

## Оглавление

---

|                                                                   |   |
|-------------------------------------------------------------------|---|
| 2.1. Никотин.....                                                 | 1 |
| 2.2. Инфекционные заболевания, передающиеся от матери плоду ..... | 2 |
| 2.3. Ионизирующее излучение .....                                 | 2 |
| 2.4. Наркотические и лекарственные препараты .....                | 3 |
| 2.5. Алкоголь .....                                               | 3 |
| 3.1 Введение.....                                                 | 4 |
| 3.2 Материалы и методы исследования.....                          | 5 |
| 3.3 Результаты и их обсуждение.....                               | 5 |
| 3.4 Заключение.....                                               | 6 |

# Тератогенез

---

## Глава 1. Тератогенное действие

(от греч. Τέρατος «чудовище, урод, уродство») — нарушение эмбрионального развития под воздействием тератогенных факторов — некоторых физических, химических (в том числе лекарственных препаратов) и биологических агентов (например, вирусов) с возникновением морфологических аномалий и пороков развития.

## Глава 2. Тератогенные факторы

---

### 2.1. Никотин<sup>1</sup>

К числу вредных компонентов табачного дыма относятся смолы, раздражающие вещества, монооксид углерода и никотин. Два последних попадает в кровь матери, если она курит, а затем проходит через плаценту в кровоток плода.

Данные получены о воздействии курения, снижает на массу ребенка:

Средняя масса новорожденного составляет 3,40 кг. Если мать на всем протяжении беременности выкуривает по 10-20 сигарет в день, то ее ребенок при рождении весит в среднем на 200г меньше, т.е масса на 6% ниже нормальной. Выкуривание 30 сигарет в день снижает массу новорожденного на 10% - это состояние называется **задержкой внутреннего роста**. Оно может стать причиной преждевременных родов. У детей, масса которых при рождении была ниже нормы, или родившихся преждевременно, риск возникновения осложнений при наличии проблем со здоровьем выше, что ведет к повышению перинатальной смертности (смерть непосредственно до или после рождения).

---

## 2.2. Инфекционные заболевания, передающиеся от матери к плоду <sup>1</sup>

Большинство бактерий слишком крупны, чтобы проходить сквозь плаценту, однако вирусы по большей части достаточно малы и в состоянии делать это. Поэтому мать, заразившись вирусной болезнью, может передать ее плоду и нанести ему гораздо больше вреда, особенно на ранних стадиях развития, когда органы еще только формируются. Наибольшую опасность представляет три вирусных заболевания: **коревая краснуха, ВИЧ-инфекция и гепатит В**.

Заражение эмбриона или плода краснухой может привести к самопроизвольному аборту или врожденным порокам. Самые частые из них – слепота, глухота, пороки сердца и различные расстройства нервной системы. Возможно также резкое выраженное отставание в умственном развитии.

ВИЧ-инфекции и гепатит В не вызывают врожденных пороков развития, но угрожают жизни.

## 2.3. Ионизирующее излучение <sup>2</sup>

Данные о действии ионизирующих на эмбрион и плод человека получены в результате изучения последствий лучевой терапии (при облучении области живота беременных женщин) и исследований детей, подвергшихся внутриутробному облучению в Хиросиме и Нагасаки. Общий вывод этих наблюдений однозначен — радиочувствительность плода высокая, и она тем выше, чем плод моложе.

У выживших детей повреждающее действие радиации проявляется в виде различных уродств, задержки физического и умственного развития или их сочетаний. Наиболее частые уродства — микроцефалия, гидроцефалия, аномалии развития сердца.

---

## **2.4. Наркотические и лекарственные препараты 1**

**Запрещенные наркотики:** Среди этих наркотиков больше всего беспокойства вызывают героин, кокаин, особенно высокоочищенный кокаин или крак.

Если женщина приобрела зависимость от одного из этих наркотиков, то ее ребенок также имеет шансы приобрести такую зависимость, и обычно после рождения ему приходится испытывать синдром отмены.

В период внутриутробного развития у плода может возникнуть перманентное положение головного мозга, в результате чего может наблюдаться задержка умственного развития или нарушение поведения.

**Фармацевтические препараты:** препараты, которые можно купить без рецепта, тщательно проверяют на выявление вредных воздействий, но их можно считать безвредными только при точном выполнении приложенной к ним инструкции. Однако, когда это допустимо, вероятно, было бы вовсе не принимать лекарств, особенно на ранних стадиях беременности, поскольку большинство из них легко проходят через плаценту, а говорить об их абсолютной безопасности во всех случаях представляется неравноправной.

