

БЕРЕМЕННОСТЬ И ТЕРАТОГЕННОЕ ДЕЙСТВИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ И РЯДА ХИМИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ (ЛЕКЦИЯ)

Э. И. Валькович, Е. А. Олейник

ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия»
Минздравсоцразвития России, г. Санкт-Петербург, Россия

Лекция посвящена одной из важнейших проблем современной медицины – врожденным порокам развития, частота которых в среднем составляет от 20 до 30 на 1000 живорожденных детей. В лекции обсуждаются основные принципы тератогенеза на основании изучения влияния лекарственных препаратов и некоторых химических соединений на развитие зародыша в различные периоды беременности. Рассматриваются четыре основные формы проявления нарушений внутриутробного развития, дозозависимый эффект и чувствительные стадии развития зародыша. Исследование актуально, поскольку более 75% женщин во время беременности по той или иной причине принимают лекарства или оказываются под влиянием химических соединений.

Ключевые слова: врожденные пороки развития, механизмы, частота, экспериментальные модели.

© E. I. Valkovich, Ye. A. Oleynik, 2012

Pregnancy and Teratogenicity of Drugs and Some Chemical Compounds

Congenital malformations or birth defects are a major public health concern because the frequency of this sort of pathology varies from 20 to 30 per 1000 livebirths. That is why the authors of this data concern and discuss the basic principles of teratogenesis including susceptible stage of prenatal development in various species, dose dependency and manifestations of deviant development such as the four main recognized forms of disruptive development of the conceptus: malformation, growth retardation, embryoletality (death) and functional impairment. The authors emphasize that the screening of chemicals and drugs for teratogenicity in animals is the most satisfactory method so far we have now to approximate the risk in humans.

Keywords: congenital malformations, mechanisms, frequency, animal models.

Введение

Успехи в профилактике и лечении инфекционных паразитарных и алиментарных заболеваний, достигнутые в нашей стране за последние годы, и весьма скромные успехи по предупреждению рождения детей с врожденными пороками развития (ВПР) вывели эту достаточно распространенную патологию на первые места в детской заболеваемости, инвалидности и смертности.

ВПР занимают существенное место среди других основных показателей здоровья населения любого государства. В России эта патология встречается с частотой 20–30-и случаев на 1000 живорожденных детей. Количество детей с ВПР заметно возрастает до 60–70-и на 1000 по статистическим данным к концу первого года жизни [1, 2, 34]. Нетрудно подсчитать, что почти 200000 детей рождаются с ВПР ежегодно. Кроме того, существует необходимость учета частоты так называемых «малых пороков» развития, не создающих угрозы жизни новорожденному, а также и нарушений умственного развития в постнатальном онтогенезе, которые составляют приблизительно 0.7–

0.8% от числа всех новорожденных [5, 6, 60]. ВПР ответственны почти за 14% младенческой смертности [3, 77].

ВПР и болезни раннего детства статистически во многих развитых странах мира входят в состав шести основных причин смерти, включая сердечно-сосудистые заболевания, опухоли, респираторные болезни, самоубийства и убийства. Установлено, что основные причины смерти двух третей детей возникают еще в эмбриональном периоде развития, либо в течение первого месяца жизни после рождения [28].

Следует отметить, что причины ВПР крайне разнообразны, и этиология большинства из них до сих пор достоверно не изучена. Так известно, к примеру, что одно химическое соединение (вещество), оказывающее повреждающее действие на плод в одной беременности, может быть совершенно безвредным в других, либо вызывать различные ВПР, или не оказывать вредного воздействия в следующей беременности у той же женщины [4, 7]. В настоящее время не существует сомнений в том, что ВПР, вызванные действием известных химических факторов, вероятнее всего, составляют в общем списке причин

ВПП всего лишь 1–2% от общего числа всех ВПП в данной популяции.

В то же время Wilson [88] оценил ответственность этих веществ в способности вызывать ВПП значительно выше – в 4–7%. С этим можно согласиться, поскольку за последние годы значительно возросло применение химических агентов в бытовой химии, промышленности, медицине и т.д.

Таким образом, не вызывает сомнения факт, что одной из первостепенных задач современной тератологии является выявление и изучение потенциально опасных химических веществ, в том числе и лекарственных препаратов, способных оказать неблагоприятное влияние на развитие зародыша и беременную женщину, а также изыскание методов, позволяющих минимизировать риск возникновения ВПП.

Анализ причин возникновения ВПП у человека и животных разочаровывает тем, что в этиологии ВПП преобладает категория так называемых “неизвестных факторов”.

Сказанное выше в какой то мере можно объяснить тем, что информация о тератогенном потенциале того или иного химического вещества или лекарства основывается преимущественно не на данных систематических исследований, а на регистрации лечащими врачами изолированных клинических наблюдений, из которых только небольшая часть является результатом эпидемиологических исследований.

В настоящее время известно, что только 19 основных лекарственных препаратов и группы лекарств, относящихся к их производным, а также два химических элемента обладают безусловным тератогенным потенциалом для человека. У лабораторных животных в противоположность человеку количество потенциальных тератогенов возрастает по крайней мере до 800 [64, 67, 71]. Почему существует такое различие не совсем ясно, хотя определенные научные критерии, объясняющие значение этого феномена, имеются.

Основные принципы тератогенеза

Определение того, может ли данное химическое вещество или лекарство обладать тератогенным потенциалом и вызывать ВПП у человека или других видов

животных основывается на трех фундаментальных принципах, в начале сформулированных Wilson в 1959 году [81], и затем им же совершенствованных [83, 85, 86, 88]. Всемирно известные тератологи Brent и Johnson также принимали активное участие в разработке основных принципов тератогенеза. Перефразируя известный постулат Karnofsky [41], эти принципы могут быть приняты за аксиому.

Тератогенез – это процесс, который обусловлен влиянием специфического агента, примененного в определенной дозе генетически восприимчивому виду животного в то время, когда зародыш находится в чувствительной стадии своего развития.

Чувствительность к тератогенам зародышей отдельных видов животных

Не все виды животных одинаково чувствительны к тератогенному влиянию данного химического вещества. Установлено, что одни животные более чувствительны, чем другие.

У некоторых животных указанные различия объясняются генетическими факторами, хотя известно, что вариабельность реактивности к действию потенциального тератогена обычно наблюдается даже у инбредных животных, и поэтому не может объясняться только генетической конституцией.

Метаболические различия и довольно многочисленные другие соподчиненные факторы также определяют значительную вариабельность восприимчивости животных.

Как еще ранее было отмечено Kalter [39], внутри- и межвидовые различия могут проявляться в нескольких вариантах:

1. Так агент, демонстрирующий тератогенность у одних видов животных, может оказывать очень слабое тератогенное влияние у других или вообще его не вызывать.

2. Тератоген может индуцировать развитие сходных дефектов у различных видов животных, варьирующих по частоте возникновения.

3. Тератоген может вызывать определенные ВПП у одного вида животных и совсем непохожие дефекты у других видов животных.

Подобным образом генетические различия у животных разных линий, но

одного и того же вида способны оказывать влияние на характер тератогенной реактивности. Как частота, так и природа ВПР модулируются генетической конституцией матери и зародыша. Такие факторы, как материнский паритет и вес, вес и количество плодов, размер и строение плаценты, внутриматочные ассоциации, фетальная и маточная продукция гормонов, утилизация матерью витаминов и других важных нутриентов характеризуют вариабельность восприимчивости к тератогенам животных одной линии. Вместе с тем, они могут быть в свою очередь существенно модифицированы такими средовыми факторами, как диета, сезонность, температура и др. [91, 38]. Подобные влияния имеют место в определении тератогенной реактивности и не только в эксперименте, но и у человека. Вместе с тем, их безусловно следует дополнить такими факторами, как принадлежность к определенному социальному классу, равенство, сезон, возраст. Именно Kalter и Warkany [40] указали на важное значение и необходимость оценки взаимодействия генетических и средовых факторов в развитии ВПР у человека.

Реакция зародыша на действие специфического тератогена может быть обусловлена как видовыми, так и качественными различиями метаболических процессов у животных [18].

Так, например, у плодов человека лекарства подвергаются метаболизации как в печени, так и в некоторых других органах, например, в надпочечниках. У плодов крыс, морских свинок, кроликов и свиней экстрапеченочная активность ничтожна или вообще отсутствует [59]. Хлорциклизин, антигистаминный препарат, тератогенен у крыс, но безвреден у человека. Хотя у обоих видов этот препарат метаболизируется до норхлорциклизина, постоянный уровень метаболита у крыс в три раза выше, чем у человека, и этим, вероятнее всего, объясняется различный тератогенный потенциал [44].

