нарушения процессов деления, роста, дифференциации, миграции и апоптоза клеток, межклеточного взаимодействия и взаимодействия клеток с тканями плода (фетальный алкогольный синдром) [13].

Клеточные механизмы возникновения врожденных пороков развития.

1. Нарушение процессов деления (размножения) клеток приводит к остановке развития: а) всего организма (гибель эмбрионов, плодов), клинически проявляющихся самопроизвольными выкидышами; б) отсутствию (аплазия); в) недоразвитию (гипоплазия) органов или их частей. К ним относятся редуцированные пороки развития: отсутствие или недоразвитие конечностей (рук, ног, кистей, стоп, пальцев).

2. Нарушение процессов миграции и сортировки клеток в ходе морфо-(органогенеза) приводит к гетеротопии порокам развития, характеризующимся наличием клеток и/или тканей в органах, которые в норме не должны их содержать, например: гетеротопия клеток серого вещества головного мозга в белое; наличие участков ткани поджелудочной железы в дивертикуле Меккеля.

3. Нарушение слияния (адгезии) клеток эмбриональных структур приводит к возникновению расщелины губы или неба, спинномозговой, черепномозговой грыжи и др.

4. Нарушение процессов программированной клеточной смертности (апоптоза) является причиной возникновения таких пороков развития как синдактилия, персистенция боталлова протока, полителия (множество сосков) и др.

Физические факторы.

Тератогенным действием обладают ионизирующая радиация, высокая и низкая температура тела. Радиация. Воздействие высоких доз ионизирующей радиации на беременных женщин приводит к нарушению внутриутробного развития плода. Критическими периодами тератогенного действия ионизирующей радиации являются 8-15 недели беременности [3,5,7]. Воздействие высоких доз ионизирующей радиации до имплантации приводит к гибели зародыша [2,3,8].

Токсическое действие ионизирующего излучения характеризуется остановкой развития внутриутробного плода (гибель зародыша), задержкой внутриутробного развития, повышением риска развития злокачественных опухолей в постнатальном периоде.

В период внутриутробного развития играют роль повреждения структуры и функции хромосом (хромосомные aberrации), приводящие к повреждению и гибели клеток плодов.

Наиболее частыми формами пороков развития при воздействии радиации являются пороки развития центральной нервной системы: микроцефалия, гидроцефалия; глаз: микрофтальмия, атрофия зрительных нервов, катаракта. Реже встречаются пороки скелета, внутренних органов, органов репродуктивной системы.

Острое воздействие радиации в дозе 1 рад или 5 рад приводит к риску спонтанных абортов в 15 %, возникновению пороков развития в 2-3 %, задержке внутриутробного развития в 4 %, возникновению генетических болезней в 8-10% беременностей. Анализ исходов беременностей у женщин, перенесших воздействие ионизирующей радиации при бомбардировке японских городов Хиросима и Нагасаки, выявил повышение частоты врожденных пороков развития, в частности микроцефалии, самопроизвольных выкидышей, мертворождений, злокачественных опухолей крови [3,9]. Доказательств о связи между воздействием низких (диагностических) доз радиации и патологий плода у облученных матерей в литературе нет.

Гипертермия, гипотермия

Под гипертермией понимают повышение температуры тела беременной выше 38,9 °C и расценивают ее действие как амниотический тератоген.

Критическим периодом считается период между 4 и 14 неделями беременности [3].

Высокая температура тела, обусловленная инфекционными болезнями или пребыванием беременных в сауне, приводила к рождению ребенка с пороками развития: черепно-мозговой грыже, микрофтальмией, гипоплазии срединных структур лица, умеренным нарушениям развития дистальных фаланг конечностей, умственной отсталости, припадкам.

Исследование эмбрионов (абортусов) с пороками центральной нервной системы выявило у некоторых матерей воздействие гипертермии в критические периоды беременности.

Экспериментальные данные по влиянию гипертермии на морских свинок показали чувствительность мозга к действию высоких температур.

Гипотермия – снижение температуры тела до менее чем 35 °С. Воздействие гипотермии в критические сроки беременности приводит к рождению детей с множественными пороками развития, порокам центральной нервной системы, позвоночника [3].

Химические факторы

Химические соединения (агенты), обладающие тератогенным действием, широко распространены в природе.

К ним относятся химические соединения, широко используемые в промышленности, сельском хозяйстве, производстве продуктов питания, медицине и др.

Установлено что около 10% активных соединений обладают выраженным мутагенным и тератогенным действием.

К промышленным соединениям, обладающим тератогенным действием, относятся пары бензина, фенолы и их производные, диметилдиоксан, хлоропрен, стирол, формальдегид, монометилформамид, сероуглерод, соединения марганца, кадмия, ртути, свинца, мышьяка, фтора, сурьмы [18].