Трагедия, связанная с талидомидом, заставляет усилить тестирование лекарственных препаратов. Талидомид появился в начале 60-х; его выписывали беременным женщинам особенно тяжело переносившим тошноту беременности. Довольно быстро удалось установить, что увеличение числа младенцев, рождающихся с деформированными конечностями, вызвано талидомидом, и он был запрещен. Однако до запрета уже в период с 1956 по 1962 годы в ряде стран мира родилось по разным подсчетам от 8000 до 12000 детей с врожденными уродствами

## **2.5. Алкоголь <sup>3</sup>**

Алкоголь легко проходит через плаценту. Высокое потребление спиртного при беременности может вызвать состояние, известное как алкогольный синдром плода или **Фетальный алкогольный синдром (ФАС)**

---

# **Глава 3. Роль трансформирующего фактора роста — $\beta 1$ в развитии фетального алкогольного синдрома 3**

## **3.1 Введение**

Бедственное состояние результатов всех антиалкогольных программ тянет за собой цепочку других проблем. Однако ни одна из этих проблем не является столь животрепещущей, как женский алкоголизм и такое последствие этого явления как развитие фетального алкогольного синдрома (ФАС) у детей

В результате серии зарубежных исследований предложена и наиболее часто используется следующая диагностическая система ФАС–ИОМ [1–4]. Последняя базируется на документировании лицевых отклонений (сглаженный носогубный желобок, тонкая кайма верхней губы, короткая глазная щель), наличии дефицита веса и роста, доказательствах структурно-функциональных отклонений со стороны центральной нервной системы, данных употребления матерью алкоголя во время беременности. Большинство детей с ФАС имеют задержку физического, нервно-психического развития. По литературным данным, именно ФАС занимает лидирующую позицию в списке известных причин задержки умственного развития [5].

В медицинской литературе имеется ряд гипотез, объясняющих механизм развития ФАС. Это, прежде всего, тератогенное действие этанола на эмбрион и плод и генетическая особенность биотрансформационных систем в отношении этанола у беременных [6]. Большая часть детей, рожденных от пьющих женщин, имеют малую массу при рождении и в дальнейшем отстают в физическом развитии.

В связи с этим представляет большой интерес изучение факторов роста (ФР), которые предопределяют будущую морфологию (развитие) как плаценты, так и плода. В результате наметилось новое направление в изучении патогенеза ФАС [7]. Есть основания считать его перспективным, поскольку ФР — клеточные полипептиды, способные стимулировать или тормозить рост тканей. Изменение их уровня можно считать одним из ведущих механизмов таких клинических проявлений как отставание в физическом развитии внутриутробно (ЗВУРП) и в постнатальном периоде; морфологические и клинические признаки недоразвития центральной нервной системы, мозгового и лицевого черепа, зрительного и слухового анализаторов, что, как уже говорилось, составляет клиническую основу ФАС.



(<http://www.aafp.org/afp/2005/0715/p279.html>)

Большой интерес представляет трансформирующий фактор роста  $\beta 1$  (TGF- $\beta 1$ ), оказывающий множественное влияние на большое число типов клеток. Так, TGF- $\beta 1$  участвует в регуляции роста клеток, их дифференцировки и апоптозе, а также в модуляции иммунной системы. Все вышесказанное явилось обоснованием цели исследования: выявление возможных различий содержания трансформирующего фактора роста  $\beta 1$  (TGF- $\beta 1$ ) в сыворотке крови беременных женщин, злоупотребляющих алкоголем, и не принимающих спиртные напитки

### **3.2 Материалы и методы исследования**

Было обследовано 28 беременных женщин. Из них I группу (основную) составили 8 женщин (имеющих в анамнезе указания на пристрастие к алкоголю), II группу (контрольную) — 20. Определение уровня TGF- $\beta$ 1 производилось на 11–14 неделе беременности. Для определения TGF- $\beta$ 1 использовали метод гетерогенного твердофазного иммуноферментного анализа (тест-система Human TGF- $\beta$ 1 ELISA BMS249/2 and BMS249/2TEN, Bender MedSystems, Австрия). Учитывая особенности течения периода беременности у обследуемых женщин (гестозы, экстрагенитальная патология и заболевания гинекологические), было решено провести параллельное исследование TGF- $\beta$ 1 у крыс. Исследования проводились в осенне-зимний период на 26 крысах стадного разведения линии Вистар в возрасте 1–2 месяцев, массой 280–300 г. Животные содержались при комнатной температуре в условиях свободного доступа к пище. Они были разделены на две группы: I — основная (13 животных, получавших вместо воды в течение 1 месяца до беременности и в течение всей беременности 15% раствор спирта), II — контрольная (13 интактных крыс). Для определения TGF- $\beta$ 1 использовали метод гетерогенного твердофазного иммуноферментного анализа (тест-система Rat TGF- $\beta$ 1 ELISA BMS623 and BMS623TEN, Bender MedSystems, Австрия). Учет результатов производился с использованием фотометра STAT FAX. Статистическая обработка фактического материала осуществлялась на персональном компьютере при помощи программы Microsoft® Excel 2002 (10.3506.2625), в приложении Microsoft Office 2002, с использованием метода альтернативного варьирования с определением t-критерия.