Метатриксат является безусловным тератогеном у крыс, но доза, требуемая для воспроизведения тератогенного эффекта у кроликов, в 45 раз больше, чем у крыс. Причина этого феномена лежит в неспособности крысы дезактивировать лекарственный препарат с помощью гидроксилирования альдегидоксидазой, которая выполняет этот процесс у кролика [37].

Даже в том случае, если уровень метаболизации двумя видами животных определенного лекарственного препарата одинаков, возникающие продукты метаболизации могут вызывать различную тератогенную реактивность у этих двух видов животных.

Так, лекарственный препарат имипрамин, демонстрирующий тератогенность у некоторых видов животных, образует различные метаболиты у некоторых видов животных. Этот феномен подчеркивает проблематичность прямой экстраполяции на человека результатов тератогенеза экспериментальных исследований. Видовая тератогенная реактивность и доступность лекарства к эмбриону обусловлена различной степенью проницаемости биологического плацентарного барьера у животных. Структурные различия в строении плаценты у разных видов животных несомненно определяют степень и скорость прохождения лекарства через плацентарный барьер, однако особенно важную роль они играют для процесса метаболической деградации. Важным фактором вариабельности показателя проницаемости плаценты является степень связывания лекарства с белками плазмы. Перенос лекарства через плацентарный барьер модулируется как характеристиками самого лекарственного препарата (растворимостью в липидах, степенью ионизации, молекулярной массой), так и свойствами самой плаценты скоростью течения материнской и фетальной крови, возрастом плаценты и метаболизмом лекарства [50].

Оценка длительности экспозиции на плод и кумулятивные способности лекарства намного важнее, чем определение скорости транспорта через плацентарный барьер [25]. Сами по себе особенности строения плаценты важны для характеристики развития плода. Плацента является безусловно органом-мишенью для лекарств и химических веществ, способных вызвать тканевые повреждения, которые могут в конечном итоге индуцировать как тератогенез, так и дефекты репродуктивной деятельности животного [30]. Более того, в настоящее время общеизвестно, что нормальное развитие плода нарушается уже в том случае, если 10% или более плаценты подверглось нарушению чаще всего вследствие инфаркта или фибрирования [9].

Таким образом, совершенно очевидно, что в действительности не существует сколько-нибудь значимого плацентарного барьера *per se*: поскольку большинство химических веществ, в том числе и лекарств, вводимых беременным животным (или женщинам), достигают плод в значительных концентрациях, вскоре после введения. Исключение составляют лекарства с молекулярной массой более 1000, которые не могут свободно проникать через плаценту. Те вещества, молекулярная масса которых менее 600, не испытывают трудностей в преодолении плацентарного барьера. Поскольку большинство лекарств имеет молекулярную массу в границах 250–400, они свободно проходят через плаценту [50]. Иная оценка этого феномена, определяющего тератогенный потенциал, относится к средовым химическим веществам, потому что их химические характеристики вариабельны в более широких масштабах.

Многие виды животных использовались в тератологических исследованиях с целью получить наиболее удовлетворительную модель, позволяющую прогнозировать возможные нарушения внутриутробного развития у человека. Признано, что только млекопитающие могут быть использованы для изучения тератогенеза. Идеально, если бы избранные для эксперимента млекопитающие метаболизировали испытуемые лекарства подобно человеку. К сожалению, такого вида животного, которое бы удовлетворяло указанным критериям, до сих пор не найдено.

Чувствительные стадии внутриутробного развития

Другим кардинальным принципом тератогенеза является необходимость воздействия тератогена в определенном периоде развития зародыша. С целью получения тератогенного эффекта изучаемые вещества могут вводиться животным как во время органогенеза, так и в период эмбриологической дифференцировки. Природа и частота ВПР зависят от стадии внутриутробного развития. Важность этого принципа подтверждается тем фактом, что именно время воздействия тератогеном на зародыш даже в большей степени, чем его доза является разрешающим фактором самого процесса тератогенеза. Особенно убедительно этот феномен получил

подтверждение в изучении ВПР, индуцированных талидомидом [87]. Этот временной отрезок внутриутробного развития, являющийся критическим периодом органогенеза, варьирует у разных видов животных и частично зависит от продолжительности беременности. Степень дифференцировки чувствительной к тератогену ткани является своеобразной детерминантой [81]. В раннем периоде внутриутробного развития, еще до начала дифференцировки бластомеров, зародыш отличается определенной степенью устойчивости к действию тератогенов, а значит и развитию ВПР, хотя в этот период может произойти гибель эмбриона и спонтанный аборт. Во время дифференцировки зародышевого материала в преодорган- и гистогенезе эмбрион становится высоко чувствительным к тератогенным влияниям. Поскольку в этот период происходит развитие органов зародыша, наблюдается большая специфичность ВПР. Вслед за периодом дифференцировки происходит прогрессивное снижение чувствительности плода к тератогенным стимулам. Очевидно, что увеличение дозы вещества (тератогена), выше пороговой, которая способна вызывать тератогенное действие, может как усиливать тератогенный эффект, так и удлинять чувствительный период эмбриона к действию тератогена. Так установлено, что ВПР центральной нервной системы могут развиваться не только в критический период формирования ЦНС, но и в более поздние сроки беременности, хотя чаще всего они не относятся к истинным мальформациям, а представляют собой только результат альтернативных структурных изменений уже сформированной нервной ткани.

Иногда действие тератогена может обладать более, чем одним критическим периодом (временем максимальной восприимчивости плода к тератогену). Так, например, расщелина мягкого неба, индуцированная применением противоопухолевого препарата флуороурацила, происходит чаще всего на 10, 12 и 13 дни беременности. Первые 12 недель беременности, или точнее, с 3 по 8 недели, когда эмбрион чаще всего проявляет наибольшую чувствительность к действию тератогенных факторов, считается наиболее важным с точки зрения вероятности возникновения ВПР периодом внутриутробного развития у человека. К сожалению,

этот период максимальной чувствительности зародыша нередко остается без должного внимания у женщин из-за позднего появления очевидных признаков беременности.

Чаще всего период органогенеза выбирается для изучения тератогенного потенциала веществ и прежде всего лекарственных препаратов, которые хорошо растворяются, абсорбируются, метаболизируются и быстро выводятся после применения. Активность же тех химических веществ, которые абсорбируются и метаболизируются более медленно или не полностью, может не совпадать с периодом органогенеза, и как следствие этого, не демонстрировать тератогенного действия. Такие агенты могут создавать ложные представления о тератогенности при тестировании, особенно если они вводятся животным вне критических периодов развития зародыша. Так, например, некоторые витамины не должны быть включены в диету животного до периода органогенеза, для того, чтобы быть уверенным, что впоследствии именно дефицит данного витамина вызвал тератогенное действие у эмбриона. Другими словами, в этих случаях у исследователя возникает необходимость четкого определения временного периода введения животному исследуемого вещества и его совпадение с периодом органогенеза. В качестве другого примера можно использовать антигиперхолестеролемический лекарственный препарат трипаранол, являющийся безусловным тератогеном у крыс, в том случае, если он вводится животным на 4-ый день беременности перед имплантацией [62]. Это лекарство или его активные составляющие, требуют после введения определенного времени для активации. К веществам, также проявляющим тератогенную активность на ранних стадиях гестации, следует отнести дактиномицин [84], циклофосфамид [17], и стрептомицин [21]. Установлено также, что фумигант этиленоксид проявляет тератогенность у мышей уже во время 1–6 часа после оплодотворения, вызывая ВПР глаз и других органов [63].

В противоположность названным выше лекарствам, вызывающим тератогенный эффект на ранних стадиях органогенеза, существуют химические вещества, которые оказывают тератогенное действие в самом конце внутриутробного периода развития зародыша, например, у

крыс – на 17 день [21] и даже на 20 сутки 6-аминоникотинамид вызывал пороки развития глаз у того же вида животных. Уникальный феномен временной зависимости тератогенной активности химического вещества был показан Schardein и Petreere в 1979 году [66], которые, изучая лекарство седативного и гипнотического действия метаквалон, установили, что расщелина мягкого неба возникает у животных только в случае пролонгирования введения данного препарата на 1–2 недели дольше установленного критического периода. Изучение временной зависимости между введением лекарства и типов возникающего ВПР показали, что один и тот же тератоген может индуцировать один и более типов ВПР, тогда как определенный тип ВПР может быть вызван различными тератогенными агентами. Поскольку органогенез и тканевая дифференцировка различных органов происходит не одновременно, влияние в этот период тератогенов способно вызывать ВПР только в одних органах, а не каких-то других.