Полибромидные и полихлорированные бифенолы используются более 40 лет и известны как загрязнители окружающей среды. Они обладают трансплацентарной проникаемостью и оказывают токсическое воздействие на внутриутробный плод [3].

Воздействие этих соединений на беременных женщин приводит к изменению цвета кожи детей (коричневая кожа), развитию пергаментной кожи с десквамацией клеток эпидермиса («кола-дети», почернению ногтей, конъюнктивиту, низкой массе при рождении, экзофтальмии, персистированию эмбриональных зубов и др.

Толуэн - соединение, обладающее тератогенным действием. Тератогенные эффекты характеризуются задержкой внутриутробного развития плода, задержкой развития ребенка после рождения, пороками развития: микроцефалия, анэнцефалия, пороки сердца, конечностей, лица, черепа [3]. Американское агентство по контролю безопасности и здоровью установило предельно допустимую безопасную для человека дозу толуэна в 375 мг/м³. В патогенезе тератогенного действия играет роль дефицит крапиоэпителиального нейроэпителия и компонентов мезодермы, связанный с повышенной гибелью эмбриональных клеток.

Пестициды

Фосфорорганические соединения (ФОС)- большая группа химических соединений, применяемая в сельском хозяйстве для борьбы с насекомыми.

Воздействие ФОС приводит к токсическим эффектам, возникающим как у беременных, так и у внутриутробных плодов.

В основе токсического действия ФОС на организм беременных имеет избирательное ингибирование активности холинэстеразы головного мозга.

Токсическое действия ФОС на плод характеризуется задержкой внутриутробного развития плода, снижением роста и массы плода, преждевременными родами, возникновением пороков развития центральной нервной системы : микрофтальмия [2].

Гербициды– химические соединения, используемые в сельском хозяйстве в качестве дефолиантов.

Тератогенное действие гербицидов выявлено у животных: лягушек *Xenopus*, млекопитающих. Достоверные данные о тератогенной активности гербицидов у человека отсутствуют [2].

Металлы и их соединения

Свинец и его соединения в высоких концентрациях могут приводить к самопроизвольным абортam, мертворождению, нарушению менструальной функции у женщин и сперматогенеза у мужчин. У детей, родившихся от беременных, испытавших воздействие свинца и его соединений, выявляются микроаномалии развития – гемангиомы, лимфангиомы, гидроцеле, крипторхизм, расцениваемые педиатрами индикаторами нарушения развития ребенка во внутриутробном периоде.

Ртуть и его соединения могут приводить к функциональным нарушениям центральной нервной системы: полиневриту, повреждению мозга и мозжечка [3].

Литий и его соединения. Воздействие лития и его соединений в ранние сроки беременности могут приводить к порокам развития центральной нервной системы, сердца, ушей, мочеполовых органов [3].