### **3.3 Результаты и их обсуждение**

В первой группе (8 беременных женщин) средний возраст составил 33,5 года (смотри таблицу). Среди генитальной патологии обращает на себя внимание наличие хронической внутриматочной инфекции, указания на мертворожденных детей у 2 женщин. Каждая вторая беременная, помимо употребления алкоголя, являлась никотинзависимой. Вторая группа была представлена 20 женщинами, средний возраст которых составил 31,6 года. Среди экстрагенитальной патологии обращало на себя внимание, также как и у пациенток I группы, наличие хронических соматических заболеваний, у 7 беременных имелись в анамнезе указания на прерывания предыдущих беременностей в ранние сроки. Однако основная и контрольная группы не имели статистически значимых отличий репродуктивного статуса и соматического здоровья. Напротив, средний показатель TGF- $\beta$ 1 в I группе составил 71,7 нг/мл, во II группе — 6,6 нг/мл ( $t = 2,18$ ,  $p < 0,05$ ). Референтные значения TGF- $\beta$ 1 0–3,46 нг/мл. Логически следовало бы ожидать снижения фактора роста в первой группе, но напротив, в результате проведенного исследования мы получили увеличение его в несколько раз, что требует своего объяснения. Кроме алкоголизации, мы имели практически одинаковый спектр воздействий на течение беременности и развитие плода. Все вышесказанное подвигло нас провести экспериментальную часть работы на здоровых животных. При этом при сопоставлении естественно исключались генетическая и экстрагенитальная патология, имевшие место у беременных женщин, бытовые и стрессовые влияния (никотин и т. п.). Как было сказано в разделе «Материалы и методы исследования», крысы были разделены на две группы — пьющие и непьющие, т. е. получавшие только алкоголь или только воду. В результате были также получены статистически значимые различия в значениях TGF- $\beta$ 1: в опытной группе  $M = 187,9$  нг/мл, в контрольной  $M = 129,7$  нг/мл,  $t = 2,68$ ,  $p < 0,02$ . И хотя этот вопрос мало изучен и требует дальнейшего осмысливания, параллелизм показателей фактора роста у беременных женщин и опытных животных позволяет высказаться о дефектности рецепторного аппарата клеток-мишеней. По данным ряда авторов, накопление этого фактора в крови [8] может быть связано с блокированием TGF- $\beta$ 1-рецепторов развивающихся клеток алкоголем, в результате чего нарушаются рост и миграция клеток и активизируется апоптоз. Также TGF- $\beta$ 1 ингибирует пролиферацию клеток цитотрофобласта нормальной плаценты [9], что при повышении концентрации данного фактора роста может привести к первичной

плацентарной недостаточности, а это, в свою очередь, к развитию синдрома задержки внутриутробного развития плода, который является одним из диагностических критериев ФАС.

| №<br>п/п | Клинико-<br>лабораторная характеристика | Группа<br>I группа<br>(n = 8) | II группа<br>(n = 21) |          |
|----------|-----------------------------------------|-------------------------------|-----------------------|----------|
| 1        | Внутриматочная инфекция                 | 6                             | 13                    | P > 0,5  |
| 2        | Мертворождения в анамнезе               | 2                             | —                     | P > 0,5  |
| 3        | Выкидыши в анамнезе                     | 1                             | 7                     | P > 0,5  |
| 4        | Заболевания сердечно-сосудистой системы | 5                             | 9                     | P > 0,5  |
| 5        | Заболевания ЖКТ                         | 3                             | 6                     | P > 0,5  |
| 6        | Заболевания мочеполовой системы         | 1                             | 7                     | P > 0,5  |
| 7        | Заболевания щитовидной железы           | 1                             | 3                     | P > 0,5  |
| 8        | Никотиновая зависимость                 | 4                             | 2                     | P > 0,5  |
| 9        | TGF-β1                                  | M = 71,7 нг/мл                | M = 6,6 нг/мл         | P < 0,05 |

Таблица. Состояние здоровья обследуемых женщин

### 3.4 Заключение

Полученные данные — повышение концентрации TGF-β1 у женщин, принимавших алкоголь во время беременности, и подобная тенденция в эксперименте у алкоголизированных беременных крыс — позволяют высказаться о имеющемся блоке рецепторов к фактору роста, связанном с действием этанола. Возможно, в этих условиях реализуется обратная связь. На основе этих положений становится возможным объяснение комплекса клинических данных, свойственных новорожденным с ФАС: ЗВУРП, фациальные отклонения, изменения со стороны ЦНС, а также патология плаценты у алкоголизированных рожениц.

## Список Литературы

- <sup>1</sup> Д.Тейлор, Н.Грин, У.Стаут Биология третий том
- <sup>2</sup> Радиобиология человека и животных», С. П. Ярмоненко, А. А. Вайнсон, М., Высшая школа, 2004
- <sup>3</sup> <http://elibrary.ru/item.asp?id=16391916>