Время наибольшей активности тератогенов чаще всего совпадает с периодом наиболее быстрого развития определенного органа. Kalter [38], подчеркивая эту особенность отметил развитие совершенно других типов ВПР у мыши в том случае, если введение тератогена не совпадало по времени с критическим периодом даже на срок менее 24 часов. В противоположность сказанному, некоторые тератогены, в частности, кортизон, может индуцировать тот же тип ВПР (расщелина мягкого неба), правда с различной частотой, независимо от времени введения.

Дозовая зависимость

Подобно другим токсикологическим оценкам тератогенность характеризуется дозозависимым эффектом, который, однако, графически представляет довольно крутую кривую [88]. Определение дозовой зависимости представляется чрезвычайно важным показателем, свидетельствующим о фактической тератогенности любого агента. Более того, каждый тератоген, подвергшийся полноценному тестированию, как оказалось, имеет “подпороговый” уровень, не способный вызвать тератогенного эффекта [85]. Тератогенная индукция характеризуется наличием “порога”, а не стохастическим феноменом,

типичным для индукции опухолевого роста и мутагенного действия [11]. В противоположность последними, для которых уровень риска снижается с дозой, но теоретически никогда не исчезает, тератогенез является многоклеточным феноменом, при котором как частота, так и тяжесть ВПР растут с увеличением дозы, так и процентом заболевших животных.

Доза данного тератогена, корректно использованная в эксперименте, занимает узкую зону между дозой, способной убить животное, и той, которая не оказывает повреждающего эффекта. Другими словами, все дозы не оказывают тератогенного эффекта, кроме тех, которые достаточны и способны нарушить специфические процессы развития эмбриона. Вероятнее всего, гибель животного и аномальное развитие просто представляют различную степень реактивности на тот же стимул, при котором уровень смертности и тяжесть ВПР растут с увеличением дозы. Эмбрион имеет пороговую дозу, сверх которой возникают невосстанавливаемые структурные изменения в виде ВПР, или, вторично, смертельный исход. Следовательно, эмбриогенез не нарушается до тех пор, пока тератогенное воздействие не превысит регулируемый организмом "порог" развития.

В то же время, высказывается иная точка зрения, согласно которой не существует связи между эмбриолетальностью и тератогенностью, а именно: смерть животного и ВПР не имеют коррелятивной связи. Действительно, как показали Roussel and Tuchmann-Duplessis [61] и Gebhardt [27], в некоторых случаях при использовании в качестве тератогена химических соединений, эмбриолетальный и тератогенный эффект не демонстрируют типичной корреляции. Так, при изучении тератогенности тритона, циклофосамида и 6-аминоникотинамида указанный выше феномен имел место.

Как правило, введение установленной дозы тератогена обычно вызывает рождение определенного числа нормальных животных, некоторого количества мертворожденных, так и с признаками ВПР, эмбриотоксичности, так и без них. В том случае, если действие тератогена возрастает выше уровня ненаблюдаемого эффекта (NOEL), частота и тяжесть нарушенного развития также растут. Поэтому, уровень дозовой зависимости для терато-

генеза чрезвычайно важен. Если доза слишком велика, то мертворождение потомства может быть тотальным. Если используемая дозировка слишком низка, то тератогенный эффект может вообще отсутствовать и отрицательный результат станет причиной ошибочной трактовки данного химического агента или лекарства как безопасных для плода.

Современная концепция, касающаяся дозирования тератогенного потенциала исследуемых химических веществ, заключается в том, что они должны вызывать нарушения развития зародыша в дозах, не являющихся токсичными для взрослых особей. Очевидно, что упомянутая концепция обусловлена количественной зависимостью между развитием эмбриотоксикоза и взрослым организмом. Кривая дозовой зависимости указывает на существование эффективного плато возникающих ВПР. Так, например, внутривентрикулярное введение 200 мг/кг противопухолевого препарата 5-хлордиоксиуридина вызывает у 40% беременных мышей нарушение формирования пальцев задних конечностей. Подобная частота этого типа ВПР возникает также у потомства мышей даже в том случае, если доза используемого тератогена возрастает в два и даже три раза [52].

В экспериментальной тератологии часто допускается положение, согласно которому каждый химический агент может быть потенциальным тератогеном при условии правильного его использования. В действительности же существует закономерность, определенная ранее Karnowsky [41], которая соответствует приведенному выше положению. Многие химические соединения, примененные в идеальных условиях эксперимента, демонстрируют тератогенность. В качестве примера можно отметить проявление тератогенных свойств у таких "невинных" соединений, как столовая поваренная соль [53] и питьевая вода [75]. В то же время, проведенное унифицированное тестирование более ста различных химических соединений показало, что данное положение не соответствует действительности, потому что более 60% из числа исследованных в лабораторных условиях химических агентов не демонстрировали фактических доказательств тератогенности, хотя обнаруживали другие признаки эмбриотоксичности.

Следует подчеркнуть, что в любом случае при обсуждении величины дозы химического вещества, следует принимать во внимание неоспоримый факт более высокой чувствительности к тератогену эмбриона, чем взрослой особи. Тератоген вообще может не оказывать какого-либо повреждающего эффекта на материнский организм. Именно это положение является одним из наиболее важных принципов тератологии. Neubert отметил [51], что высказанное положение объясняется особой уязвимостью определенных клеток эмбриона к повреждающему фактору, которая отсутствует в соответствующих клетках взрослых особей. Более того, эмбрион может получать более сильное воздействие препарата как результат еще не сформированных у него ферментных систем, необходимых для детоксикации химического вещества [74].

Различия продолжительности экспозиции любого химического вещества, в том числе и лекарственных препаратов, также является неотъемлемой задачей в оценке тератогенности. В общем же, необходимо отметить, что кратковременный дозозависимый эффект тератогена оказывает более сильное повреждающее действие на эмбрион, чем пролонгированная во времени экспозиция. Примером этому может служить исследование Wilson [84], выполненное на крысах при изучении тератогенности противоопухолевого препарата дактиномицина. Так, использование однократной дозы препарата (200 мг на кг веса) на 9 день беременности (день наибольшей чувствительности) привело к возникновению ВПР у 28% выживших животных, тогда как более высокая общая доза (250 мг на кг) в виде 10 ежедневных введений с 0 по 9 день беременности по 25 мг на кг явилась причиной развития ВПР только у 9% выживших животных потомства. Дальнейшее изучение этой проблемы показало, что при хронической экспозиции высокими дозами препарата появляется состояние повышенной чувствительности у животных, при котором даже умеренные дозы тератогена становились летальными как для беременного животного, так и его потомства. Хотя прямых доказательств не было получено, механизм данного феномена можно объяснить стимуляцией лекарством метаболизующего фермента микросом в гепатоцитах.

Длительное применение антигистаминных лекарств также вызывает тератогенное действие, отличное от того, которое характерно для кратковременного применения препарата. Так, беременным крысам в течение 4 дней (12–15 день беременности) вводился хлорциклизин в дозе 25 мг/кг, вызывавший ВПР у 16% потомства. Применение идентичной дозировки этого лекарства в течение 16 дней беременности (с 1 по 15 сутки), приводило к развитию ВПР только у 2% животных потомства. Подобные результаты были получены в экспериментах с другими лекарствами этой группы: норхлорциклизином, циклизином, гомохлорциклизином, применяемыми в период органогенеза с различной продолжительностью экспозиции.

Снижение тератогенного эффекта, сопровождающееся увеличением уровня элиминации лекарств, вероятнее всего, связано со способностью этих химических соединений индуцировать новые ферментные системы или усиливать активность ферментов, используемых для метаболизации в обычных условиях.

Частота дозирования лекарства даже при более коротких схемах лечения демонстрирует другие закономерности. Так, например, четыре последовательных инъекции кортизона, каждая по 0,625 мг (всего 2,5 мг), вводимые через каждые 6 часов начиная с 11,5 суток беременности, являются значительно чаще причиной развития расщелины неба у мышей, чем одна доза в 2,5 мг, введенная на 11,5 день беременности [35].