Заключение. Врожденные пороки развития являются из основных причин заболеваемости и смертности детей в перинатальном и младенческом периоде. Ежегодно в Казахстане рождается около 1000 детей с различными формами врожденных пороков развития. Врожденные пороки развития заканчиваются мертворождением, смертностью детей на первом году жизни, развитием у большинства выживших детей умственной и физической отсталости, инвалидности, возникновением хронической патологии различных органов и систем. При консультировании беременных важное значение имеет выявление факторов риска возникновения врожденных пороков развития. К ним могут относиться факторы физической (диагностические и лечебные процедуры с применением источников радиации), химической (производственные, бытовые, химические соединения) и биологической (вирусные инфекции) природы. Наибольшую опасность в тератогенном отношении представляет действие повреждающих факторов в ранние сроки беременности (до 10-й недели беременности).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Лазюк Г.И. Тератология человека. - М.: Медицина, 2002. - 440 с.
- 2 Prasad Govindvaio jamhhande , Kalyaui Dilipvao Chintawar, Pvarash Gopaldas Chuddar. Teratogenicity: a mechanism based shovt revive and common teratogenetic ageufs // Asian Pas. J. Trop. Dis. - 2014. - Vol.40., №6. - P. 432-438.
- 3 Gilbert - Barnes E. Review Teratogenetic Causes of Malformations // Ann of Clin Lab Sci. - 2010. - №40. - P. 99-114.
- 4 Bertollini R, Pagano M, Mastroiaco P. What is human teratogen: clinical and epidemiological criteria // Ann Ist Super Sanita. - №29. - P. 97-104.
- 5 Wendy Chung, M.D. Ph.D. Teratogens and Their Effects. - 2015. - 238 p.
- 6 Қуандықов Е. У. Генетико-демографические процессы и процессы и показатели нарушений репродуктивной функции в городских популяциях казахской ССР: автореф. Дис. ... канд.мед.наук - Алма -Ата, 1990. - 53 с.
- 7 Lutejin J,M., Brown M.J., Dolk M. Influenza and congenital anomalies: a systemic review and - meta-analysis // Hum. Reprod. - 2013. - №1. - P. 1-15.
- 8 Gunaskeran V.B., Tintumol V., Kalandav F., Pal J.K. Teratogenetic hevoes - a vevier // World J. Pharm.Sci. - 2014. - №3, issue 3. - P. 72-83.
- 9 Richard A.S. Smith's recognizable patterns of human malformation. - 2006. - 954 p.
- 10 Yu JS, O'Halloran MT. Children of mothers with phenyl- ketonuria // Lancet. - 1970. - №1. - P. 210-212.
- 11 Posfai E, Banhidly F, Czeizel AE. Teratogenic effect of hydroxyethylrutozide, a flavonoid derivate drug -a population-based case-control study // J Matern Fetal Neonatal Med. - 2013. - №2. - P. 96-104.
- 12 Bertollini R, Pagano M, Mastroiaco P. What is himan teratogen: clinical and epidemiological criteria // Ann 1st Super Sanita. - 1993. - P. 97-104.
- 13 Briggs GG. Woman`s Health II: drugs in pregnancy. Pharmacotherapy self- assesment program 6th edition. 6th.ed. - Washington, DC: American college of clinical pharmacy publication, 2001. - 969 p.
- 14 Alwan S, Bleyl SB, Brent RL, Chambers CD, Daston GP, Faustman EM, et al. Teratology primer. 2nded. - Philadelphia: Thomas Jefferson University, 2010. - 547 p.
- 15 Saxen L. Mechanisms of teratogenesis // J Emryol Exp Morphol. - 1976. - №36. - P. 1-12.
- 16 Obican S, Scialli AR. Teratogenetic exposures // Am J Med Genet C Semin Med Genet. - 2011. - №157. - P. 150-169.
- 17 Meadow R. Anticonvulsants in pregnancy // Arch Dis Child. - 1991. - №66. - P. 62-65.
- 18 Ito T, Ando H, Handa H. Teratogenetic effects of thalidomide: molecular mechanisms // Cell Mol Life Sci. - 2011. - №68. - P. 1569-1579.

Е.У. Қуандықов, С.К. Альмухамбетова, М.Ж. Жумагул, А.Ж. Молдакарызова
С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті
Молекулалық биология және медициналық генетика кафедрасы, Алматы қаласы

ДАМУДЫҢ ТУА БІТКЕН АҚАУЛЫҚТАРЫНЫҢ ПАЙДА БОЛУ МЕХАНИЗМДЕРІ, СЕБЕПТЕРІ

Түйін: Мақалада туа біткен ақаулардың пайда болу себептері мен тетіктері туралы қазіргі әлемдік ғылыми әдебиеттерге шолу жасалды.

Туа біткен ақаулардың себептері - қоршаған орта факторлары - физикалық (сәулелену, жоғары температура), химиялық (химиялық қосылыстар), биологиялық (вирустар, қарапайымдылар) факторлардың әсерінен болады.

Патогенезі (тератогенездің механизмдері) жасуша мен жасушааралық құрылымдардың тікелей зақымдалуымен, жасушалардың генетикалық материалы - хромосомалармен, тератогендік факторлардың метаболизмін бұзумен байланысты - ұрықтың қалыпты дамуының бұзылуына және даму ақауларына байланысты жүреді.

Мақалада тератогенді химиялық қосылыстардағы ең таралған және қауіпті заттардың сипаттамасы және олардың жүкті әйелдерге әсері көрсетілген.

Түйінді сөздер: туа біткен даму ақаулықтары, тератогендік факторлар, тератогенез, эмбриопатия, фетопатия

E.U. Kuandykov, S.K. Almuhambetova, M.Zh. Zhumagul, A.Zh. Moldakaryzova
Asfendiyarov Kazakh National Medical University
Department of molecular biology and medical genetics

CONGENITAL DEVELOPMENT DEFECTS: CLASSIFICATION, REASONS, MECHANISMS OF RISK

Resume: Article represents review of current world scientific literature about causes and pathogenesis of congenital malformations.

Causing factors of congenital malformations are environmental factors physical (radiation, high temperature), chemical (chemical agents), biological (viruses, bacteria).

Pathogenesis (teratogenesis) based on direct damage of cells and intracellular structures, genetic material of cells - chromosomes resulting in abnormal development of germs and congenital malformations.

Article contains information about common and dangerous chemical teratogens and their influence on pregnant women.

Keywords: congenital malformations, teratogenic factors, teratogenesis, embryopathy, fetopathy