Другим аспектом тератогенеза, заслуживающим внимания, является иногда высокая химическая специфичность самого тератогена. Например, N,N-диметилмочевина не проявляет тератогенной активности у крыс, но в то же время иногда может оказывать сильный тератогенный эффект, в том числе и при идентичных экспериментальных условиях [43]. Как результат использования в экспериментах на кроликах американского типа вируса краснухи был получен яркий тератогенный эффект, в то время как японская вакцина, содержащая иной тип вируса краснухи такого действия не имела 7-гидроксиметил-12-метилбензантрацен имеет отчетливые тератогенные свойства у крыс, а 12-гидроксиметил-7-метилбензантрацен в идентичных усло

виях эксперимента также у крыс не проявляет тератогенных качеств [24].

Особенно следует подчеркнуть очевидные различия в тератогенности химических веществ и лекарственных препаратов при разных способах введения, отмеченные многими исследователями. Чаще всего различия обусловлены неодинаковым уровнем абсорбции и концентрации лекарства, продолжительностью экспозиции и уровнем выведения, а также неодинаковой судьбой метаболитов, достигающих зародыша. Некоторые межвидовые различия между экспериментальными животными также могут быть причиной различий в оценке тератогенности.

Так, при изучении гипервитаминоза А у животных при оральном использовании витамина А тератогенный эффект можно получить только используя масляный раствор витамина. При парентеральном введении возможно применение только водного раствора препарата. Дексамфетамин вызывает несколько типов ВПР у 38% плодов только при внутривитронеальном введении, но теряет тератогенность, если применяется путем введения через рот [91]. Талидомид проявляет тератогенность только при оральном введении [19]. Подобные результаты были также получены при изучении тератогенности пестицида трихлорфона и фунгицида беномила, вводимых через рот и местной кожной аппликации [42].

Оценка тератогенности химических веществ также может быть затруднена, благодаря особенностям используемого растворителя, который может пролонгировать уровень концентрации тератогена в крови. Так, этанол и диметилсульфоксид, использующиеся в качестве растворителей, могут оказывать влияние на тератогенность у крыс антималярийного препарата пириметамина.

Наконец, определенные комбинации лекарств или химических веществ могут быть результатом тератогенности, тогда как отдельно, каждый из них, могут не проявлять этого свойства. Например, циклофосфамид и флюороурацил, использующиеся индивидуально, могут вызывать ВПР у крыс только в 26% и 10% соответственно [82]. Комбинация этих препаратов в тех же дозах являются причиной развития ВПР у 100% животных. Такие находки свидетельствуют, что подобные эффекты могут встречаться и в лечебной практике у человека при мульти-

химическом методе терапии, и поэтому должны являться причиной детальной оценки существенных исследований.

Формы нарушений внутриутробного развития

а) мальформации

Мальформации являются главным критерием оценки в определении потенциала тератогенности как лекарства, так и любого химического соединения. Тем не менее, более широкое и чаще всего применяющееся в современной тератологии понятие “*токсикоз развития*” наилучшим образом характеризует потенциал повреждающего действия у зародыша, возникающего под влиянием лекарства или химического вещества. Наряду с мальформацией это понятие включает три других формы токсикоза развития: задержку внутриутробного роста зародыша, эмбриолетальность и фетолетальность, а также функциональные нарушения.

Мальформации могут быть одиночными или множественными (полиморфными). Тератогены могут увеличивать частоту спонтанно развивающихся мальформаций или индуцировать такие типы мальформаций, которые редко возникают самостоятельно. Начальным проявлением тератогенного эффекта, вероятнее всего, является клеточная гибель или нарушение клеточного роста [81], тогда как окончательный вид ВПР зависит не только от прямого повреждающего действия тератогена, но и также, развивающихся вторично реактивных регенераторных процессов [32]. Патогенез мальформаций может быть рассмотрен вначале как одно из следующих проявлений альтерации: клеточной гибели, ограниченного биосинтеза, нарушения морфогенетического движения клеток эмбриона и тканевых взаимодействий или даже механической дисрупции [88]. Указанные нарушения морфогенеза могут быть инициированы мутацией генов, хромосомными aberrациями, интерференцией митотического деления, повреждением структуры нуклеиновых кислот или клеточной энергетики, дисбалансом процессов биосинтеза, угнетением активности ферментов, дисбалансом осмолярности и нарушением мембранных структур клеток. В добавление к истинным мальформациям, кото-

рые обсуждались ранее, необходимо различать еще два типа аномалий, а именно: деформации и дисрупции [23]. К деформациям следует относить нарушения формы и структуры зародыша, возникающие исключительно в результате действия механических факторов. Дисрупции – это аномалии, возникающие главным образом, вследствие разрушения нормально сформированных структур зародыша. Таким образом, ни деформация, ни дисрупция не являются результатом прямого повреждающего действия лекарства или химического вещества. Опосредовано эти типы мальформаций могут иметь место в ходе тератогенеза: кокаин является хорошим примером того, как агент, способный вызывать дисрупцию путем сильного сужения просвета питающих кровеносных сосудов.

Важно, вместе с тем, отметить, что у каждого вида животных, включая человека, имеется достаточно большой перечень описанных ВПР, причина возникновения которых остается невыясненной. В действительности их бывает трудно отличить от тератоген-индуцированных дефектов, особенно тогда, когда частота их возникновения невысока. Это так называемые спонтанные мальформации, относящиеся к “природным” врожденным аномалиям, характеризующим данный вид животных, вызванных не каким-то одним генетическим или средовым фактором, а чаще всего сочетанием обоих, как генетического, так и средового влияния [88]. Такие спонтанные мальформации встречаются с различной частотой у разных видов животных. Например, они возникают реже у крыс и резус-обезьян, чем у мышей и кроликов.

Так, общий процент больших ВПР, подсчитанный для всех младенцев, родившихся после 28 недели беременности и периодом наблюдения до 1 года после рождения оценивается от 4% [45] до 7% [34]. Эти цифры конечно не отражают число всех ВПР поскольку многие висцеральные и метаболические мальформации проявляют себя в период позднего детства или даже во взрослом возрасте. В действительности эти цифры свидетельствуют, что уровень врожденных пороков развития увеличивается примерно в 3,5 раза между 6 днем и 5 годом жизни [22]. Более того, эти цифры не отражают ВПР эмбриогенеза, уровень которых оценивается в пределах 12–25%. Частота и харак-

теристика мальформаций также сильно вариабельна в зависимости от количества новорожденных у одних родителей: один ребенок – 1,4%, двойня – 2,7% , тройня – 6,1% [56].

Существуют также существенные различия в частоте ВПР среди животных разных и даже одной линии одной одного и того же вида. Специфический тип ВПР, развивающийся под влиянием одного и того же тератогена у представителей различных видов животных также сильно вариабелен. Несмотря на это, прослеживается индивидуальный тип ВПР и его частота у определенных типов животных. Так, ВПР глаз, экзэнцефалия, полидактилия и расщелина неба почти всегда типичны для мышей [39] (Kalter, 1968). У кроликов, однако, чаще возникают ВПР конечностей, пупочная грыжа, черепно-лицевые дефекты [90]. У крыс очень редко развиваются спонтанные ВПР, и отсутствует преобладающий тип ВПР, хотя некоторые типы аномалий конечностей возможно встречаются чаще других ВПР [8]. Врожденные дефекты глаз также часто встречаются у крыс. Собаки чрезвычайно чувствительны к дисплазии тазобедренных суставов, мальформациям конечностей и почек, а также грыжам.

Хотя у обезьян не отмечено преобладание какого-нибудь порока развития, наружные дефекты тела встречаются чаще всего. Гипоплазия мозжечка, грыжа пупочного канатика у котят, пупочные грыжи у коров и свиней являются наиболее частыми спонтанными ВПР у этих видов животных [58].

Различные типы ВПР наблюдаются у человека, различающиеся в зависимости от этнической и расовой принадлежности, факторов географического влияния [78]. Например, полидактилия характерна для детей черной расы. Анэнцефалия часто встречается в Шотландии и Ирландии, тогда как в других странах довольно редко.

У человека характерна специфика ВПР в зависимости от пола ребенка, вероятнее всего, обусловленная генетическими факторами. Так, анэнцефалия, спина бифида, расщелина неба, пупочная грыжа и ротационный дефект стопы встречаются значительно чаще у детей женского пола, тогда как у детей мужского пола преобладают гидроцефалия, расщелина губы, водянка пупочного канатика, дефекты пищевода и прямой кишки, поли- и синдак-

тилия, гибельные дефекты стопы и редукционные аномалии [33]. Общий уровень возникновения пороков развития у лиц мужского пола выше, чем у женского. В то же время, множественные пороки развития чаще встречаются у лиц женского пола.

У животных, хотя, в общем-то, и не отмечено, половая предрасположенность в развитии индуцированных ВПР, некоторые лекарственные препараты, например, диуретик ацетазоламид, вызывает у крыс женского пола ВПР вдвойне чаще, чем у особей мужского пола. Специфические ВПР у женщин чаще всего обусловлены использованием во время беременности контрацептивных препаратов, оказывающих влияние на трансформацию половых органов по мужскому типу [47].

Заканчивая изложение этого раздела, следовало бы выделить несколько значимых положений, касающихся закономерностей ВПР, возникающих под влиянием лекарств или химических веществ.

Во-первых, все индуцированные ВПР билатеральны в парных органах не свидетельствующие, однако, о развитии зеркальных симметричных деформаций, а вероятнее всего, вовлечение обеих сторон. Например, дефекты развития конечностей, вызванные применением талидомида, всегда были билатеральными.

Во-вторых, известные тератогены вызывают более или менее специфические аномалии, тогда как изолированные ВПР не являются правилом. Нельзя ожидать, что данный тератоген в одном случае индуцирует расщелину неба, в другом – ВПР конечностей, в третьем – аномалии развития полых органов и т.д. Тератоген может вызвать развитие изолированного специфического ВПР или полный перечень, или синдром дефектов, которые будут сохранять определенные черты сходства от случая к случаю.

Идентичные, конкордантные аномалии не возникают у животных и человека, даже в том случае, если использовался тот же тератоген. Мимикрия не является обязательной или даже ожидаемым исходом.

Как было нами отмечено ранее, химические вещества или лекарства, способные индуцировать ВПР, сохраняют потенциал вызывать другие виды токсикоза развития, как проявления эмбрио- и фетотоксикоза. Относительно используемо-

го в настоящее время термина “*токсикоз развития*” следует уточнить, что все тератогены обладают свойством вызывать токсикоз развития, однако, не все агенты, индуцирующие токсикоз развития, являются тератогенами. Поэтому, следует помнить о существовании кроме мальформаций еще трех других форм токсикоза развития – замедление роста, гибель зародыша и функциональные нарушения, в основном объясняющие поведенческие расстройства ребенка в постнатальном онтогенезе. Ни один из трех последних форм не обладает тератогенным потенциалом.

б) задержка внутриутробного развития

Размер плода является важным показателем в оценке тератогенного потенциала и используется в качестве индикатора токсикоза развития. Уменьшение размеров тела плода или замедление роста (ретардация роста) обычно встречается у плодов под влиянием определенной дозы химического вещества или лекарства, оказывающего токсическое воздействие как на мать во время беременности, так и на потомство. Малорослость плода является характерным признаком нарушенного внутриутробного развития у животных. Как правило, каждый “классический” потенциальный тератоген вызывает замедление роста плода наряду с мальформацией эмбриональных зачатков и резорбцией [16]. Более того, по мнению многих исследователей, замедленный рост определяет состояние повышенной чувствительности плода к тератогену, вызывающему развитие ВПР [70]. Известны многочисленные факторы, способные замедлять рост плода. У человека этот показатель токсикоза развития ограничен массой плода при рождении, а именно, массой тела не менее 2500 граммов [49].

Как показали многие исследования, у человека уровень перинатальной смертности детей, испытавших во внутриутробном периоде ретардацию роста, оказался в три раза выше по сравнению с нормой [48]. Было также установлено, что ретардация роста осложняет не менее 10% беременностей, а среди детей, умерших в перинатальный период, почти 86% испытывали ретардацию роста во внутриутробном периоде развития [20]. Более 20% спонтанных абортос имели признаки сильной ретардации роста. Более того,

родовые травмы также преобладали у новорожденных с низким весом тела при рождении. Тяжелые ВПР встречались гораздо чаще у детей с весом при рождении менее 2500 г [22]. В дополнение к указанным выше характеристикам, Miller [49] отметил, что фатальные внутриутробные инфекции, смерть новорожденных, длительные постнатальные психоневрологические и интеллектуальные нарушения значительно чаще встречаются среди новорожденных с признаками ретардации роста, чем среди группы нормальных детей. Новорожденные с признаками задержки роста и незрелости к моменту рождения в 33–50% случаев в дальнейшем имели признаки неспособности к обучению и психоэмоциональные расстройства. В этом месте важно отметить существенные различия между двумя группами детей – одна из них, выше описанная как испытывавшая ретардацию роста, другая группа детей, отнесенная к категории маловесных новорожденных для своего гестационного возраста [29, 79].

в) эмбриолетальность (смертность зародыша в период эмбриогенеза)

Гибель потомства является еще одним типом токсикоза развития. В нормальных условиях внутриутробного развития у человека в эмбриональном или раннем фетальном периоде происходит гибель приблизительно одного зародыша из каждых двух беременностей [69], тогда как внутриматочная смерть плода, т.е. после 20 недели беременности, равна приблизительно 9:1000 живорожденных детей.

Общий уровень беременностей, закончившихся летально, включая клинически распознанные спонтанные аборт, составляет 31% [80]. Как было установлено и отмечено ранее, смерть плода очень часто сочетается с ВПР; общая характеристика ВПР может отражать связь с некоторыми формами токсикоза развития как эмбриона плода. Смерть может также наступить в неонатальном периоде от ранее возникших патологических изменений, оцениваемая у человека в 1% [34].

Внутриутробная гибель зародыша, подобно другим видам токсикоза развития, имеет графически дозозависимую кривую [89]. В лабораторных условиях этот показатель демонстрирует временную связь и рассматривается как пре-

постимплантационная репродуктивная потеря. В том случае, если у животных в раннем периоде беременности уровень экзогенного повреждающего влияния велик, зародыш погибает и подвергается резорбции. В этом случае только место имплантации указывает на существовавшую беременность. В противоположность этому у человека прерывание беременности до 20 недели в виде спонтанного аборта или преждевременных родов обычно знаменует выделением из матки продукта прерванной беременности. Если же гибель зародыша происходит позже, плод не подвергается полной резорбции, а мертворожденный ребенок или часто мацерированный плод является результатом прекращения беременности как у животных, так и у человека. В обоих случаях результат свидетельствует о реакции эмбриона и плода на действие тератогена.

Смерть может быть результатом прямого действия химических веществ на зародыш, и независимо от возникновения у него мальформаций или развития их в результате вторичного действия тератогена, в диагностике ВПР нередко возникают трудности, а иногда невозможность установить достоверные значимые различия между ними. Совершенно очевидно, что многие тератогены оказывают на эмбриональные структуры неспецифический, системный эффект, отражающийся определенным образом на состоянии морфологической картины развития эмбриона. Если структуры зародыша не восстанавливаются после действия тератогена, исходом может стать как его гибель, так и развитие ВПР, частота которых сильно варьируема и зависима от химической характеристики тератогена. Существуют тератогены, которые первично вызывают нарушение развития зародыша. Высокая токсичность, а также действие этих веществ, совпадающее по времени с критическими периодами развития зародыша, могут определять причины эмбриональной летальности. Внутриутробная гибель зародыша может быть наиболее простым с точки зрения количественной оценки тератогенности проявлением эмбриотоксичности. Связь же этого вида с другими проявлениями токсикоза развития существенно различается [89]. Вместе с тем, у человека можно проследить некоторые корреляции между внутриутробной гибелью и врожденными пороками раз-

вития. Вероятнее всего, спонтанные аборты являются специфическим средством селекции уровня жизнеспособности зародыша, поскольку в действительности более 95% патологических беременностей заканчиваются таким образом [31]. Stratford [72] установил, что в 81% случаев спонтанных абортов имелись большие врожденные пороки. Poland [57] в свою очередь обнаружили ВПР у половины исследованных абортусов и почти у 20% мертворожденных детей.

г) функциональные нарушения

ВПР должны рассматриваться не только как стойкие анатомические “явные” нарушения строения органов, тканей или всего организма, а также как нередко “скрытые” поведенческие нарушения психоэмоционального характера. Мягкие и более тяжелые формы врожденной умственной отсталости встречаются с частотой не менее 1%, а церебральный паралич – в 0,3% [34]. К концу первого года жизни у 16–17% детей неврологический статус оценивается как не нормальный. Более того, установлено, что у 26–61% детей умственная отсталость сочетается с врожденными пороками развития.

В последние годы внимание исследователей все больше обращается на изучение и выявление более тонких по сравнению с анатомическими врожденных нарушений, вызванных в основном использованными в внутриутробном периоде лекарствами и химическими веществами. Особое внимание в этих исследованиях придается изучению таких переменных характеристик ребенка, как двигательная активность, эмоциональность, общительность, способность к обучению. Всего лишь несколько десятилетий назад существовала точка зрения, согласно которой нормальный внутриутробный рост и живорождение являются главными показателями функционального состояния плода [88]. В настоящее время с этим положением согласиться нельзя, поскольку накоплены достаточные научные сведения, свидетельствующие о том, что существуют определенные факторы, в том числе и лекарства, которые, оказывая влияние на зародыш в критические периоды фетального периода развития, способны вызывать специфические типы поведенческих расстройств. Такого рода по-

веденческие нарушения возникают как результат изменений развития специфических нейротрансмиттерных систем, индуцированных некоторыми лекарствами, используемыми женщинами во время беременности [46]. Некоторые такого рода нарушения фиксировались после применения тератогенных доз лекарственных препаратов, другие возникали после минимальных или даже субтератогенных доз. Примером могут служить поведенческие расстройства у животных, возникающих под влиянием аспирина [55], этиленгликоля, гидроксимочевины, ретиноевой кислоты [54], фенитоина [76]. Именно Vorhees считается основоположником изучения нейропсихических расстройств, как одного из проявлений функциональной тератологии, используемого, главным образом, для оценки тератогенности лекарств и химических веществ, которые уместно называть “токсикантами функционального развития”.

Tanimura [73] привел несколько классических примеров поведенческой тератологии у человека. Он отмечал наиболее характерные признаки в виде гиперактивности, нарушения внимания и быстрой смены настроения, наблюдаемых чаще всего у наркозависимых матерей. Кроме того, им установлены признаки умственной отсталости детей, рожденных от матерей, лечившихся антиконвульсантами и применявшими алкоголь во время беременности, а также нарушения рефлекторной деятельности, возникшей под влиянием свинца, и после лечения матерей препаратами ртути.

Оценка у человека риска тератогенности лекарств и химических соединений

Общеизвестно, что прямая экстраполяция результатов тестирования тератогенности лекарственных препаратов и химических веществ у экспериментальных животных и человека невозможна, прежде всего, по причине генетической индивидуальности и видовым различиям. Наряду с различиями характера метаболизма, известны и другие межвидовые характеристики, влияющие на определение токсичности. Это – отсутствие связи между введенной дозой химического вещества и концентрацией его в изучаемых тканях и органах животного, Эти показатели могут очень сильно варьировать не

только у представителей разных видов, но и у индивидуумов одного вида, не позволяющие делать заключение о токсичности и, тем более, распространять их на человека.

Установлен очень важный для современной тератологии феномен, свидетельствующий о том, что каждый лекарственный препарат или химическое вещество, оказывающие тератогенный эффект у человека, сохраняют тератогенность также у одного и более видов животных, наиболее часто используемых в тестировании. Поэтому животные, демонстрирующие позитивную тератогенность, используются в качестве индикатора тератогенного потенциала и реактивности также и у человека. Исторически известно, что, к сожалению, далеко не все химические тератогены были открыты с помощью лабораторного скрининга, предшествующего использованию у человека. Из 28 известных безусловных тератогенов у 11 (40%) тератогенные свойства были установлены раньше у человека, чем при тестировании у лабораторных животных. Хотя все человеческие тератогены из числа распознанных в настоящее время также тератогенны у животных, экспериментальные модели с их применением позволяют создать только частично конкордантные врожденные аномалии. Поэтому, в распознавании тератогенности определенного химического агента у человека конкретные клинические наблюдения явились основным источником достоверности более чем для половины известных тератогенов, таких как вальпроевая кислота, ретиноевая кислота, изотретиноин и др. Так, с помощью эпидемиологического исследования была установлена тератогенность 5 из 28 известных химических тератогенов и подтверждена для некоторых других [10, 11, 12, 14, 15].

Как уже было отмечено, экспериментальные исследования не позволяют прогнозировать с полной уверенностью тератогенность для человека. Некоторое сходство тератогенного эффекта может только информировать о возможном риске, но не давать гарантии безопасности человеческому зародышу.

Химические вещества, которые проявили тератогенные свойства в эксперименте на животных, могут быть как тератогенными, так и не вызывать тератогенного эффекта для зародыша человека. Вместе с тем, отрицательный результат

экспериментальных исследований ни в коей мере не может свидетельствовать об отсутствии риска. Как Fraser [26] в своем исследовании точно подметил, что “окончательным доказательством того, является ли данное химическое вещество тератогенным или безвредным для человека, должно решаться самим человеком”. Подтверждением этой важной проблемы являются несколько вызванных лекарствами эпидемий врожденных пороков у человека, таких как талидомид, этиловый спирт, диэтилстильбестрол (DES), произошедшие в период 1961–1970 годов. Упоминающиеся выше лекарства, открытые в начале 1960 годов, – это антиконвульсанты, витамин А и его аналоги, антикоагулянт кумарин, литий, пенициллинамин, и позже – кокаин – яркие примеры лекарств, открытых на заре начала тератологического тестирования, имевших, возможно, меньшее значение для тератологии чем талидомид [65].

Как показали результаты исследований последних лет, проводимые на некоторых видах животных, экспериментальное изучение данной проблемы подтверждает важное значение таких исследований, направленных на выявление и оценку тератогенности некоторых факторов у человека. Исследователям удалось изучить 175 химических агентов в условиях вариабельности их тератогенного потенциала у человека и сравнить результаты этих исследований с результатами, полученными у животных, с целью возможного прогнозирования различных форм токсикоза развития [36]. Результаты указали на чувствительность в 62–75%, позитивную прогностическую ценность в 75–100%, и отрицательную прогностическую ценность в 64–91%. Авторы пришли к заключению, что позитивные данные экспериментальных исследований определенных агентов и специфические нарушения у хомячков и приматов имеют важное прогностическое значение в оценке токсикоза развития. К факторам, которые не позволяют на прямую экстраполировать на человека данные экспериментальных исследований прежде всего следует отнести генетическую гетерогенность видов (различие в абсорбции лекарств, метаболизме, экскреции, аллергии, идиосинкразии и токсичности), вариабельность качества и количества диеты, предшествующие и сопутствующие заболевания, а также вариабельность

строения и проницаемость гемоплацентарного барьера. Правило Delaney относительно тератогенов гласит следующее, что любой, установленный определенный фактор может вызвать ВПР в любой дозе и у любого экспериментального животного и на этом основании должен быть классифицирован как опасный, и получить ограничение в использовании человеком. Высказанное положение не способно элиминировать то или иное химическое вещество из числа употребляемых в повседневной жизни человеком, а скорее оценить возможные нарушения, которые могут возникнуть у человеческого зародыша в случае его использования во время беременности [41].

Поскольку этически невозможно допустить тестирования у беременных женщин не только лекарственных препаратов, но и любых других тератогенов, в настоящее время достаточно глубокому изучению тератогенных свойств подверглось лишь небольшое число химических веществ. Тестирование любых агентов с целью выявления тератогенности может быть приемлемо только в случаях угрожающего терапевтического аборта, но такое решение нельзя признать достаточным. Изучение результатов исследований у более 35000 пациентов показало, что даже в таких условиях возникают трудности в дифференцировке тератогенного влияния химических веществ, в том числе и лекарств от тех, которые вызваны другими факторами или болезнями, сопутствующими беременности, например заболелением гриппом.

Таким образом, можно утверждать, что использование животных в скрининге химических веществ в настоящее время является наиболее удовлетворительным методом определения приблизительного риска у человека. Результаты тератогенного действия некоторых химических агентов (талидомид) были воспроизведены у некоторых видов животных, хотя приходится настоятельно утверждать, что не существует такого вида животного, у которого можно было бы получить сходные с человеческими врожденные пороки развития. Для большинства эти критерии достоверны. По мнению Brent [13], те агенты, которые нередко используются беременными, чаще других ошибочно связываются с возникновением врожденных пороков.

Shepard [67, 68] считает, что тератогенный агент должен оказывать воздействие во время критического периода развития зародыша и вызывать ВПР у экспериментальных животных на статистически значимом уровне и в условиях, позволяющих проявить тератогенность. Воздействие тератогена на эмбрион или плод должно быть прямым или опосредованным через плаценту. Все тератогены, которые способны оказать влияние на зародыш человека, отвечают всем перечисленным Shepard постулатам.

Кардинальным принципом тератологии является постулат того, что любое химическое вещество, в том числе и лекарство обладает способностью индуцировать у животных нарушения развития эмбриональных зачатков, задерживать внутриутробный рост зародыша, вызывать эмбриолетальность и фетолетальность. Объективными критическими факторами тератогенности являются, прежде всего, такие важные показатели как величина дозы химического вещества или лекарства, вид животного и время экспозиции тератогена относительно периода беременности. Как было установлено, те же принципы оценки характерны и для определения тератогенного потенциала химических веществ у человека. Наиболее существенным различием в сравнительной оценке тератогенности у человека и животных является величина дозы. Для выявления токсичности химического агента в эксперименте чаще всего используется метод фракционирования терапевтической дозы. Если у животного такая доза определена, то она является потенциально тератогенной и для человеческого зародыша. К сожалению, приходится констатировать, что бытует общее представление в оценке классов токсико-за внутриутробного развития, в связи с которым анатомические дефекты представляются как наихудшая степень исхода беременности, в то время как рождение живого, но с отчетливыми структурными, иногда даже системными соматическими нарушениями или признаками умственной отсталости у ребенка, связанное в значительно большей степени с дальнейшими жизненными невзгодами, по сравнению с неблагоприятным исходом беременности в виде гибели плода в результате аборта или преждевременных родов, оценивается как не столь тяжелая потеря.

Заклучение

Таким образом, не вызывает сомнения, что многие химические вещества, а также некоторые лекарственные препараты, являются безусловно тератогенными для человека. Они способны не только вызывать ВПР, но и самым серьезным образом в широком смысле нарушать развитие зародыша.

Список литературы

1. Валькович Э.И., Левин Е.Л. Основы тератологического консультирования. Ч. 1 и 2. Изд-во СПбГПМА, 2005. 86 с.
2. Валькович Э.И. Тератогенез и тератогенность // Педиатр. 2010. Т. 1., № 1. С. 13–15.
3. Лозюк Л.Г. Руководство по тератологии человека. – М.: “Медицина”, 1979. 480 с.
4. Никитин А.И. Вредные факторы среды и репродуктивная система человека (ответственность перед будущим поколением). СПб., ЛБИ., 2005. 245 с.
5. Ромеро Р. Пренатальная диагностика врожденных пороков развития плода. М.: “Медицина”, 1993. 448 с.
6. Светлов П.Г. Теория критических периодов развития и ее значение для понимания принципов действия среды на онтогенез // Вопросы цитологии и общей физиологии. Л., 1960. С. 263–285.
7. Ayl S. J. Birth defects research: 1980 and after // Am. J. Med. 1982. 72:119–126.
8. Banerjee B. N. and Durloo R. S. Incidence of teratological anomalies in control Charles River C-D strain rats // Toxicology. 1973 1:151–154.
9. Berry C. L., ed. Paediatric Pathology. New York, Springer-Verlag, Springer-Verlag, 1981.
10. Brent R. L. Protecting the public from teratogenic and mutagenic hazards // J. Clin. Pharmacol. 1972. 12:61–70.
11. Brent R. L. Definition of a teratogen and the relationship of teratogenicity to carcinogenicity [Editorial Comment] // Teratology. 1986. 34:359–360.
12. Brent R. L. Evaluating the alleged teratogenicity of environmental agents // Clin. Perinatol. 1986. 13:609–613.
13. Brent R. L. The application of basic developmental biology data to clinical teratological problems. // Approaches to Elucidate Mechanisms in Teratogenesis. F. Welsch, ed. Washington, D. C., Hemisphere Publishing, 1987. P. 255–267.
14. Brent R. L. The capacity, validity, and ability of in vitro techniques and animal studies to predict the risk of human teratogenicity for various environmental agents // Teratology. 1988. 38:544.
15. Brent R. L. Predicting teratogenic and reproductive risks in humans from exposure to various environmental agents using in vitro techniques and in vivo animal studies // Congenital Anom. 1988. 28(Suppl.) S. 41–55.
16. Brent R. L., Jensch R. P. Intrauterine growth retardation // Adv. Teratol. 1967. 2:139–227.
17. Brock N., Kreybig T. [Experimental data on testing of drugs for teratogenicity in laboratory rats]. Naunyn Schmiedeberg's // Arch. Pharmacol. 1964. 249:117–145.
18. Burns J. J., Conney A. H. Therapeutic implications of drug metabolism // Semin. Hematol. 1964. 1:375–400.
19. Cahen R. L. Experimental and clinical chemoteratogenesis // Adv. Pharmacol. 1966. 4:263–349.
20. Callan N. A., Witter F. R. Intrauterine growth retardation: Characteristics, risk factors and gestational age // Int. J. Gynecol. Obstet. 1990. 33:215–220.
21. Chaube S., Murphy. M. L. The teratogenic effects of the recent drugs active in cancer chemotherapy // Adv. Teratol. 1968. 3:181–237.
22. Christianson R. E., van den Berg B. J., Milkovich L., Oechsli F. W. Incidence of congenital anomalies among white and black live births with long-term follow-up // Am. J. Public Health 1981. 71:1333–1341.
23. Cohen M. M. The Child with Multiple Birth Defects. New York, Raven Press, 1982.
24. Currie A. R., Bird C. C., Crawford A. M., Sims P. Embryopathic effects of 7,12-dimethylbenz[a]anthracene and its hydroxymethyl derivatives in the Sprague–Dawley rat // Nature. 1970. 226:911–914.
25. Eriksson M., Catz C. S., and Yaffe S. J. Drugs and pregnancy // Clin. Obstet. Gynecol. 1973. 16:199–224.
26. Fraser F. C. Report // Conference on Prenatal Effects of Drugs. Commission on Drug Safety, Chicago, 1963. P. 11–18.
27. Gebhardt D. O. E. The embryolethal and teratogenic effects of cyclophosphamide on mouse embryos // Teratology. 1970. 3:273–78.
28. Goldman B. A. The Truth About Where You Live. An Atlas for Action on Toxins and Mortality. Times Books, New York. 1991.
29. Goodlin R. C. Intrauterine growth retardation is not the same as small for gestational age // Am. J. Obstet. Gynecol. 1990. 162:1642–1643.
30. Goodman D. R., James R. C., Harbison R. D. Placental toxicology // Food Chem. Toxicol. 1982. 20:123–148.
31. Haas J. F., Schottenfeld D. Risks to the offspring from parental occupational exposures // J. Occup. Med. 1979. 21:607–613.
32. Haring O. M., Lewis F. J. Collective review: The etiology of congenital developmental anomalies // Int. Abstr. Surg. 1961. 113:1–18.
33. Hay S. Sex differences in the incidence of certain congenital malformations: A review of the literature and some new data // Teratology. 1971. 4:277–286.

34. Hook E. B. Human teratogenic and mutagenic markers in monitoring about point sources of pollution // *Environ. Res.* 1981. 25: 178—203.
35. Isaacson R. J. and Chaudhury A. P. Cleft-palate induction in strain A mice with cortisone // *Anat. Rec.* 1962. 142:479—484.
36. Jelousek F. R., Mattison D. R., Chen J. J. Prediction of risk for human developmental toxicity: How important are animal studies for hazard identification? // *Obstet. Gynecol.* 1989. 74:624—636.
37. Jordan R. L., Terapane J. F., Schumacher H. J. Studies on the teratogenicity of methotrexate in rabbits // *Teratology.* 1970. 3:203.
38. Kalter H. Experimental investigation of teratogenic action // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1965. 123:287—294.
39. Kalter H. Sporadic congenital malformations of newborn inbred mice // *Teratology.* 1968. 1:193—200.
40. Kalter H., Warkany J. Experimental production of congenital malformations in mammals by metabolic procedure // *Physiol. Rev.* 1959. 39:69—115.
41. Karnofsky D. A. Drugs as teratogens in animals and man // *Annu. Rev. Pharmacol.* 1965. 5:447—472.
42. Kimmel C. A., Francis E. Z. Proceedings of the Workshop on the Acceptability and Interpretation of Dermal Developmental Toxicity Studies // *Fundam. Appl. Toxicol.* 1990. 14:386—398.
43. Kreybig T., Preussmann R., Kreybig I. Chemische Konstitution und teratogene Wirkung bei der Ratte. II. N-Alkylharnstoffe, N-Alkylsulfonamide, N,N-Dialkylacetamide, N-Methylthioacetamide, Chloracetamide // *Arzneimittelforschung.* 1969. 19:1073—1076.
44. Kuntzman R. Metabolism and distribution of chlorcyclizine in animals and man // *Proceedings. Conference on Toxicology: implications to Teratology.* R. Newburgh, ed. 1971. P. 386—412.
45. Lamy M., Frezal J. The frequency of congenital malformations // *First international Conference on Congenital Malformations, 1960.* M. Fishbein, ed. International Medical Congress, J. B. Lippincott, Philadelphia, 1961 P. 34—44.
46. Leonard B. E. Effect of psychotropic drugs administered to pregnant rats on the behaviour of the offspring // *Neuropharmacology.* 1981. 20:1237—1242.
47. Linn S., Schoenbaum S. C., Monson R. R., Rosner B., Stubblefield P. G., Ryan. K. J. Lack of association between contraceptive usage and congenital malformations in offspring // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1983. 148:923—927.
48. Low J. A., Galbraith R. S. Pregnancy characteristics of intrauterine growth retardation // *Obstet. Gynecol.* 1974. 44: 122—126.
49. Miller H. C. Intrauterine growth retardation. An unmet challenge // *Am. J. Dis. Child.* 1981. 135:944—948.
50. Mirkin B. L. Maternal and fetal distribution of drugs in pregnancy // *Clin. Pharmacol. Ther.* 1973. 14:643—647.
51. Neubert D., Merker H. J., Koehler E., Krowke R., Barrach H. J. Biochemical aspects of teratology // *Adv. Biosci.* 1971. 6:575—622.
52. Nishimura H. *Chemistry and Prevention of Congenital Anomalies.* C. C. Thomas, Springfield, 1964.
53. Nishimura H., Miyamoto S. Teratogenic effects of sodium chloride in mice // *Acta Anat. Nippon.* 1969. 74:121—124.
54. Nolen G. A. The effects of prenatal retinoic acid on the viability and behavior of the offspring // *Neurobehav. Toxicol. Teratol.* 1986. 8:643—654.
55. Okamoto M., Kihara T., Tanimura T. Developmental toxicity of prenatal aspirin exposure to rats // *Teratology.* 1986. 34:451.
56. Onyskowska Z., Dolezal A., Jedlicka V. The frequency and character of malformations in multiple birth (a preliminary report) // *Teratology.* 1971. 4:496—497.
57. Poland B. E., Miller J. R., Harris M., Livingston J. Spontaneous abortion. A study of 1961 women and their conceptuses // *Acta Obstet. Gynecol. Scand. [Suppl].* 1981. 102:5—32.
58. Priester W. A., Glass A. G., Waggoner N. S. Congenital defects in domesticated animals: General considerations // *Am. J. Vet. Res.* 1970. 31:1871—1879.
59. Rane A., Sjoqvist F., and Orrenius S. Drugs and fetal metabolism // *Clin. Pharmacol. Ther.* 1973. 14:666—672.
60. Rosenberg M. J. Practical aspects of reproductive surveillance // *Reproduction: The New Frontier in Occupational and Environmental Health Research. Proc. 5th Ann. RMCOEH Occup. Environ. Health Conf., 1983,* J. E. Lockey, G. K. Lemasters, W. R. Keye, eds. A. R. Liss, New York, 1984. P. 147—156.
61. Roussel C., Tuchmann-Duplessis H. Dissociation des actions embryotoxique et teratogene du triton W. W. 1339. *C. R. Acad. Sci [D] (Paris)* 1968. 266:2171—2174.
62. Roux C. Action teratogene du triparanol chez l'animal // *Arch. Fr. Pediatr.* 1964. 21:451—464.
63. Rutledge J. C., Generoso W. M. Fetal pathology produced by ethylene oxide treatment of the murine zygote // *Teratology.* 1989. 39:563—572.
64. Schardein J. L. *Drugs as Teratogens.* CRC Press, Cleveland. 1976.
65. Schardein J. L. Teratologic testing: Status and issues after two decades of evolution // *Rev. Environ. Contam. Toxicol.* 1988. 102:1—78.

66. Schardein J. L., Petrere J. A. Unusual expression of teratogenicity in the rat // *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 1979. 48:A 122.
67. Shepard T. H. *Catalog of Teratogenic Agents.* Johns Hopkins University Press, Baltimore, 1980
68. Shepard T. H. Teratology—information useful in advising health personnel and at-risk individuals // *Dev. Pharmacol.* 1983. 135:343–349.
69. Shepard T. H., Fantel A. G. Embryonic and early fetal loss // *Clin. Perinatol.* 1979. 6:219–243.
70. Spiers P. S. Does growth retardation predispose the fetus to congenital malformation // *Lancet.* 1982. 2:312–314.
71. Staples R. E. Predictiveness and limitations of test methods in teratology—overview // *Environ. Health Perspect.* 1976. 18:95–96.
72. Stratford B. F. Abnormalities of early human development // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1970. 107:1223–1232.
73. Tanimura T. Introductory remarks on behavioral teratology // *Congenital Anom.* 1980. 20:301–318.
74. Tuchmann-Duplessis H. Animal species and drug-induced teratogenicity // *Proc. Eur. Soc. Study Drug Toxicol.* 1970. 11:33–49.
75. Turbow M. M., Clark W. H., DiPaolo J. A. Embryonic abnormalities in hamsters following intra-uterine injection of 6-aminonicotinamide // *Teratology.* 1971. 4:427–432.
76. Vorhees C. V. Methods in behavioral teratology screening: Current status and new developments // *Congenital Anom.* 1987. 27:111–124.
77. Warkany J. Congenital malformations and pediatrics // *Pediatrics.* 1957. 19: 725–733.
78. Warkany J. *Congenital Malformations. Notes and Comments.* Year Book Medical Publishers, Chicago, 1971.
79. Wilcox A. J. Intrauterine growth retardation: Beyond birthweight criteria // *Early Hum. Dev.* 1983. 8:189–194.
80. Wilcox A. J., Weinberg C. R., O'Connor J. F., Baird D. D., Schlatterer J. P., Canfield R. E., Armstrong E. G., Nisula B. C. Incidence of early loss of pregnancy // *N. Engl. J. Med.* 1988. 319:189.
81. Wilson J. G. Experimental studies on congenital malformations // *J. Chronic Dis.* 1959. 10:111–130.
82. Wilson J. G. Teratogenic interaction of chemical agents in the rat // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1964. 144:429–436.
83. Wilson J. G. Embryologic considerations in teratology // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1965. 123:219–227.
84. Wilson J. G. Effects of acute and chronic treatment with actinomycin D on pregnancy and the fetus in the rat // *Harper Hosp. Bull.* 1966. 24:109–118.
85. Wilson J. G. Mechanisms of abnormal development // *Proceedings, Conference on Toxicology: Implications to Teratology.* R. Newburgh, ed. NICHHD, Washington, D.C. 1971. P. 81–114.
86. Wilson J. G. Use of rhesus monkeys in teratological studies // *Fed. Proc.* 1971. 30:104–109.
87. Wilson J. G. Abnormalities of intrauterine development in nonhuman primates // *Acta Endocrinol. Copenh.* [Suppl]. 1972. 71:261–292.
1. Wilson J. G. *Environment and Birth Defects.* Academic Press, New York, 1973.
88. Wilson J. G. Environmental effects on intrauterine death in animals // *Human Embryonic and Fetal Death.* I. H. Porter and E. B. Hook, eds. Academic Press, New York, 1980. P. 19–27.
89. Woo D. C., Hoar R. M. Reproductive performance and spontaneous malformations in control New Zealand white rabbits: A joint study by MARTA // *Teratology.* 1982. 25:82A.
90. Woollam D. H. M., Millen J. W. The modification of the activity of certain agents exerting a deleterious effect on the development of the mammalian embryo // *Congenital Malformations.* Ciba Found. Symp. G. E. W. Wolstenholm and C. M. O'Connor, eds. Little, Brown & Co., Boston, 1960. P. 158–172.
91. Yasuda M., Ariyuki F., Nishimura H. Effect of successive administration of amphetamine to pregnant mice upon the susceptibility of the offspring to the teratogenicity of thio-tepa // *Congenital Anom.* 1967. 7:66–73.

Информация об авторах

Валькович Эрнест Иванович – д.м.н., профессор, зав. кафедрой гистологии и эмбриологии ГБОУ ВПО “Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия” Минздрава России. 194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2.

Олейник Елена Анатольевна – к.п.н., доцент, доцент кафедры анатомии ФГБОУ ВПО “Национальный государственный университет физической культуры, спорта и здоровья им. П. Ф. Лесгафта, Санкт-Петербург”. 190121, г. Санкт-Петербург, ул. Декабристов, д. 35.

Поступила в редакцию 22.05.2012 г.